

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 981**

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 10719784 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2401253**

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:

**09.03.2016**

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**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 562 981 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**

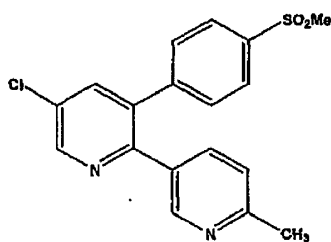
[0001]La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de Etoricoxib y también a un procedimiento para la preparación de sales de β-clorovinamidinio sustituido con un grupo alquilo cíclico (con o sin heteroátomo), que es uno de los intermedios para la preparación de Etoricoxib.

10

**Antecedentes de la invención**

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).

15



Etoricoxib [Fórmula (I)]

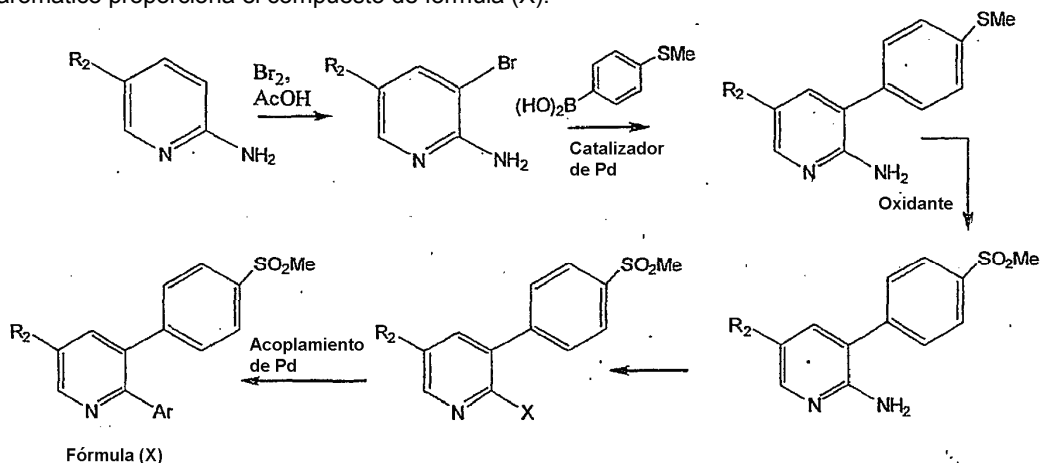
20

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 la 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).

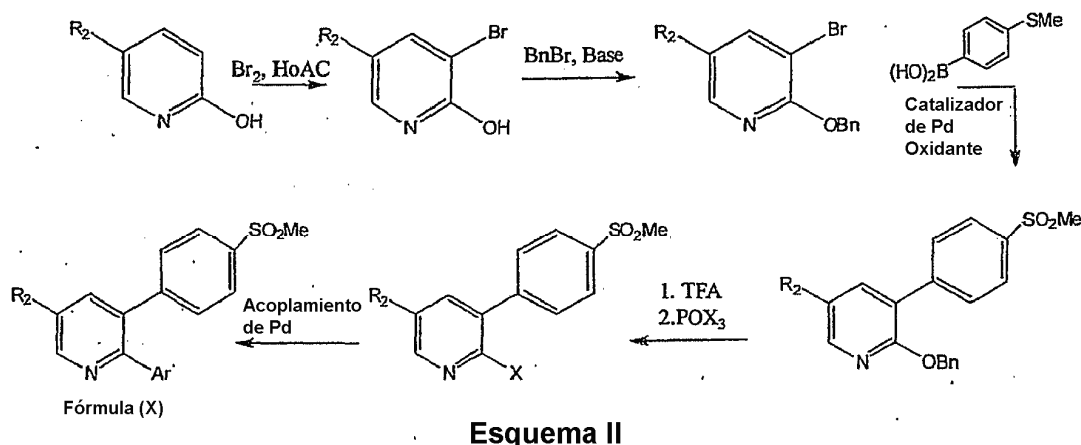
30



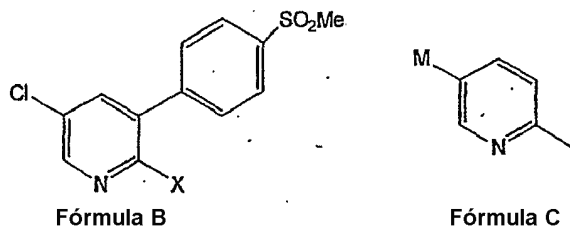
**Esquema I**

35

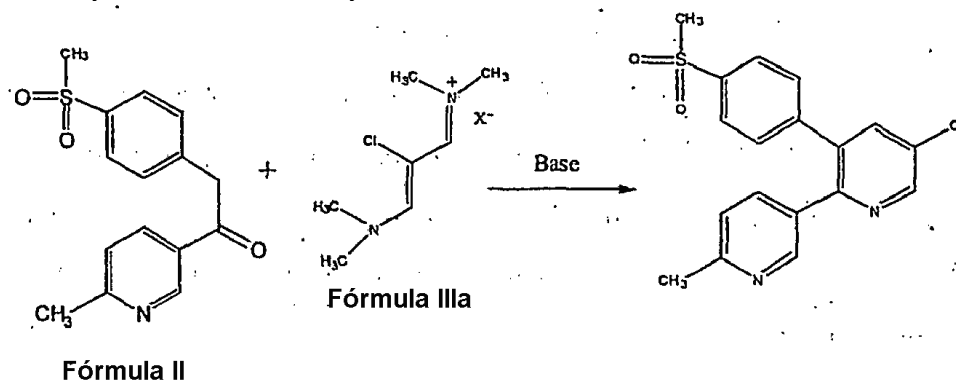
La solicitud WO 9803484 también describe un segundo método para la preparación del compuesto de fórmula (X), que es como el del esquema II.



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)<sub>2</sub> o SnMe<sub>3</sub>, en presencia de un catalizador de paladio para producir Etoricoxib.



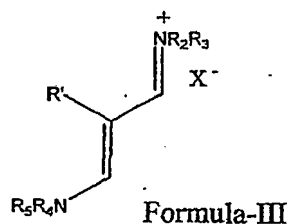
10 Un procedimiento para la preparación de Etoricoxib como el descrito en el esquema III, se describe en el documento US 6040319, en donde X representa fosfatos, sulfatos, acetatos, perclorato, boratos, antimoniatos, haluros, napsilato, concretamente, hexafluorofosfato, sulfato, mesilato, tosilato, triflato, 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 20 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.

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 [0011]Ciertas sales de  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -clorovinamidinio sustituido. Este documento también indica que la sal de  $\beta$ -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. Por tanto, existe una necesidad de preparar sales de  $\beta$ -clorovinamidinio sustituido que contienen un grupo cíclico que contiene uno o más heteroátomos, como uno de los intermedios para la preparación de Etoricoxib, en forma pura y con alto rendimiento y la preparación de

20 [0012]Etoricoxib utilizando este intermedio, de una manera económica y aplicable a escala industrial. Los autores de la presente invención describen en la presente memoria un procedimiento mejorado para la preparación de sales de  $\beta$ -clorovanamidinio sustituidos diferentemente que contienen un grupo cíclico que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, y también un procedimiento para la preparación de Etoricoxib utilizando las sales de  $\beta$ -clorovanamidinio sustituidas obtenidas de este modo.

25 **Breve descripción de los dibujos**

[0013]La FIG.1 es un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de Etoricoxib obtenido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.

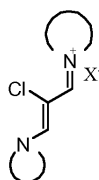
30 La FIG. 2 es un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la forma I de hexafluorofosfato de 2-cloro 1,3-(bis piperidil) trimetinio de acuerdo con la presente invención.

La FIG. 3 es un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la forma II de hexafluorofosfato de 2-cloro 1,3-(bis piperidil) trimetinio de acuerdo con la presente invención.

35 **Objetos de la invención**

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

40 [0015] En una realización se proporciona un procedimiento mejorado para preparar sales de  $\beta$ -clorovanamidinio sustituido de fórmula (IIIb)



(IIIb)

en donde



representa un grupo cíclico, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos.

[0016]En una realización preferida se proporciona un procedimiento mejorado para preparar sales de β-clorovanamidinio sustituido de fórmula de fórmula (IIIb).

5 **[0017]**En otra realización se proporciona un procedimiento para preparar Etoricoxib de fórmula (I) utilizando el intermedio de de fórmula (IIIb).

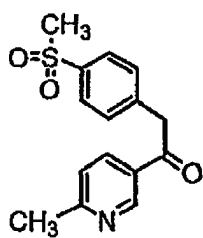
[0018]En una realización adicional se proporciona un procedimiento para la purificación de sales de β-clorovanamidinio sustituido de fórmula (IIIb).

10 [0019]En una de las realizaciones de la presente invención se describe un intermedio novedoso de fórmula (IIIc) y el uso de este intermedio en el procedimiento de preparación de Etoricoxib. Las anteriores y otras realizaciones se describen adicionalmente en los siguientes párrafos.

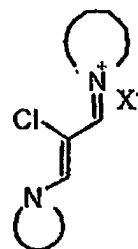
### Descripción detallada

15 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.

20 La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de Etoricoxib que consiste en hacer reaccionar sal de β-clorovanamidinio sustituido de fórmula (IIIb) y un compuesto de cetosulfona de fórmula (II).



Fórmula (II)



(IIIb)

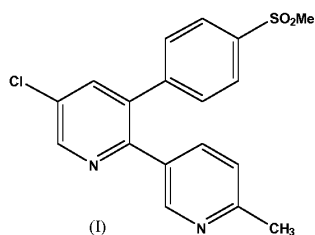
25 en donde



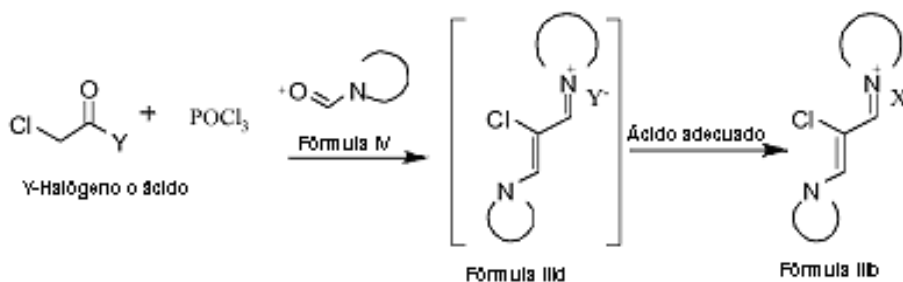
30 representa un grupo cíclico, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S y 'X' representa el contraión adecuado.

[0022] Por tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de Etoricoxib de fórmula (I) que comprende,

35



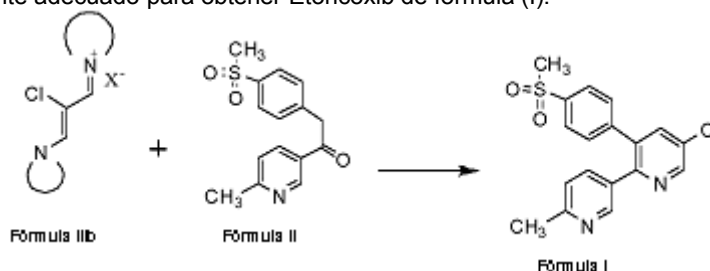
- 5 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un haluro de cloroacetilo adecuado o ácido cloroacético y oxiclورو de fósforo para obtener el compuesto de fórmula (IIIc) y convertir adicionalmente el compuesto de fórmula (IIIc) en su sal adecuada para obtener el compuesto de fórmula (IIIb),  
 (b)



10 en donde



- 15 representa un grupo cíclico, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S y 'X-' representa un contraión adecuado.  
 (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 Etoricoxib de fórmula (I).



- 20 **0023]** Preferiblemente, los grupos que comprenden



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

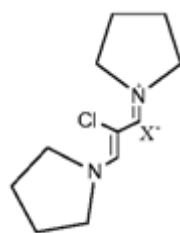
- 30 **[0024]** Preferiblemente, la sal adecuada del compuesto de fórmula (IIIb) se prepara mediante reacción del compuesto de fórmula (IIIc) con una sal adecuada de un ácido para obtener la sal correspondiente del compuesto fórmula (IIIb).

- 35 **[0025]** Preferiblemente, la sal adecuada de un ácido se selecciona del grupo que consiste en fosfato, sulfato, acetatos, perclorato, boratos, antimonita, haluros, benzoato, napsilato, hexafluorofosfato, tetrafluoroborato, cloruro, bromuro, fluoruro, yoduro, benzoato y carbonato.



- 5 [0039] La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para obtener una masa semisólida del compuesto de fórmula (III<sub>d</sub>), que se disolvió en un disolvente orgánico adecuado y con posterioridad se añadió a un ácido adecuado o una sal de un ácido adecuado a una temperatura adecuada a lo largo un período de tiempo adecuado. El pH de la mezcla de reacción se mantuvo a pH 3-5 utilizando una solución acuosa de una base adecuada. La sal de β-clorovanamidinio de fórmula (III<sub>b</sub>) se aisló añadiendo agua. Preferiblemente, el aislamiento se realiza mediante filtración.
- 10 [0040] Preferiblemente, el disolvente orgánico utilizado para obtener la sal se puede seleccionar del grupo que comprende de dimetilformamida (DMF), alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, butanol, 1,2-dimetoxietanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol y similares y sus mezclas adecuadas con agua.
- [0041] Preferiblemente, la temperatura en esta etapa se mantiene de 0°C a 25°C, más preferiblemente de 10°C a 20°C y muy preferiblemente at 0°C a 10°C.
- 15 [0042] Preferiblemente, el compuesto de fórmula (III<sub>d</sub>) se convierte en su sal adecuada de fórmula (III<sub>b</sub>) haciéndolo reaccionar con la sal de los ácidos correspondientes.
- 20 [0043] Preferiblemente, la sal de los ácidos adecuados se pueden seleccionar del grupo que comprende hexafluorofosfato, fosfato, sulfato, acetatos, perclorato, boratos, antimonita, haluros, benzoato, napsilato, tetrafluoroborato, cloruro, bromuro fluoruro, yoduro, benzoato, carbonato, hexafluoroantimonato.
- [0044] En una realización la invención abarca un procedimiento para la purificación de la sal de β-clorovanamidinio de fórmula (III<sub>b</sub>).
- 25 [0045] El procedimiento de purificación comprende disolver la sal de β-clorovanamidinio de fórmula (III<sub>b</sub>) en una mezcla de disolvente o disolventes adecuados y agua y agitar la mezcla de reacción. Con posterioridad la mezcla de reacción se lavó con uno o varios disolventes adecuados y agua para obtener la sal de β-clorovanamidinio con una pureza de > 95 %.
- 30 [0046] El disolvente adecuado utilizado en la etapa de purificación se puede seleccionar entre alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o sus ésteres adecuados o mezclas adecuadas de los mismos.
- [0047] La sal de β-clorovanamidinio de fórmula (III<sub>b</sub>) obtenida anteriormente se purificó adicionalmente (teniendo una impureza total de 1 a 3 %) recogiendo la sal de β-clorovanamidinio de fórmula (III<sub>b</sub>) en un disolvente adecuado y añadiendo una solución acuosa de un bisulfito o metabisulfito y con posterioridad lavando la solución con agua. El disolvente adecuado para la segunda purificación se puede seleccionar entre alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y ésteres adecuados o mezclas adecuadas de los mismos. Se prefieren los alcoholes.
- 35 [0048] La presente invención también proporciona un método para producir un compuesto de fórmula-(III<sub>b</sub>) como antes, en donde el compuesto de fórmula (III<sub>b</sub>) se purifica adicionalmente
- 40 i) disolviendo el compuesto de fórmula (III<sub>b</sub>) en alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o sus ésteres, opcionalmente con agua y con posterioridad aislando el compuesto de fórmula (III<sub>b</sub>);
- 45 ii) tratando el compuesto de fórmula (III<sub>b</sub>) con bisulfito o metabisulfito alcalino adecuado, en alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o sus ésteres y con posterioridad aislando el compuesto puro de fórmula (III<sub>b</sub>).
- [0049] El bisulfito o metabisulfito preferidos utilizados para la segunda purificación se puede seleccionar entre bisulfito o metabisulfito de sodio o potasio.
- 50 [0050] Preferiblemente, la sal de fórmula (III<sub>b</sub>) se obtiene con una pureza de al menos 99 % mediante HPLC.
- [0051] La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula estructural (III<sub>c</sub>), en donde 'X' representa un contraión adecuado.
- 55





Fórmula III:

5 **[0052]** En una de las realizaciones de la invención se describe hexafluorofosfato de 2-cloro 1,3-(bis piperidil) trimetinio y la sal de hexafluorofosfato de 2-cloro 1,3-(bis piperidinil) trimetinio con una pureza de al menos 99,9 % mediante HPLC.

10 **[0053]** Se ha encontrado sorprendentemente de acuerdo con la invención que el hexafluorofosfato de 2-cloro 1,3-(bis piperidil) trimetinio se obtiene en dos formas polimórficas diferentes, que son denominadas Forma I y Forma II respectivamente.

15 **[0054]** La Forma I del hexafluorofosfato de 2-cloro 1,3-(bis piperidinil) trimetinio obtenido de acuerdo con la presente invención está caracterizada por un patrón de XPRD sustancialmente de acuerdo con el patrón descrito en la Fig. 2.

20 **[0055]** La Forma I del hexafluorofosfato de 2-cloro 1,3-(bis piperidinil) trimetinio obtenido de acuerdo con la presente invención está también caracterizada por picos de XPRD en aproximadamente 9,06, 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° grados (2θ) (Fig. 2) y tiene un punto de fusión en el intervalo de 185-200°C. (Decomp.)

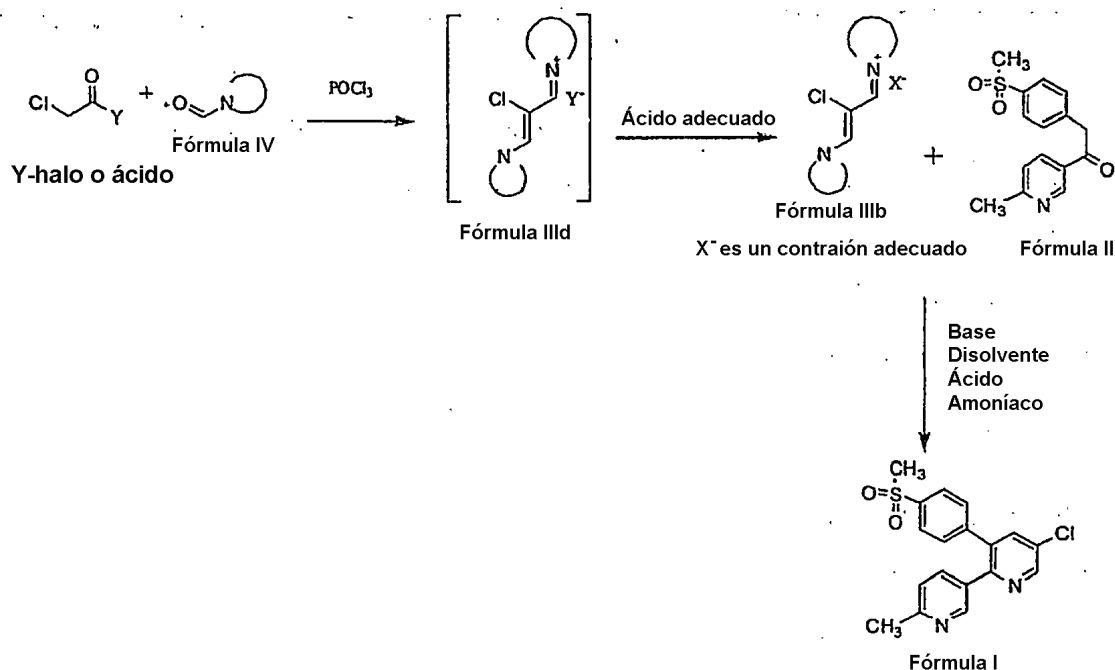
25 **[0056]** La Forma II del hexafluorofosfato de 2-cloro 1,3-(bis piperidinil) trimetinio obtenido de acuerdo con la presente invención está también caracterizada por picos de XPRD en aproximadamente 9,14, 10,142, 12,12, 12,96, 13,71, 17,06, 17,64, 18,24, 19,49, 20,520, 21,10, 21,56, 22,32, 22,74, 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) y tiene un punto de fusión en el intervalo de 190-197°C.

30 **[0057]** La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la preparación de Etoricoxib, utilizando la sal de ®-clorovanamidinio de fórmula (IIIb), que comprende las siguientes etapas:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula-(IV) con un haluro de cloroacetilo adecuado o ácido cloroacético y oxicluro fosforoso 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

35 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIIb) con un compuesto de fórmula (II) en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado para obtener compuesto de fórmula (I).

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



Preferiblemente, los grupos que comprenden



5

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

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

10

Preferiblemente, la sal de  $\beta$ -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  $\beta$ -clorovinamidinio de fórmula (IIIb), mediante los procedimientos descritos anteriormente. Preferiblemente, la temperatura en la etapa (a) es la descrita anteriormente.

15

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  $\beta$ -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.

20

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.

25

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 NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, hidruros tales como NaH y LHMDs, KHMDS y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como t-butoxido de sodio, potasio, litio y similares; isopropóxido de sodio, potasio, litio y similares.

30

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 puede realizar utilizando una disolución de formalina y amoniaco 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.

35

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.

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

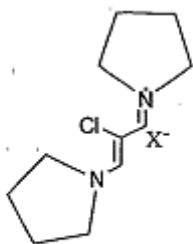
10 El disolvente adecuado utilizado para la recristalización de Etoricoxib se puede seleccionar entre alcoholes, ésteres, éteres adecuados o sus mezclas adecuadas. El disolvente preferido para la recristalización es el alcohol isopropílico.

10 **[0069]** En una de las realizaciones de la invención se describe Etoricoxib obtenido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención con una pureza de al menos 99,9 % mediante HPLC.

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

20 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° ± 0,2° grados (2θ) (Fig.1) y tiene un punto de fusión en el intervalo de 135-137°C.

25 **[0072]** En una de las realizaciones de la presente invención se describe un intermedio novedoso de fórmula (IIIc), y el uso de este intermedio en el procedimiento de preparación de Etoricoxib.



Fórmula IIIc

X<sup>-</sup> es un contraión adecuado

30 **[0073]** La sal hexafluorofosfato de 2-cloro 1,3-(bis pirolidinil) trimetinio se aisló y se caracterizó mediante los siguientes datos:

**RMN H<sup>1</sup>** (300MHz, DMSO-D6) <sup>TM</sup> (ppm): 1,82 - 1,95 (8 H, dd), 3,73 (4H, s), 4,01 (4H, s), 7,98 (2H, s);

**RMN C<sup>13</sup>** (75MHz, DMSO-D6) <sup>TM</sup> (ppm): 23,14, 25,50, 49,51, 56,73, 92,70, 156,53

**ESI MS** = 212,9 m/z (pico base).

35 **[0074]** En una realización adicional de la invención se describe una composición farmacéutica de Etoricoxib con un portador líquido o sólido, excipientes como es conocido en la técnica en donde el Etoricoxib es producido mediante el procedimiento descrito anteriormente.

40 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 1

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

45 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%.

50

## Ejemplo 2

## Preparación de Etoricoxib

- 5 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]etanona (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]etanona y la mezcla de reacción se calentó a 30-55°C durante 2-24 horas. La  
10 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 amoniaco (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),  
15 % de pureza mediante HPLC = 15,36% (Etoricoxib), 64,15% (compuesto de cetosulfona sin reaccionar de fórmula II

## Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia )

## 20 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  
25 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%.

## 30 Ejemplo 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  
40 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%.

## 45 Ejemplo 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]etanona (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  
50 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 amoniaco (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.  
55 HPLC pureza- 91,28% (Etoricoxib).  
60 La masa bruta se purificó para obtener Etoricoxib (4,7 g), rendimiento = 75,9%; Pureza mediante HPLC = 96,31%.

## Ejemplo 6

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

5 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.

10 % de Rendimiento = 23,13%, (4 g), pureza mediante HPLC = 44,63%.

## Ejemplo 7

## 15 Preparación de Etoricoxib

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]etanona (5 g) en THF y se mantuvo la mezcla durante 1 hora a 25-30°C. Con posterioridad, se 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 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.

20 Rendimiento = 3,1 g, (12,82%), pureza mediante HPLC = 15,36.% (Etoricoxib), (compuesto sulfona sin reaccionar 64,15%).

25

30

## Ejemplo 8

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

35 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 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 mediante HPLC = 93,09%. La masa bruta se purificó utilizando metanol:agua. Rendimiento = 5,2 g, (32,9%), pureza mediante HPLC = 98,87%.

40

## Ejemplo 9

## 45 Preparación de Etoricoxib

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]etanona (1 g) en THF y se mantuvo la mezcla durante 1 hora a 10-15°C. Con posterioridad, se 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 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.

50 Rendimiento = 0,9 g (40,84%), % de pureza mediante HPLC = 55,82% (Etoricoxib), (compuesto sulfona sin reaccionar = 34,44%).

55

60

## Ejemplo 10

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

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 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 11

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

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.

Rendimiento = 3 g, (18,75%), pureza mediante HPLC = 96,95%

#### Ejemplo 12

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

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.

Rendimiento = 55,3 g, (54%), pureza mediante HPLC = 72,74%.

#### Ejemplo 13

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

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 hora 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.

Rendimiento = 7,6 g, (22,22%), pureza mediante HPLC = 80,33%

#### Ejemplo 14

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

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.

Rendimiento = 10,5 g, (51,19%), pureza mediante HPLC = 83,87%.

#### Ejemplo 15

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

5 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.  
Rendimiento = 20 g, (47,39%), pureza mediante HPLC = 81,05%.

10 Ejemplo 16 (Ejemplo de referencia)

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

15 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  
20 obtener sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio.  
Rendimiento = 2 g, (10,42%), pureza mediante HPLC = 83,63%.

Ejemplo 17

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

[0093]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  
30 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  
Rendimiento = (45,27%), 37,2 g, pureza mediante HPLC = 83,24%.

35

Ejemplo 18

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

40 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%.

45 Ejemplo 19

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

50 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%.

55 Ejemplo 20

Preparación de Etoricoxib

60 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 trifloroacético (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 amoníaco (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.

Rendimiento = 8,6 g, pureza mediante HPLC = 91,28% (Etoricoxib) (compuesto de sulfona sin reaccionar <5%).

5

#### Ejemplo 21

##### Preparación de Etoricoxib

10 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-(metilsulfonyl)fenil]etanona (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.

15 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.

20 Rendimiento = 48,7 g, pureza mediante HPLC = 94,45% (Etoricoxib), (compuesto de sulfona sin reaccionar <5%).

#### Ejemplo 22

##### 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%).

35

#### Ejemplo 23

##### 2ª Purificación de Etoricoxib

40 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.

45

#### Ejemplo 24

##### Preparación de Etoricoxib

50 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-(metilsulfonyl)fenil]etanona (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.

55 Rendimiento = (55,12%) 1 g, pureza mediante HPLC = 67,8% (Etoricoxib), (compuesto sulfona sin reaccionar <5%).

60

#### Ejemplo 25



## Preparación de Etoricoxib

Se disolvió 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona (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. Rendimiento = 6,8 g (61%), pureza mediante HPLC = 99,34% (Etoricoxib), (compuesto sulfona sin reaccionar <5%).

## Ejemplo 26

## Purificación de Etoricoxib

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. 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 $\theta$ ) (Fig.1) y tiene un punto de fusión en el intervalo de 135-137°C.

## Ejemplo 27

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

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 NaPF<sub>6</sub> 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 = 581,3 g (78,7%), pureza mediante HPLC = 92,81%.

## Ejemplo 28

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

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 29

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

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.

Rendimiento = 305 g (90,15%), pureza mediante HPLC = 99,65%.

5 El hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio obtenido también se caracteriza por picos de XPRD a 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° (2θ) (Fig. 2, Forma I) y tiene el punto de fusión en el intervalo de 185-200°C. (Descomp.).

10

#### Ejemplo 30

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

15 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 NaPF<sub>6</sub> (preparado mediante la adición de una solución acuosa 5N de NaOH a una solución acuosa de HPF<sub>6</sub>) en el

20

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%.

#### Ejemplo 31

25

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

Se disolvió hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)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.

30

Rendimiento = 110 g (73,36%), pureza mediante HPLC: 99,06%

#### Ejemplo 32

35

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

Se disolvió hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)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.

40

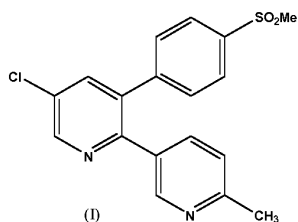
Rendimiento = 91,9 g (84,65%), pureza mediante HPLC: 99,51%.

El hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetinio obtenido se caracteriza también por picos de XPRD a 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.

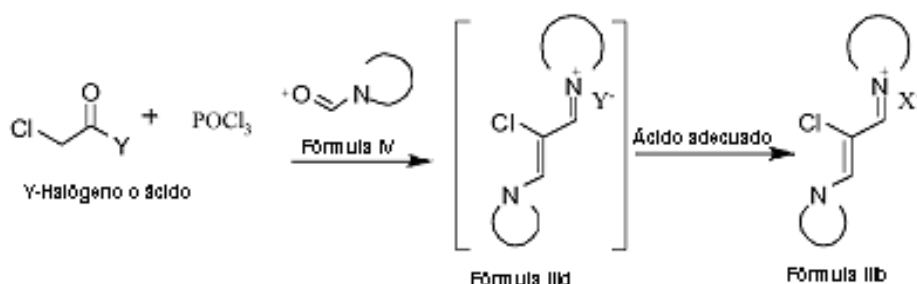
45

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de Etoricoxib de fórmula-(I) que comprende,



5 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un haluro de cloroacetilo adecuado o ácido cloroacético y oxiclورو fosforoso para obtener el compuesto de fórmula (III<sub>d</sub>) y convertir adicionalmente el compuesto de fórmula (III<sub>d</sub>) en su sal adecuada para obtener el compuesto de fórmula-(III<sub>b</sub>),



10

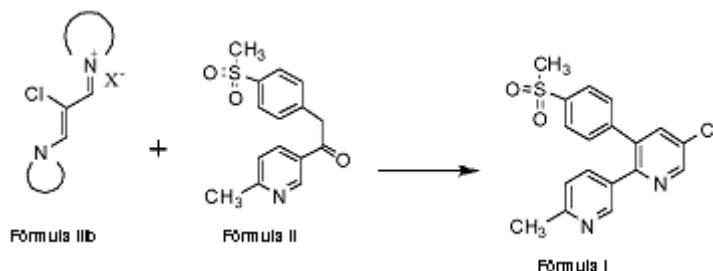
en donde



15

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

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III<sub>b</sub>) con un compuesto de fórmula (II) en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado para obtener el Etoricoxib de fórmula (I)



20

2. El procedimiento que se ha reivindicado en la reivindicación 1, en donde



25

se selecciona entre un grupo morfolidinilo, piperidinilo y pirrolidinilo.

3. El procedimiento que se ha reivindicado en 1, en donde la sal del compuesto de fórmula (III<sub>b</sub>) adecuada se prepara mediante reacción del compuesto de fórmula (III<sub>d</sub>) con una sal adecuada de un ácido para obtener la sal correspondiente del compuesto fórmula (III<sub>b</sub>).

30

4. El procedimiento que se ha reivindicado en la reivindicación 3, en donde la sal adecuada de un ácido se selecciona del grupo que consiste en fosfato, sulfato, acetatos, perclorato, boratos, antimonita, haluros,

benzoato, napsilato, hexafluorofosfato, tetrafluoroborato, cloruro, bromuro, fluoruro, yoduro, benzoato y carbonato.

5 **5.** El procedimiento que se ha reivindicado en la reivindicación 4, en donde la sal de ácido adecuada es hexafluorofosfato.

10 **6.** El procedimiento que se ha reivindicado en la etapa (b) de la reivindicación 1, en donde el disolvente adecuado se selecciona entre alcoholes C1-C6, hidrocarburos seleccionados entre benceno, tolueno y xileno; disolventes halocarbonados seleccionados entre mono- o di-haloalquilos C1-C4, disolventes que contienen nitrógeno seleccionados entre DMF, dimetilacetamida, N-etilpirrolidiona, N-metilpirrolidiona y acetoniitrilo y dioxano y dimetilsulfóxido.

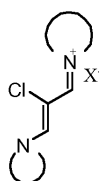
15 **7.** El procedimiento que se ha reivindicado en la reivindicación 6, en donde los disolventes se seleccionan entre alcohol C1-C6, THF, DMF, dioxano y dimetilsulfóxido.

20 **8.** El procedimiento que se ha reivindicado en la etapa (b) de la reivindicación 1, en donde la base adecuada utilizada se selecciona entre bases orgánicas o inorgánicas adecuadas, en donde las bases inorgánicas se seleccionan entre hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, hidruros de metales alcalinos, alcóxidos de metales alcalinos.

**9.** Un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula-(IIIb), en donde,

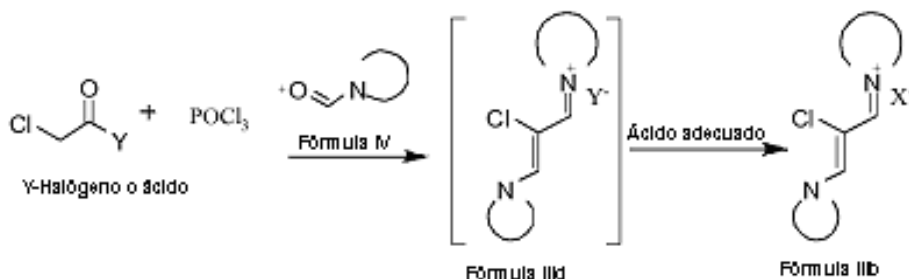


25 representa un grupo cicloalquilo, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S y 'X' representa el contraión adecuado, que se ha reivindicado en la reivindicación 1, que comprende



(IIIb)

30 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un haluro de cloroacetilo adecuado o ácido cloroacético y oxiclorigen fosforoso combinando el haluro de cloroacetilo o ácido cloroacético y oxiclorigen fosforoso a temperatura ambiente o inferior, y añadir el compuesto de fórmula (IV) a la combinación para obtener el compuesto de fórmula (IIIb) y convertir adicionalmente el compuesto de fórmula (IIIb) en su sal adecuada de fórmula (IIIb),



40 **10.** El procedimiento que se ha reivindicado en la reivindicación 9, en donde la temperatura es menor de 30°C.

**11.** El procedimiento que se ha reivindicado en la reivindicación 9, en donde la mezcla de reacción, después de la adición de los reaccionantes, se calienta a una temperatura de 50° a 150°C, más preferiblemente de 75°C a 120°C y muy preferiblemente, de 90°C a 100°C, para obtener el compuesto de fórmula (IIIb).

45 **12.** El procedimiento que se ha reivindicado en la reivindicación 9, en donde la reacción se lleva a cabo durante 3 horas a 25 horas, Preferiblemente durante 6 a 8 hrs.

13. El procedimiento de la reivindicación 9, en donde el compuesto de fórmula (IIIc) es convertido es su sal de fórmula (IIIb) adecuada haciéndolo reaccionar con la sal de los ácidos correspondientes.

5 14. El procedimiento que se ha reivindicado en la reivindicación 13 en donde, la sal de ácido adecuada se selecciona del grupo que comprende fosfato, sulfato, acetatos, perclorato, boratos, antimonita, haluros, benzoato, napsilato tal como hexafluorofosfato, tetrafluoroborato, cloruro, bromuro, fluoruro, yoduro, benzoato, carbonato, hexafluoroantimonato.

10 15. El procedimiento que se ha reivindicado en la reivindicación 14, en donde la sal de ácido adecuada es hexafluorofosfato.

16. El procedimiento que se ha reivindicado en la reivindicación 9, en donde el compuesto de fórmula (IIIb) es purificado adicionalmente

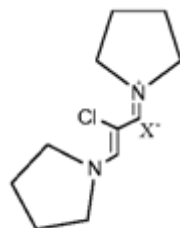
15 i) disolviendo el compuesto de fórmula (IIIb) en alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o sus ésteres, opcionalmente con agua y con posterioridad aislando el compuesto de fórmula (IIIb);

ii) tratando el compuesto de fórmula (IIIb) con bisulfito o metabisulfito alcalino adecuado, en alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o sus ésteres y con posterioridad aislando el compuesto de fórmula (IIIb).

20 17. El procedimiento que se ha reivindicado en la reivindicación 16, en donde el bisulfito o metabisulfito de metal alcalino se selecciona entre bisulfito o metabisulfito de sodio o potasio.

18. El procedimiento que se ha reivindicado en la reivindicación 16, en donde la sal de fórmula (IIIb) se obtiene con una pureza de al menos 99 % mediante HPLC.

25 19. Un compuesto de fórmula estructural (IIIc), en donde 'X' representa un contraión adecuado.



Fórmula IIIc

30 20. La Forma polimorfa I de hexafluorofosfato de 2-cloro 1,3-(bis piperidinil) trimetinio, **caracterizada por** un patrón de PXRD con picos a 9,06, 11,60, 12,06, 12,89, 13,64, 14,38, 16,02, 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° grados (2θ).

35 21. La Forma polimorfa II de hexafluorofosfato de 2-cloro 1,3-(bis piperidinil) trimetinio, **caracterizada por** un patrón de PXRD con picos a 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. 1

