

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 640**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2011 PCT/IN2011/000791**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2012 WO12066570**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2011 E 11817540 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2649049**

54 Título: **Un proceso para inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2**

30 Prioridad:

15.11.2010 IN MU31212010

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

28.02.2017

73 Titular/es:

**VIRDEV INTERMEDIATES PVT. LTD. (100.0%)
S. No. 33/1-A Plot No. 1 Khatodra
Surat - 395 002, IN**

72 Inventor/es:

**SHAH, DHARMESH MAHENDRA;
SOLANKI, SANJAY AMRATLAL;
JARIWALA, VIRAL NARENDRA;
VYAS, ASHOK VASANTRAY y
MISTRY, ASHOKKUMAR BHIKHUBHAI**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 603 640 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

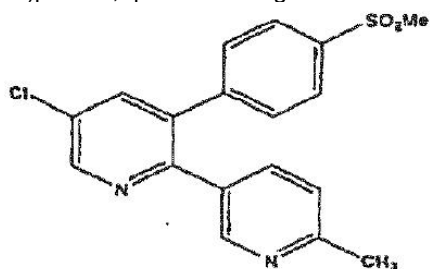
Un proceso para inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2

5

ÁMBITO DE LA INVENCION:

10

La presente invención se refiere a un proceso para la síntesis de un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2. Más en concreto, la invención se refiere a un proceso para la síntesis de 5-cloro-3-(4-metilsulfonyl)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, que tiene la siguiente fórmula (Fórmula I), a partir del novedoso compuesto que tiene la fórmula (IV).



Etoricoxib [Fórmula (I)]

15

ANTECEDENTES Y ESTADO ANTERIOR DE LA TÉCNICA:

20

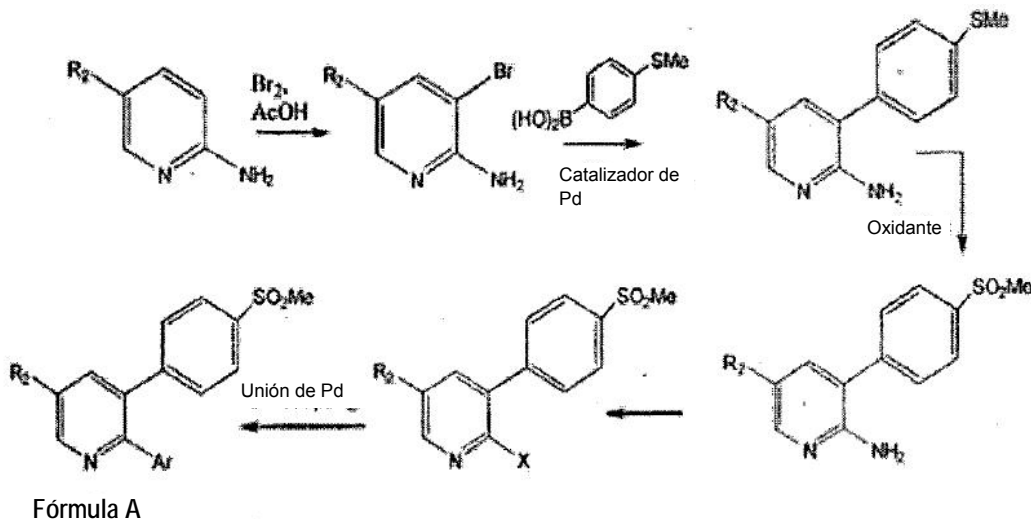
Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (abreviada como "cox-2") constituyen una clase de sustancias, conocidas como antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, por sus siglas en inglés), importantes especialmente gracias a sus buenas características ("perfil") de seguridad. Se sabe de NSAID usados con frecuencia (por ejemplo, derivados del ácido arilpropiónico o del ácido arilacético) que ocasionan irritación gástrica, y ulceración gástrica, cuando se usan de forma prolongada. Los inhibidores de la ciclooxigenasa-2, que actúan sobre el mecanismo de expresión de la isoenzima en los tejidos inflamados, tienen mejores características de seguridad en este aspecto.

25

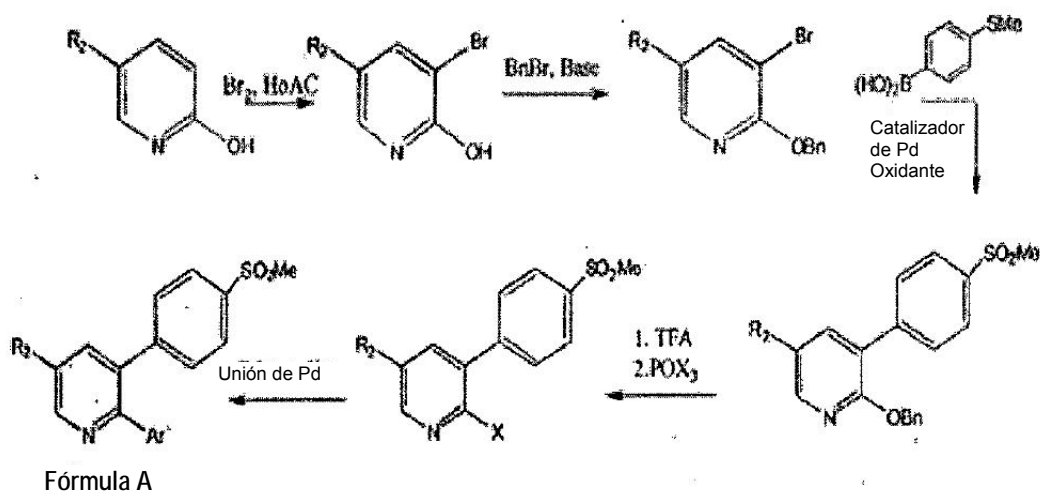
Etoricoxib inhibe selectivamente la isoforma 2 de la enzima ciclooxigenasa (COX-2) y, actualmente, ha sido autorizado, en más de 70 países, para indicaciones terapéuticas tales como el tratamiento de: artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, dolor lumbar crónico, dolor agudo, osteoartritis y gota.

30

En US5861419 se describen, de la manera que se ilustra en el siguiente esquema, compuestos que tienen la fórmula general (A), incluido el Etoricoxib.



Asimismo, en US5861419 se describe un proceso alternativo, de la manera que se ilustra en el siguiente esquema.

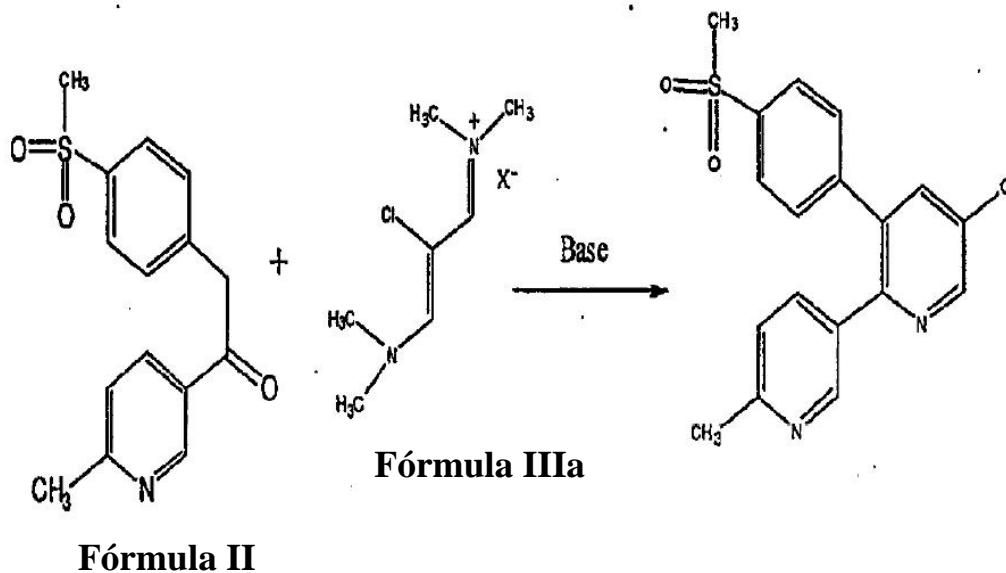


Los procesos que se describen en US5861419 comprenden una síntesis que se lleva a cabo en varios pasos y con la que la producción del producto final es escasa.

5

En US6040319 se describe otro proceso para la preparación de Etoricoxib, conforme al siguiente esquema. Se refiere a la condensación de un compuesto de Fórmula-II con un compuesto de Fórmula-IIIa, en donde X se puede seleccionar de un grupo que comprende: fosfatos, sulfatos, acetatos, perclorato, boratos, benzoato, napsilato y, en especial, hexafluorofosfato, sulfato, mesilato, tosilato, triflato, acetato, trifluoroacetato, tetrafluoroborato, tetrafenil borato, hexafluoro-antimoniato, cloruro, bromuro, fluoruro, yoduro, benzolato y napsilato. Se describen como bases adecuadas: hidróxidos sódico o potásico, carbonato de cesio, alcóxidos, amidas e hidruros de litio, sodio y potasio.

10



15

En WO 99/55830 se describe un proceso para la preparación de inhibidores de la cox-2, incluido el etoricoxib. Comprende la condensación entre una sal de vinamidinio y un derivado de una bencilpiridilcetona sustituido, que a su vez se sintetiza mediante una reacción de Grignard entre un derivado de una piridilamida y un haluro de tiometilbencilo, seguida de oxidación.

20

US 6.071.936 comprende derivados de piridinas sustituidos, sus composiciones farmacéuticas y un método para el tratamiento de enfermedades mediadas por la cox-2. Diversos compuestos incluidos en US 6.071.936 son, estructuralmente, derivados de una 2,3-diarilpiridina, que tienen un sustituyente sulfona. El esquema de síntesis comprendía una unión diario, catalizada mediante paladio, entre un derivado halogenado de una 2-aminopiridina y un ácido 4-(metiltio)fenilborónico, seguida de oxidación, así como una posterior unión con otra fracción arilo.

25

En US 6.001.843, US 6.596.736 B2 y US 6.812.346 B2 también se describen derivados piridínicos sustituidos de estructura similar, así como la metodología de síntesis aplicada. En dichas invenciones se presenta asimismo su uso en la preparación de formulaciones farmacéuticas que actúan como inhibidores de la cox-2.

5

En el documento de patente WO2010/097802 A2 se describe un proceso para la preparación del fármaco etoricoxib. Aunque anteriormente ya se había informado del uso de ciertas sales de β -cloro-vinamidinio sustituidas, la presente invención se refiere a la preparación de sales de β -cloro-vinamidinio alternativas que contienen un grupo sustituyente cíclico o heterocíclico. Además, la presente invención describe un proceso para la preparación de dichas sales de vinamidinio alternativas, así como un método de purificación. Asimismo, en la presente patente se documentan las características polimórficas de una de dichas sales de β -cloro-vinamidinio modificadas, a saber, el hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidil)trimetinio, que existe en forma-I y en forma-II. También se describe el proceso de preparación del etoricoxib mediante el uso de sales de vinamidinio (dichas sales) que contienen fracciones cíclicas.

10

Siempre existe la necesidad de concebir un método de síntesis más novedoso que pueda hacer posible un proceso mejor, rentable, para la preparación del fármaco mencionado.

15

OBJETIVOS DE LA INVENCION:

20

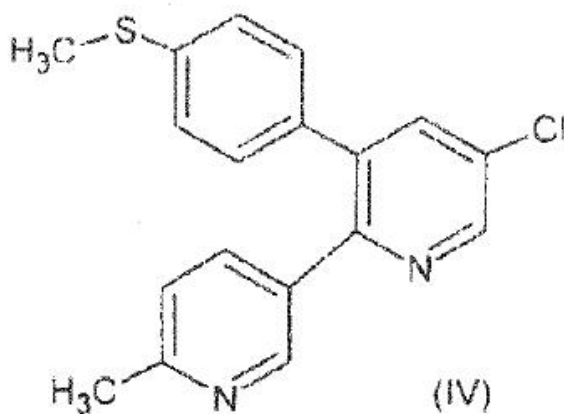
Teniendo en cuenta lo expuesto hasta aquí, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un proceso sencillo y eficaz para obtener un fármaco potente, concretamente la 5-cloro-3-(4-metilsulfonyl)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina de la Fórmula-I, que se sabe que es un inhibidor, de probada eficacia, de la ciclooxigenasa-2.

RESUMEN DE LA INVENCION:

25

En la presente invención se proporciona un proceso de síntesis del inhibidor de la ciclooxigenasa-2 conocido como etoricoxib, que tiene la fórmula-(I), a partir del compuesto de la fórmula (IV), que comprende someter al compuesto de la fórmula (IV) a oxidación en presencia de un catalizador de la oxidación, así como de un catalizador de transferencia de fase seleccionado de un grupo que comprende cloruro de metil-tri-n-octil-amonio, cloruro de metil-tri-n-butil-amonio, cloruro de bencetonio y cloruro de metil-bencetonio.

30



En un aspecto del proceso de la presente invención, el compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse mediante una reacción entre un derivado de una bencilpiridilcetona, de fórmula-(V), y un derivado de una sal de vinamidinio, de fórmula-(III), en presencia de una base. Después, se somete la masa de producto a una serie de pasos químicos y operativos, a fin de obtener un compuesto intermedio piridina anillado, representado por el compuesto de la fórmula-(IV).

35

El compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse a partir de cianuro de 4-metiltiobencilo como compuesto inicial. Se condensa dicho compuesto con metil-6-metil-nicotinato en presencia de una base, a fin de obtener el compuesto (VI), que se hidroliza y descarboxila para formar el compuesto (V). Se condensa el compuesto (V) con un derivado de una sal de vinamidinio, de fórmula-(III), en presencia de una base. Después, se somete la masa de producto a una serie de pasos químicos y operativos, a fin de obtener un compuesto intermedio piridina anillado, representado por el compuesto de la fórmula-(IV).

40

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS:

45

La presente invención se describe detalladamente haciendo referencia a los dibujos acompañantes. En los dibujos acompañantes:

5 La Figura 1 ilustra la hoja de estructuras;

La Figura 2 ilustra el espectro de infrarrojos del compuesto de la fórmula-(I) 5-cloro-3-(4-metilsulfonyl)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, es decir, etoricoxib;

10 La Figura 3 ilustra el espectro de infrarrojos del compuesto intermedio de la fórmula-(IV), a saber, 5-cloro-3-(4-metiltio)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina;

La Figura 4 ilustra el espectro PXRD (espectro de difracción de rayos X de muestras en polvo) de la 5-cloro-3-(4-metilsulfonyl)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina (es decir, del etoricoxib).

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION:

20 A continuación, se describe detalladamente la presente invención en relación a determinadas formas de realización preferidas y opcionales, de manera que se puedan entender y valorar en su totalidad los diversos aspectos de dicha presente invención.

La presente invención se describe detalladamente en las siguientes formas de realización, de conformidad con el objetivo ya mencionado de la invención.

25 En una realización preferida, se somete al compuesto de la fórmula (IV) 5-cloro-3-(4-metiltio)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina a oxidación en presencia de un oxidante seleccionado de entre peróxido de hidrógeno, peróxido sódico, etc., en condiciones catalíticas y bifásicas que comprenden fases orgánicas y acuosas.

30 Por lo general, la masa bifásica comprende agua, un hidrocarburo clorado, un compuesto oxidante, un catalizador de la oxidación y un catalizador de transferencia de fase. Por lo general, el solvente hidrocarburo clorado es al menos un solvente seleccionado de un grupo de solventes hidrocarburos clorados que comprende compuestos tales como cloroformo, dicloroetano, diclorometano y tetracloruro de carbono. Por lo general, el catalizador de la oxidación es al menos uno seleccionado de un grupo de sales que comprende molibdato sódico, vanadato sódico y tungstato sódico. La reacción de oxidación se lleva a cabo en una solución acuosa de peróxido de hidrógeno, dentro de un intervalo de temperaturas de 0°C a 20°C (preferiblemente, de 10°C a 14°C) y, después, se incrementa la temperatura a fin de alcanzar la temperatura ambiente, mientras se vigila mediante TLC (cromatografía en capa fina) la reacción hasta la conclusión de ésta. Se separan las fases, la porción acuosa se extrae usando el mismo solvente orgánico empleado en la reacción, todas las soluciones orgánicas se mezclan y se lavan con solución acuosa de carbonato sódico y agua hasta obtener un pH neutro, se secan sobre sulfato sódico anhidro; opcionalmente, se purifican mediante carbón activado; y se filtran y concentran a fin de retirar el solvente en condiciones de vacío. La masa residual se trata con un solvente alcohólico; por lo general, con al menos un solvente alcohólico seleccionado de un grupo que comprende metanol, alcohol rectificado, isopropanol, n-propanol y n-butanol; dicho solvente contiene de un 0% a un 4% de agua v/v. La masa de producto se enfría hasta (-)2°C-2°C, se filtra, se lava con el mismo solvente enfriado, y se seca, obteniéndose el producto en bruto etoricoxib, de la fórmula-(I).

45

La purificación del etoricoxib en bruto así obtenido conlleva un proceso de cristalización. El etoricoxib en bruto de la fórmula-(I) se purifica empleando una cristalización que incluye disolver el producto en al menos un solvente alcohólico seleccionado, por lo general, de un grupo que comprende n-propanol, isopropanol, metanol, alcohol rectificado, acetona; dicho solvente contiene de un 0% a un 6% de agua v/v. El producto en bruto se disuelve en el solvente a una temperatura elevada, se trata con carbón activado durante un período de 15-30 minutos, se filtra, y se enfría hasta temperatura ambiente y posteriormente hasta 12°C-15°C durante una hora aproximadamente. El filtrado del producto solidificado se aísla, se lava con solvente enfriado y se seca.

50

Alternativamente, se puede purificar el etoricoxib en bruto de la fórmula-(I) mediante su conversión en su sal. En ese caso, el proceso comprende hacer reaccionar ácido paratoluensulfónico con etoricoxib, en presencia de un solvente orgánico, a fin de obtener la sal del etoricoxib, y aislar dicha sal.

55

Después, la sal de ácido paratoluensulfónico y etoricoxib aislada se disuelve en agua en condiciones ambiente y se trata con solución acuosa de carbonato sódico hasta que se alcanzan condiciones levemente básicas. Después, la masa de producto se trata con tolueno, a una temperatura elevada, a fin de extraer la masa de producto en tolueno. La capa acuosa se extrae en tolueno y se mezcla con la primera solución de tolueno. Después, la solución de tolueno combinada se lava con agua, se purifica mediante tratamiento con carbón activado, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, y se concentra en condiciones de presión reducida, a fin de obtener un residuo. El residuo se vuelve a disolver en al menos un solvente alcohólico que, por lo general, se selecciona de un grupo que comprende metanol, etanol, alcohol

60

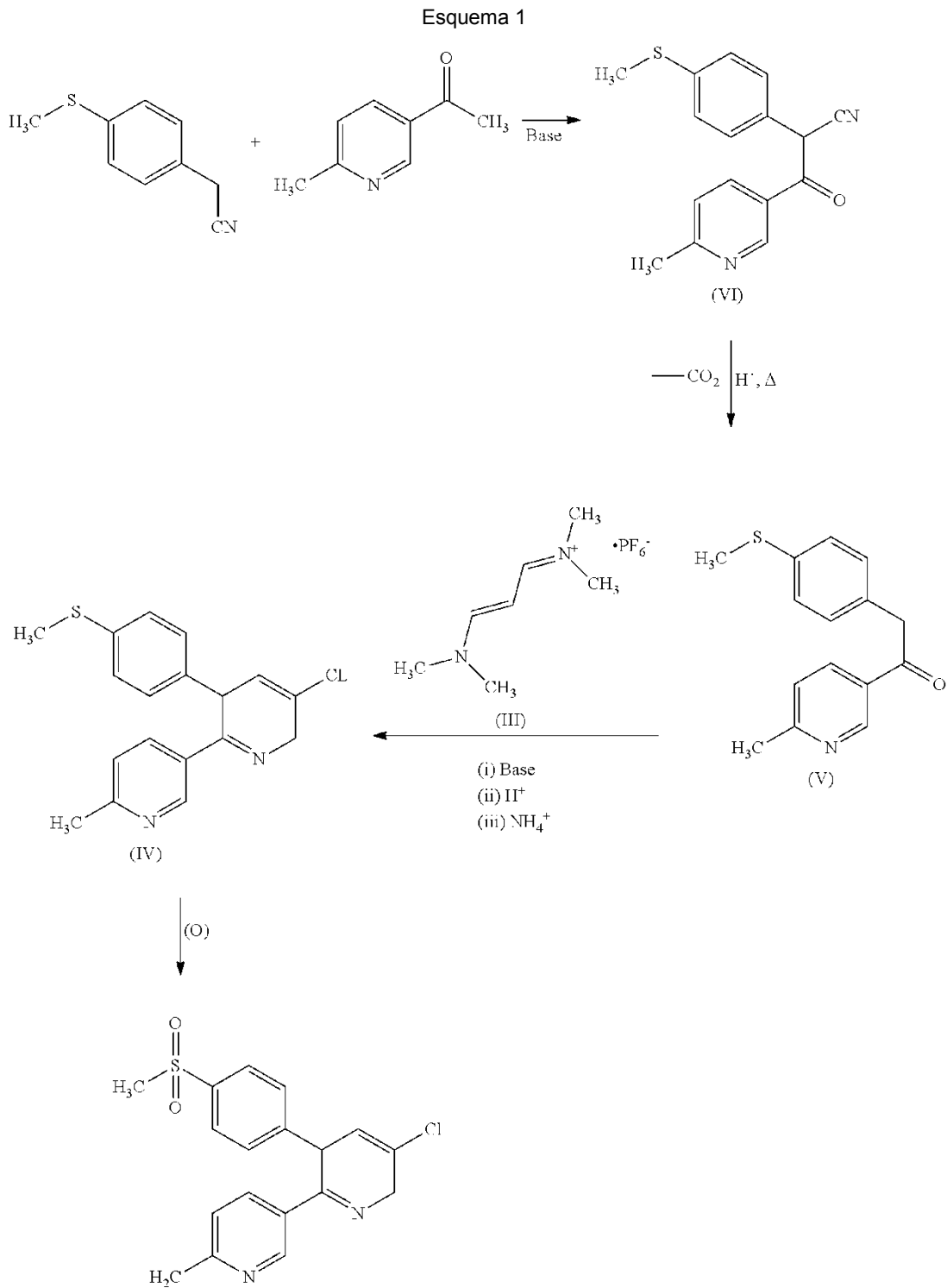
rectificado, isopropanol y n-propanol; dicho solvente contiene de un 0% a un 6% de agua. La solución se enfría hasta 5°C-10°C durante un período de 1-2 horas, se filtra, se lava con solvente enfriado y se seca a fin de obtener etoricoxib purificado.

- 5 En otra realización, el compuesto intermedio (IV) puede producirse haciendo reaccionar 1-(6-metil-3-piridinil)-2[4-(metiltio)fenil]etanona (V) con hexafluorofosfato de 2-cloro-N,N-dimetilamino-trimetinio (III) en presencia de una base, seguido de la adición de una mezcla de un alcohol y de un ácido a la misma temperatura, y adición de una solución acuosa de amoníaco, seguido de la adición de sal amónica anhidra, a fin de obtener (IV).
- 10 La presente invención proporciona un proceso sencillo y eficaz para la preparación del compuesto de la fórmula-(I), a saber, 5-cloro-3-(4-metilsulfonyl)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina (etoricoxib), de gran pureza.

El compuesto intermedio de la fórmula (IV) puede prepararse de la siguiente manera:

- 15 a. Condensar 4-metiltio-bencilcianuro con metil-6-metilnicotinato en presencia de una base adecuada y de un solvente adecuado, a temperatura de reflujo, a fin de obtener 1-(6-metil-3-piridinil)-2-ciano-2-[(4-metiltio)fenil]etanona (VI);
- 20 b. Hidrolizar el compuesto (VI) del paso (a) en presencia de un ácido a 40°C-50°C, seguido de descarboxilación *in situ* a temperatura de reflujo, a fin de obtener la 1-(6-metil-3-piridinil)-2[4-(metiltio)fenil]etanona de la fórmula (V); y
- 25 c. Hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (V) con la sal hexafluorofosfato de 2-cloro-N,N-dimetilamino-trimetinio (III) en presencia de una base a una temperatura comprendida en el intervalo de 0°C a 10°C, seguido de la adición de una mezcla de un alcohol y de un ácido, a la misma temperatura, y de la adición de una solución acuosa de amoníaco y sal amónica, seguido de calentamiento, a fin de obtener el compuesto intermedio 5-cloro-3-(4-metilsulfonyl)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina (IV).

En el siguiente Esquema 1 se proporciona una realización de la invención:



Esquema 1

5 Conforme al Esquema 1, el paso (a) de la presente invención comprende una condensación, catalizada por una base, entre el 4-metiltio-bencilnitrilo y el metil-6-metilnicotinato, en un solvente hidrocarburo. Por lo general, la base se selecciona de un grupo de bases tales como metóxido sódico, amida sódica, hidruro sódico, terbutóxido potásico y metóxido potásico. La base que es preferible usar es metóxido sódico o terbutóxido potásico. Por lo general, los hidrocarburos que se usan se seleccionan de entre heptano, tolueno, xileno o mezclas de éstos. La conclusión de la reacción se vigila mediante análisis TLC, y la masa de reacción se detiene en agua helada. El pH de la masa se ajusta mediante un ácido diluido, preferiblemente ácido clorhídrico diluido, hasta un valor de pH de 5,0 a 6,5, preferiblemente

10

de 5,2 a 6,3, y el producto 1-(6-metil-3-piridinil)-2-ciano-2-[(4-metiltio)fenil]etanona (VI) se aísla mediante filtración.

El compuesto de la fórmula (VI), en el paso (b), se hidroliza en presencia de un catalizador ácido a fin de obtener un compuesto que incluye ácido carboxílico; mediante calentamiento, dicho compuesto se descarboxila *in situ*, obteniéndose la 1-(6-metil-3-piridinil)-2-[4-(metiltio)fenil]etanona de la fórmula (V). El medio de reacción comprende una mezcla de un ácido carboxílico orgánico seleccionado de un grupo de ácidos tales como ácido fórmico, ácido acético glacial, ácido propiónico, ácido butírico o ácido pentanoico, con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico concentrado o ácido sulfúrico concentrado. Por lo general, en el proceso se usa una combinación de ácido acético glacial y ácido clorhídrico concentrado.

El compuesto de la fórmula (V) del paso (b) se extrae con un solvente hidrocarburo seleccionado de un grupo de solventes tales como hexano, heptano, ciclohexano o tolueno, y se basicifica, hasta un pH de 6,8 a 7,3, mediante una solución acuosa de amoníaco; preferiblemente, el solvente que se usa en la extracción es hexano, y el intervalo de pH preferido es de 6,9 a 7,2. La masa de producto se aísla mediante filtración y se seca a 45°C-60°C.

Opcionalmente, el proceso de extracción del compuesto de la fórmula (V) (paso b) puede llevarse a cabo extrayendo la masa de reacción del paso (b) después de la conclusión de la reacción y del ajuste del pH en un valor de 6,8 a 7,3, con solventes seleccionados de entre hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo o diclorometano, o de entre ésteres como el acetato de etilo o el acetato de propilo. Por lo general, como solvente preferido se usa el diclorometano. El compuesto intermedio (V) se aísla mediante concentración a fin de retirar el solvente; después, se añade otro solvente seleccionado del grupo de los alcoholes de peso molecular bajo, preferiblemente isopropanol, se enfría la masa hasta 10°C-12°C, se filtra el producto y, después, se seca a 45°C-50°C.

El compuesto intermedio (V) obtenido como se acaba de indicar puede opcionalmente purificarse mediante recristalización del mismo con metanol.

El compuesto 1-(6-metil-3-piridinil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etanona de la fórmula (V) conforme al paso (c) se trata con un catalizador básico en un solvente orgánico a una temperatura de 0°C a 20°C, preferiblemente de 0°C a 10°C, y más preferiblemente de 5°C a 8°C. El catalizador básico se selecciona de un grupo que comprende metóxido sódico, metóxido potásico, terbutóxido potásico, amida sódica e hidruro sódico. Por lo general, el catalizador básico que se usa es terbutóxido potásico. El solvente orgánico se selecciona de un grupo que comprende terbutanol, isopropanol, tetrahidrofurano y metil-terbutil-éter. Por lo general, el solvente que se usa es isopropanol. Después, se hace reaccionar la masa de reacción con la sal intermedia hexafluorofosfato de 2-cloro-N,N-dimetilamino-trimetinio, el compuesto de la fórmula (III), dentro de un intervalo de temperaturas de 0°C a 10°C durante un período de 2,0-4,0 horas, mientras se vigila el progreso de la reacción mediante TLC hasta que uno de los compuestos intermedios de reacción, a saber, el compuesto de la fórmula (V) está prácticamente totalmente consumido. Después, se trata la masa de reacción con una mezcla de un solvente alcohólico seleccionado de un grupo que comprende metanol, etanol, isopropanol, terbutanol y n-propanol, y de un ácido carboxílico seleccionado de un grupo de ácidos que comprende ácido fórmico, ácido acético, ácido n-propiónico y ácido n-butírico. Por lo general, el solvente alcohólico que se usa es isopropanol y el ácido carboxílico que se usa es ácido acético. La masa de reacción se mantiene a 0°C-10°C, preferiblemente a 5°C-10°C, durante un período de 2,5 a 3,0 horas. Después, se añade una solución acuosa de amoníaco, a lo que le sigue la adición de una sal amónica seleccionada de un grupo de sales que comprende acetato amónico, carbonato amónico, etc. Por lo general, en la reacción se usa acetato amónico. La masa se somete a reflujo a fin de completar la reacción, se enfría hasta temperatura ambiente y, después, se añade solución de amoníaco y solución de formaldehído. El solvente de reacción se retira mediante destilación a presión reducida; se añade otro solvente (tolueno) y se vuelve a calentar la masa de reacción hasta una temperatura de 60°C-65°C. Se separan las capas orgánicas y acuosa. La capa acuosa se lava con tolueno, las capas combinadas con tolueno se lavan con solución acuosa de carbonato sódico, seguida de agua, y se tratan con carbón activado, se filtran, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran en condiciones de vacío a fin de retirar el solvente. A la masa residual se le añade un solvente alcohólico seleccionado de un grupo que comprende metanol, isopropanol, alcohol rectificado, n-propanol o una mezcla de dichos solventes alcohólicos. Por lo general, para la adición se usa isopropanol; después, se enfría a fin de solidificar el producto. La masa de producto se filtra, se lava con isopropanol y se seca a fin de obtener el compuesto de la fórmula (IV).

El compuesto de la fórmula (IV) se cristaliza usando un solvente orgánico seleccionado de un grupo de solventes alcohólicos que comprende alcohol etílico, alcohol rectificado, n-propanol, isopropanol o una mezcla de dichos solventes alcohólicos; dicho solvente alcohólico contiene de un 0% a un 6% de agua v/v. El compuesto de la fórmula (IV) se disuelve en una cantidad adecuada del solvente, se somete a reflujo para que se disuelva, se filtra, se enfría a fin de solidificar el producto y se filtra para aislar el producto. Por lo general, el solvente que se usa para la purificación es isopropanol. El producto se aísla y se seca a 45°C-50°C.

Se somete al compuesto de la fórmula (IV) 5-cloro-3-(4-metiltio)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina a oxidación en presencia de un oxidante seleccionado de entre peróxido de hidrógeno, peróxido sódico, etc., en condiciones catalíticas y bifásicas que comprenden fases orgánicas y acuosas.

5 Por lo general, la masa bifásica comprende agua, un hidrocarburo clorado, un compuesto oxidante, un catalizador de la oxidación y un catalizador de transferencia de fase. Por lo general, el solvente hidrocarburo clorado es al menos un solvente seleccionado de un grupo de solventes hidrocarburos clorados que comprende compuestos tales como cloroformo, dicloroetano, diclorometano y tetracloruro de carbono. Por lo general, el catalizador de la oxidación es al menos uno seleccionado de un grupo de sales que comprende molibdato sódico, vanadato sódico y tungstato sódico.

10 La reacción de oxidación se lleva a cabo en una solución acuosa de peróxido de hidrógeno, dentro de un intervalo de temperaturas de 0°C a 20°C (preferiblemente, de 10°C a 14°C) y, después, se incrementa la temperatura a fin de alcanzar la temperatura ambiente, mientras se vigila mediante TLC (cromatografía en capa fina) la reacción hasta la conclusión de ésta. Se separan las fases, la porción acuosa se extrae usando el mismo solvente orgánico empleado en la reacción, todas las soluciones orgánicas se mezclan y se lavan con solución acuosa de carbonato sódico y agua hasta obtener un pH neutro, se secan sobre sulfato sódico anhidro; opcionalmente, se purifican mediante carbón activado, se filtran, y se concentran a fin de retirar el solvente en condiciones de vacío. La masa residual se trata con un solvente alcohólico; por lo general, con al menos un solvente alcohólico seleccionado de un grupo que comprende metanol, alcohol rectificado, isopropanol, n-propanol y n-butanol; dicho solvente contiene de un 0% a un 4% de agua v/v. La masa de producto se enfría hasta (-)2°C-2°C, se filtra, se lava con el mismo solvente enfriado, y se seca, obteniéndose el producto en bruto etoricoxib, de la fórmula-(I).

20 La purificación del etoricoxib en bruto así obtenido conlleva un proceso de cristalización. El etoricoxib en bruto de la fórmula-(I) se purifica empleando una cristalización que incluye disolver el producto en al menos un solvente alcohólico seleccionado, por lo general, de un grupo que comprende n-propanol, isopropanol, metanol, alcohol rectificado, acetona; dicho solvente contiene de un 0% a un 6% de agua v/v. El producto en bruto se disuelve en el solvente a una temperatura elevada, se trata con carbón activado durante un período de 15-30 minutos, se filtra, y se enfría hasta temperatura ambiente y posteriormente hasta 12°C-15°C durante una hora aproximadamente. El filtrado del producto solidificado se aísla, se lava con solvente enfriado y se seca. Alternativamente, se puede purificar el etoricoxib en bruto de la fórmula-(I) mediante su conversión en su sal. En ese caso, el proceso comprende hacer reaccionar ácido paratoluensulfónico con etoricoxib, en presencia de un solvente orgánico, a fin de obtener la sal del etoricoxib y aislar dicha sal.

30 Después, la sal de ácido paratoluensulfónico y etoricoxib aislada se disuelve en agua en condiciones ambiente y se trata con solución acuosa de carbonato sódico hasta que se alcanzan condiciones levemente básicas. Después, la masa de producto se trata con tolueno, a una temperatura elevada, a fin de extraer la masa de producto en tolueno. La capa acuosa se extrae en tolueno y se mezcla con la primera solución de tolueno. Después, la solución de tolueno combinada se lava con agua, se purifica mediante tratamiento con carbón activado, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, y se concentra en condiciones de presión reducida, a fin de obtener un residuo. El residuo se vuelve a disolver en al menos un solvente alcohólico que, por lo general, se selecciona de un grupo que comprende metanol, etanol, alcohol rectificado, isopropanol y n-propanol; dicho solvente contiene de un 0% a un 6% de agua. La solución se enfría hasta 5°C-10°C durante un período de 1-2 horas, se filtra, se lava con solvente enfriado y se seca a fin de obtener etoricoxib purificado.

40 La sal de vinamidinio hexafluorofosfato de 2-cloro-N,N-dimetilaminotrimetinio, representada por la fórmula (III), puede prepararse haciendo reaccionar N,N-dimetilformamida con cloruro de cloroacetilo a una temperatura aproximada de 50°C a 55°C, seguido de la adición de oxiclورو de fósforo a una temperatura elevada comprendida en un intervalo de 65°C a 70°C durante un período de 5 a 6 horas. Después se enfría hasta temperatura ambiente y se trata con una mezcla de agua helada que contiene ácido hexafluorofosfórico, se añade una solución acuosa de hidróxido sódico a fin de ajustar el pH en un valor de 2,0 a 2,8 aproximadamente, y se mantiene en agitación durante un período aproximado de 30 minutos. El compuesto intermedio de la fórmula (V) puede aislarse mediante filtración; después se lava, se purifica en isopropanol acuoso y se seca. Opcionalmente, se puede volver a purificarlo disolviéndolo en metanol a una temperatura elevada –hasta de reflujo–; después, se trata con carbón activado, se filtra la solución, se realiza una concentración parcial mediante retirada del solvente por destilación, se enfría la masa para lograr la cristalización, se filtra y se seca.

55 A continuación, se ilustra la presente invención mediante los siguientes ejemplos, que no se debe considerar que limitan el ámbito efectivo de las reivindicaciones.

EJEMPLO -1

Preparación de la 1-(6-metil-3-piridinil)-2-ciano-2-[(4-metiltio)fenil]etanona (VI)

60 Se disolvió 4-metiltiobencilcianuro (10,0 g) en tolueno (100 ml) y se sometió a reflujo la masa de reacción. Se añadió lentamente metil-6-metil nicotinato (10,87 g) a temperatura de reflujo, durante un período aproximado de 30 minutos. Se agitó la masa de reacción durante 10 minutos. Se cargaron, dentro de un período de 30 minutos, 19,96 g de solución de metóxido sódico (30% p/p). Se mantuvo la temperatura de reacción a temperatura de reflujo hasta asegurarse, mediante examen TLC, de que se cumplieran las condiciones: la mancha correspondiente al metil-6-metil nicotinato estaba

prácticamente ausente. La masa de reacción se enfrió, con agitación, hasta 25°C-30°C. La masa de reacción se detuvo en una mezcla de hielo machacado (75 g) + agua (10 ml). Usando ácido clorhídrico diluido, se ajustó el pH de la masa de reacción en un valor comprendido entre 5,2 y 6,2. Se agitó la masa de reacción durante una hora, se filtró, se lavó con agua y se secó a una temperatura de 60°C-70°C (producción: 16 g; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC: 96,3%).

EJEMPLO -2

Preparación de la 1-(6-metil-3-piridinil)-2-ciano-2-[(4-metiltilio)fenil]etanona (VI)

Se disolvió 4-metiltiliobencilcianuro (10,0 g) en tolueno (80 ml) + 20 ml de n-heptano, y se sometió a reflujo la masa de reacción. Se añadió lentamente metil-6-metil nicotinato (11,30 g) a temperatura de reflujo, durante un período aproximado de 30 minutos. Se agitó la masa de reacción durante 10 minutos. Se cargaron, dentro de un período de 30 minutos, 19,96 g de solución de metóxido sódico (30% p/p). Se mantuvo la temperatura de reacción a temperatura de reflujo hasta asegurarse, mediante examen TLC, de que se cumplían las condiciones: la mancha correspondiente al metil-6-metil nicotinato estaba prácticamente ausente. La masa de reacción se enfrió, con agitación, hasta 25°C-30°C. La masa de reacción se detuvo en una mezcla de hielo machacado (75 g) + agua (15 ml). Usando ácido clorhídrico diluido, se ajustó el pH de la masa de reacción en un valor comprendido entre 5,2 y 6,2. Se agitó la masa de reacción durante una hora, se filtró, se lavó con agua y se secó a una temperatura de 60°C-70°C (producción: 15,7 g; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC: 95,7%).

EJEMPLO -3

Preparación de la 1-(6-metil-3-piridinil)-2-[(4-metiltilio)fenil]etanona (V)

Se añadió 1-(6-metil-3-piridinil)-2-ciano-2-[(4-metiltilio)fenil]etanona (VI) (10 g) a una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (70 ml) y de ácido acético glacial (25 ml) a una temperatura de 40°C-50°C; después se realizó una descarboxilación a temperatura de reflujo. Se siguió el progreso de la reacción mediante TLC, hasta la conclusión de dicha reacción. Se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente, y se lavó mediante extracción con hexano.

Se vertió lentamente dicha masa de reacción en una mezcla de solución concentrada de amoníaco (31,75 ml) y agua (10,00 ml). Se agitó la masa de reacción durante 10 minutos y se ajustó el pH hasta un valor de 6,80 a 7,20 con una solución diluida de amoníaco a 0°C-5°C. La masa detenida se agitó durante 30-60 minutos y se filtró. El producto obtenido se lavó con agua, se secó en un secador de bandejas a 45°C-50°C hasta que el contenido de humedad cayó por debajo del 2%, obteniéndose (V) en forma de polvo amarillo cremoso. (producción = 8,8 g; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC = 93,89%).

EJEMPLO -4

Preparación de la 1-(6-metil-3-piridinil)-2-[(4-metiltilio)fenil]etanona (V)

Se añadió 1-(6-metil-3-piridinil)-2-ciano-2-[(4-metiltilio)fenil]etanona (VI) (10 g) a una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (80 ml) y de ácido acético glacial (30 ml) a una temperatura de 40°C-50°C; después se realizó una descarboxilación a temperatura de reflujo. Se siguió el progreso de la reacción mediante TLC hasta la conclusión de dicha reacción. Se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se lavó mediante extracción con hexano. Se vertió lentamente dicha masa de reacción en una mezcla de solución concentrada de amoníaco (31,75 ml) y agua (10,00 ml). Se agitó la masa de reacción durante 10 minutos y se ajustó el pH hasta un valor de 7,00 a 7,20 con una solución diluida de amoníaco a 0°C-5°C. La masa detenida se agitó durante 30-60 minutos y se filtró. El producto obtenido se lavó con agua, se secó en un secador de bandejas a 45°C-50°C hasta que el contenido de humedad cayó por debajo del 2%, obteniéndose (V) en forma de polvo amarillo cremoso. (producción = 8,70 g; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC = 95,00%)

EJEMPLO -5

Preparación de la 1-(6-metil-3-piridinil)-2-[(4-metiltilio)fenil]etanona (V)

Al compuesto (VI) (10 g) (preparado mediante el proceso descrito en el Ejemplo-4) se le añadió una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (75 ml) y de ácido acético glacial (25 ml) a temperatura ambiente, y se calentó hasta 70°C-80°C. Tras la conclusión de la reacción, la masa de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con tolueno (12 ml).

Después, se vertió lentamente dicha masa de reacción en una mezcla de solución de amoníaco (31,75 ml) y agua (10,00 ml), y se agitó. Se ajustó el pH de la masa de reacción en un valor de 6,8 a 7,2 usando una solución de carbonato sódico (5% p/v), a una temperatura de 0°C-5°C. Se agitó durante 60 minutos y se filtró, obteniéndose una

masa húmeda. El producto húmedo se lavó dos veces con agua (10 ml). La masa húmeda se disolvió en diclorometano (70 ml); después, se añadió agua (20 ml), se agitó durante 10 minutos, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica combinada, dentro de la que estaba el producto, se lavó con agua (10,00 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se purificó mediante tratamiento con carbón activado.

5

La capa de producto se concentró mediante destilación para retirar el diclorometano a presión atmosférica, obteniéndose un residuo semisólido. La masa de residuo se desgasificó en condiciones de vacío durante 30 minutos. Se añadió alcohol isopropílico (5 ml) a la masa y se enfrió hasta una temperatura de 10°C-12°C. Tras agitar durante 1 hora a una temperatura de 10°C-12°C, se filtró, y se lavó con alcohol isopropílico enfriado (2,00 ml). El producto se secó en un horno de vacío a una temperatura de 45°C-50°C (7 g; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC: 93,5 %).

10

El producto seco obtenido (7 g) se purificó mediante tratamiento con metilisobutilcetona (17,5 ml). El producto en suspensión se agitó durante 30 minutos, se filtró y se lavó con metilisobutilcetona (2 ml), y se secó en un horno de vacío a una temperatura de 40°C-45°C. El producto purificado (5 g) mostró una pureza, conforme a lo determinado mediante HPLC, del 95,00%.

15

EJEMPLO -6

Preparación de la 1-(6-metil-3-piridinil)-2-[(4-metil)fenil]etanona (V)

20

Al compuesto (VI) (10 g) (preparado mediante el proceso descrito en el Ejemplo-4) se le añadió una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (75 ml) y de ácido acético glacial (25 ml). Tras la conclusión de la reacción, la masa de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con tolueno (12 ml).

25

Se añadió dicha masa de reacción a una mezcla de solución de amoníaco (31,75 ml) y agua (10,00 ml), y se agitó. Se ajustó el pH de la masa de reacción en un valor de 6,9 a 7,1 usando una solución de carbonato sódico (5% p/v), a una temperatura de 0°C-5°C. Se agitó durante 60 minutos y se filtró, obteniéndose una masa húmeda. El producto húmedo se lavó dos veces con agua (10 ml). La masa húmeda se disolvió en diclorometano (70 ml); después, se añadió agua (20 ml), se agitó durante 10 minutos, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano.

30

La capa orgánica combinada, dentro de la que estaba el producto, se lavó con agua (10,00 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se purificó mediante tratamiento con carbón activado.

La capa de producto se concentró mediante destilación para retirar el diclorometano a presión atmosférica, obteniéndose un residuo semisólido. La masa de residuo se desgasificó en condiciones de vacío durante 30 minutos. Se añadió alcohol isopropílico (7,5 ml) a dicha masa, y se enfrió hasta una temperatura de 8°C-10°C. Tras agitación durante 1 hora a una temperatura de 8°C-10°C, se filtró, y se lavó con alcohol isopropílico enfriado (2,00 ml). El producto se secó en un horno de vacío a una temperatura de 45°C-50°C, a fin de obtener el producto seco (7 g; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC: 93,24%).

35

El producto seco obtenido (7 g) se purificó mediante tratamiento con metilisobutilcetona (17,5 ml). El producto en suspensión se agitó durante 30 minutos, se filtró y se lavó con metilisobutilcetona (2 ml), y se secó en un horno de vacío a una temperatura de 40°C-45°C. El producto purificado (5,2 g) mostró una pureza, conforme a lo determinado mediante HPLC, del 95,40%.

40

Ejemplo -7

Purificación de la 1-(6-metil-3-piridinil)-2-[(4-metil)fenil]etanona (V)

45

Se calentaron el producto seco 1-(6-metil-3-piridinil)-2-[(4-metil)fenil]etanona (V) (10 g) y metanol (150 ml) hasta su disolución. Se añadió carbón activado (0,5 g), se mantuvo la masa de reacción en agitación durante 30 minutos, y luego se filtró. El filtrado se enfrió, con agitación, a una temperatura de 0°C-3°C durante una hora, y la masa de producto se filtró y se lavó con metanol enfriado (2,5 ml). El producto purificado así obtenido se secó en condiciones de vacío a una temperatura de 45°C-50°C (producción: 4,5 g; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC: 98,65%).

50

Ejemplo -8

Purificación de la 1-(6-metil-3-piridinil)-2-[(4-metil)fenil]etanona (V)

55

Se calentaron el producto seco 1-(6-metil-3-piridinil)-2-[(4-metil)fenil]etanona (V) (10 g) y metanol (98 ml) + agua (2 ml) hasta su disolución. Se añadió carbón activado (0,5 g), se mantuvo la masa de reacción en agitación durante 30 minutos, y luego se filtró. El filtrado se enfrió, con agitación, a una temperatura de 0°C-3°C durante una hora, y la masa de producto se filtró y se lavó con metanol enfriado (2,5 ml). El producto purificado así obtenido se secó en condiciones de vacío a una temperatura de 45°C-50°C (producción: 5,5 g; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC: 98,22%).

60

Ejemplo -9

Preparación de la sal de vinamidinio hexafluorofosfato de 2-cloro-N,N-dimetilaminotrimetinio (III).

Se calentó N,N-dimetilformamida (440 ml) hasta una temperatura de 50°C-55°C y se añadió lentamente cloruro de cloroacetilo (99 g), a lo largo de un período de 3-4 horas. La masa de reacción se calentó aún más, hasta una temperatura de 65°C-70°C, y se añadió poco a poco oxiclورو de fósforo (140 g) durante un período de unas 5-6 horas. La masa se mantuvo en agitación durante 5 horas a 65°C-70°C, luego se enfrió hasta 25°C-30°C, y se añadió a una mezcla de hielo machacado y agua que contenía ácido hexafluorofosfórico (232 g) e hidróxido sódico, manteniendo el pH en torno a 2,0-2,2. La masa detenida se agitó durante 30 minutos; se filtró para aislar el producto sólido y se lavó con agua fría (producción de producto húmedo: 260-300 g).

La sal cloruro de vinamidinio (III) así obtenida se purificó mediante tratamiento con alcohol isopropílico acuoso a 75°C-80°C; después, se enfrió hasta 20°C-23°C. El producto en suspensión se filtró, se lavó con alcohol isopropílico y se secó a una temperatura de 55°C-65°C hasta que su contenido en humedad cayó por debajo del 0,5% (producción: 174 g; p.f. [punto de fusión]: 124°C-127°C).

Ejemplo -10

Preparación de la sal de vinamidinio hexafluorofosfato de 2-cloro-N,N-dimetilaminotrimetinio (III)

Se calentó N,N-dimetilformamida (400 ml) hasta una temperatura de 50°C-55°C y se añadió lentamente cloruro de cloroacetilo (99 g), a lo largo de un período de 3-4 horas. La masa de reacción se calentó aún más, hasta una temperatura de 65°C-70°C, y se añadió poco a poco oxiclورو de fósforo (132 g) durante un período de unas 5-6 horas. La masa se mantuvo en agitación durante 5 horas a 65°C-70°C, luego se enfrió hasta 25°C-30°C, y se añadió lentamente a una mezcla de hielo machacado y agua que contenía ácido hexafluorofosfórico (232 g) e hidróxido sódico, manteniendo el pH en torno a 2,1-2,5. La masa detenida se agitó durante 30 minutos; se filtró para aislar el producto sólido y se lavó con agua fría (producción de producto húmedo: 260-300 g).

La sal cloruro de vinamidinio (III) así obtenida se purificó mediante tratamiento con alcohol isopropílico acuoso a 75°C-80°C; después, se enfrió hasta 20°C-23°C. El producto en suspensión se filtró, se lavó con alcohol isopropílico y se secó a una temperatura de 55°C-65°C hasta que su contenido en humedad cayó por debajo del 0,5% (producción: 165 g; p.f.: 124°C-127°C).

Ejemplo -11

Purificación del hexafluorofosfato de 2-cloro-N,N-dimetilaminotrimetinio (III)

Se purificó, mediante cristalización con metanol, compuesto (III) como el obtenido en el Ejemplo 10. Al material (10 g) se le añadió metanol (150 ml) y se calentó hasta temperatura de reflujo. La masa se trató con carbón activado (0,5 g) durante 30 minutos, se filtró en caliente, y luego se concentró mediante destilación de 60-70 ml de metanol. Después, el material concentrado se enfrió poco a poco hasta temperatura ambiente y luego hasta 2°C-5°C. El producto purificado se filtró y lavó con metanol frío (5 ml). Por último, se secó a una temperatura de 50°C-60°C, hasta obtenerse un peso constante (producción: 8,2 g; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC: 98,80%).

Ejemplo -12

Purificación del hexafluorofosfato de 2-cloro-N,N-dimetilaminotrimetinio (III)

Se purificó, mediante cristalización con metanol, compuesto (III) como el obtenido en el Ejemplo 10. Al material (10 g) se le añadió metanol (125 ml) y se calentó hasta temperatura de reflujo. La masa se trató con carbón activado (0,5 g) durante 30 minutos, se filtró en caliente, y se concentró mediante destilación de 60-70 ml de metanol. El material concentrado se enfrió poco a poco hasta temperatura ambiente y luego aún más hasta 2°C-5°C. El producto purificado se filtró y lavó con metanol frío (5 ml). Por último, se secó a una temperatura de 50°C-60°C, hasta obtenerse un peso constante (producción: 8,5 g; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC: 98,95%).

Ejemplo -13

5 Purificación del hexafluorofosfato de 2-cloro-N,N-dimetilaminotrimetinio (III)

Se purificó, mediante cristalización con metanol, compuesto (III) como el obtenido en el Ejemplo 10. Al material (10 g) se le añadió metanol (200 ml) y se calentó hasta temperatura de reflujo. La masa se trató con carbón activado (0,5 g) durante 30 minutos, se filtró en caliente, y se concentró mediante destilación de 60-70 ml de metanol. El material concentrado se enfrió poco a poco hasta temperatura ambiente y luego aún más hasta 2°C-5°C. El producto purificado se filtró y lavó con metanol frío (5 ml). Por último, se secó en un secador de bandejas a una temperatura de 50°C-60°C, hasta obtenerse un peso constante (producción: 7,2 g; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC: 99,14%).

Ejemplo -14

15 Preparación de la 5-cloro-3-(4-metiltilio)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina (IV)

Se suspendieron y se mantuvieron a una temperatura de 5°C-8°C, durante 20-30 minutos, 1-(6-metil-3-piridinil)-2-[4-(metiltilio)fenil]etanona, el compuesto de la fórmula (V) (10 g) e isopropanol (150 ml). Se añadió poco a poco polvo de terbutóxido potásico (5,01 g) a la mezcla de reacción, manteniendo la masa de reacción a una temperatura de 5°C-8°C a lo largo de un período de media hora. La masa de reacción se mantuvo a la misma temperatura durante 3 horas, con agitación. Se añadió la sal hexafluorofosfato de 2-cloro-N,N-dimetilaminotrimetinio (III, 13 g) a la mezcla de reacción, manteniendo la masa de reacción a una temperatura de 5°C-8°C. Se mantuvo la reacción en marcha durante un período de 2,5 a 4,0 horas, hasta que se determinó, mediante TLC, que había concluido en lo referente a ausencia del compuesto padre de la fórmula (V).

25 Esa masa de reacción se añadió, aproximadamente en 15-30 minutos, a una mezcla de isopropanol (13,0 ml) y ácido acético glacial (15 ml) mantenida a una temperatura de 5°C-10°C. Se agitó durante un período de 2,5 a 3,0 horas. Después, se añadió una solución de amoníaco (27 ml) y se agitó la masa durante 10 minutos. Después, se añadió acetato amónico anhidro (2,4 g) y la masa de reacción se calentó lentamente hasta temperatura de reflujo durante un período de 5-6 horas. Se siguió, mediante análisis TLC, la formación del producto deseado y la conclusión de la reacción. La masa de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió una cantidad adicional de solución de amoníaco (27 ml), y después, solución de formaldehído (0,85 ml). Se retiró, a una temperatura de 45°C-55°C en condiciones de vacío, el isopropanol de la masa de reacción. Se añadió tolueno (80 ml), se calentó la masa de reacción hasta 60°C-65°C durante 30 minutos, se dejó reposar y, después, se separaron las capas orgánica y acuosa. La capa acuosa se volvió a extraer con tolueno (40 ml x 2), se mezclaron los extractos de tolueno, y se lavaron con solución de carbonato sódico al 10% (60 ml) y agua (60 ml). Después, se trató la masa con carbón activado (1,0 g), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a fin de retirar el solvente, a 55°C-60°C en condiciones de vacío. Se añadió isopropanol (35 ml) a la masa residual, y se enfrió ésta poco a poco hasta una temperatura de 0°C-3°C durante 1-2 horas. La masa de producto se filtró, se lavó con 3-5 ml de isopropanol frío, y se secó a 60°C-70°C, obteniéndose (I) (producción: 7,3 g; p.f.: 98°C-102°C; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC: 97,60%).

Ejemplo -15

45 Preparación de la 5-cloro-3-(4-metiltilio)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina (IV)

Se suspendieron y se mantuvieron a una temperatura de 5°C-8°C, durante 20-30 minutos, 1-(6-metil-3-piridinil)-2-[4-(metiltilio)fenil]etanona, el compuesto de la fórmula (V) (10 g) e isopropanol (150 ml). Se añadió poco a poco polvo de metóxido potásico (2,91 g) a la mezcla de reacción, manteniendo la masa de reacción a una temperatura de 5°C-8°C a lo largo de un período de media hora. La masa de reacción se mantuvo a la misma temperatura durante 3 horas, con agitación. Se añadió la sal hexafluorofosfato de 2-cloro-N,N-dimetilaminotrimetinio (III, 12,6 g) a la mezcla de reacción, manteniendo la masa de reacción a una temperatura de 5°C-8°C. Se mantuvo la reacción en marcha durante un período de 2,5 a 4,0 horas, hasta que se determinó, mediante TLC, que había concluido en lo referente a ausencia del compuesto padre de la fórmula (V).

55 Esa masa de reacción se añadió, aproximadamente en 15-30 minutos, a una mezcla de isopropanol (13,0 ml) y ácido acético glacial (14,4 ml) mantenida a una temperatura de 5°C-10°C. Se agitó durante un período de 2,5 a 3,0 horas. Después, se añadió una solución de amoníaco (27 ml) y se agitó la masa durante 10 minutos. Después, se añadió acetato amónico anhidro (2,4 g) y la masa de reacción se calentó lentamente hasta temperatura de reflujo durante un período de 5-6 horas. Se siguió, mediante análisis TLC, la formación del producto deseado y la conclusión de la reacción. La masa de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió una cantidad adicional de solución de amoníaco (27 ml), y después, solución de formaldehído (0,9 ml). Se retiró, a una temperatura de 45°C-55°C en condiciones de vacío, el isopropanol de la masa de reacción. Se añadió tolueno (80 ml), se calentó la masa de reacción hasta 60°C-65°C durante 30 minutos, se dejó reposar y, después, se separaron las capas orgánica y acuosa. La capa acuosa se volvió a extraer con tolueno (40 ml x 2), se mezclaron los extractos de tolueno, y se lavaron con solución de

carbonato sódico al 10% (60 ml) y agua (60 ml). Después, se trató la masa con carbón activado (1,0 g), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a fin de retirar el solvente, a 55°C-60°C en condiciones de vacío. Se añadió isopropanol (35 ml) a la masa residual, y se enfrió ésta poco a poco hasta una temperatura de 0°C-3°C durante 1-2 horas. La masa de producto se filtró, se lavó con 3-5 ml de isopropanol frío, y se secó a 60°C-70°C, obteniéndose (I) (producción: 7,0 g; p.f.: 98°C-102°C; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC: 97,34%)

Ejemplo -16

10 Purificación de la 5-cloro-3-(4-metilitio)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina (IV)

Se disolvió compuesto (IV) como el obtenido anteriormente (18 g) en isopropanol (54 ml) a una temperatura de 60°C-65°C, con agitación. La solución se filtró en caliente y el filtrado se enfrió poco a poco hasta temperatura ambiente primero, y luego hasta 0°C-5°C. El producto en suspensión se mantuvo en enfriamiento durante 2,0 horas, se filtró, se lavó con isopropanol enfriado (5-10 ml), y se secó a 45°C-50°C (producción = 15,5 g; p.f.: = 103°C-106°C; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC = 98,6%).

Ejemplo -17

20 Purificación de la 5-cloro-3-(4-metilitio)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina (IV)

Se disolvió compuesto (IV) como el obtenido anteriormente (18 g) en isopropanol (45 ml), a 60°C-65°C con agitación. La solución se filtró en caliente y el filtrado se enfrió poco a poco hasta temperatura ambiente primero, y luego hasta 0°C-5°C. El producto en suspensión se mantuvo en enfriamiento durante 2,0 horas, se filtró, se lavó con isopropanol enfriado (5-10 ml), y se secó a 45°C-50°C (producción = 16 g; p.f.: = 103°C-107°C; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC = 98,8%).

Ejemplo -18

30 Purificación de la 5-cloro-3-(4-metilitio)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina (IV)

Se disolvió compuesto (IV) como el obtenido anteriormente (18 g) en isopropanol (90 ml) + agua (3,60 ml), a 60°C-65°C con agitación. La solución se filtró en caliente y el filtrado se enfrió poco a poco hasta temperatura ambiente primero, y luego hasta 0°C-5°C. El producto en suspensión se mantuvo en enfriamiento durante 2,0 horas, se filtró, se lavó con isopropanol enfriado (5-10 ml), y se secó a 60°C-70°C (producción = 14 g; p.f. = 102°C-105°C; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC = 98,2%).

Ejemplo -19

40 Preparación de la 5-cloro-3-(4-metilsulfonyl)fenil-2-(2-metil-5-piridil)piridina (I)

Se disolvió el compuesto de la fórmula (IV), a saber, 5-cloro-3-(4-metilitio)fenil-2-(2-metil-5-piridil)-piridina (10 g) en diclorometano (100 ml), y se agitó a una temperatura de 25°C-28°C. Se añadió lentamente ácido sulfúrico (0,94 g) disuelto en agua (0,5 ml) a la solución que se acaba de mencionar, a una temperatura de 10°C-15°C. Después, se añadió poco a poco, a lo anterior, una solución de tungstato sódico (0,17 g) en agua (1,5 ml), y después, se añadieron también cloruro de metil-tri-n-octilamonio (0,25 g) y diclorometano (2 ml). Entonces, se sometió la masa de reacción a oxidación mediante la adición gradual de una solución de peróxido de hidrógeno al 50% (6,87 g) en agua (2 ml), manteniendo la temperatura de reacción en un valor de 8°C-10°C durante un período aproximado de 1,5 a 2,0 horas. Se incrementó poco a poco la temperatura de reacción hasta 28°C-30°C, y se mantuvo durante varias horas dicha reacción, vigilando la misma mediante TLC hasta su conclusión. Se añadió a la masa de reacción una solución de bicarbonato sódico al 10% y agua (50 ml), a fin de mantener el pH en un valor de 6,8 a 7,0. Se separó la capa de diclorometano en la que estaba el producto, y se extrajo la masa acuosa dos veces con diclorometano (25 ml). Se mezclaron las capas de diclorometano, se lavaron dos veces con agua (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se trataron con carbón activado (0,8 g). La solución de producto filtrada se concentró mediante destilación, obteniéndose un residuo con el producto. Se retiraron los restos de solvente mediante aplicación de vacío, y se añadió isopropanol (30 ml). La masa se enfrió hasta (-)2°C-2°C durante un período de 2 horas. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con alcohol isopropílico enfriado (3 ml), y se secó a una temperatura de 60°C-70°C (producción = 7,2 g; p.f. = 129°C-131°C; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC = 97,14%; polvo de color cremoso claro).

Ejemplo -20

60 Preparación de la 5-cloro-3-(4-metilsulfonyl)fenil-2-(2-metil-5-piridil)piridina (I)

Se disolvió el compuesto de la fórmula (IV), a saber, 5-cloro-3-(4-metilitio)fenil-2-(2-metil-5-piridil)-piridina (10 g) en diclorometano (100 ml), y se agitó a una temperatura de 25°C-28°C. Se añadió lentamente ácido sulfúrico (0,94 g)

5 disuelto en agua (0,5 ml) a la solución que se acaba de mencionar, a una temperatura de 10°-15°C. Después, se añadió poco a poco, a lo anterior, una solución de tungstato sódico (0,17 g) en agua (1,5 ml), y después, se añadieron también cloruro de metil-tri-n-octilamonio (0,25 g) y diclorometano (2 ml). Entonces, se sometió la masa de reacción a oxidación mediante la adición gradual de una solución de peróxido de hidrógeno al 50% (5,62 g) en agua (2 ml), manteniendo la temperatura de reacción en un valor de 10°C-12°C durante un período aproximado de 1,5 a 2,0 horas. Se incrementó poco a poco la temperatura de reacción hasta 28°C-30°C, y se mantuvo durante varias horas dicha reacción, vigilando la misma mediante TLC hasta su conclusión. Se añadió a la masa de reacción una solución de bicarbonato sódico al 10% y agua (50 ml), a fin de mantener el pH en un valor de 6,6 a 6,8. Se separó la capa de diclorometano en la que estaba el producto, y se extrajo la masa acuosa dos veces con diclorometano (25 ml). Se mezclaron las capas de diclorometano, se lavaron dos veces con agua (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se trataron con carbón activado (0,8 g). La solución de producto filtrada se concentró mediante destilación, obteniéndose un residuo con el producto. Se retiraron los restos de solvente mediante aplicación de vacío, y se añadió isopropanol (30 ml). La masa se enfrió hasta (-)2°C-2°C durante un período de 2 horas. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con alcohol isopropílico enfriado (3 ml), y se secó a una temperatura de 60°C-70°C (producción = 7,1 g; p.f. = 129°C-132°C; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC = 97,0%; polvo de color cremoso claro).

Ejemplo -21

20 Preparación de la 5-cloro-3-(4-metilsulfonyl)fenil-2-(2-metil-5-piridil)piridina (I)

Se disolvió el compuesto de la fórmula (IV), a saber, 5-cloro-3-(4-metiltilio)fenil-2-(2-metil-5-piridil)-piridina (10 g) en diclorometano (100 ml), y se agitó a una temperatura de 25°C-28°C. Se añadió lentamente ácido sulfúrico (0,94 g) disuelto en agua (0,5 ml) a la solución que se acaba de mencionar, a una temperatura de 10°C-15°C. Después, se añadió poco a poco, a lo anterior, una solución de tungstato sódico (0,17 g) en agua (1,5 ml), y después, se añadieron también cloruro de metil-tri-n-octilamonio (0,25 g) y diclorometano (2 ml). Entonces, se sometió la masa de reacción a oxidación mediante la adición gradual de una solución de peróxido de hidrógeno al 50% (8,12 g) en agua (2 ml), manteniendo la temperatura de reacción en un valor de 12°C-14°C durante un período aproximado de 1,5 a 2,0 horas. Se incrementó poco a poco la temperatura de reacción hasta 28°C-30°C, y se mantuvo durante varias horas dicha reacción, vigilando la misma mediante TLC hasta su conclusión. Se añadió a la masa de reacción una solución de bicarbonato sódico al 10% y agua (50 ml), a fin de mantener el pH en un valor de 6,95 a 7,15. Se separó la capa de diclorometano en la que estaba el producto, y se extrajo la masa acuosa dos veces con diclorometano (25 ml). Se mezclaron las capas de diclorometano, se lavaron dos veces con agua (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se trataron con carbón activado (0,8 g). La solución de producto filtrada se concentró mediante destilación, obteniéndose un residuo con el producto. Se retiraron los restos de solvente mediante aplicación de vacío, y se añadió isopropanol (30 ml). La masa se enfrió hasta (-)2°C-2°C durante un período de 2 horas. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con alcohol isopropílico enfriado (3 ml), y se secó a una temperatura de 60°C-70°C (producción = 7,5 g; p.f. = 131°C-134°C; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC = 96,89%; polvo de color cremoso claro).

Ejemplo -22

40 Purificación de la 5-cloro-3-(4-metilsulfonyl)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, Etoricoxib (I)

Se purificó Etoricoxib (I), como el obtenido en el Ejemplo-19, mediante cristalización con isopropanol acuoso. Se disolvió el compuesto (20 g) en isopropanol (70 ml) que contenía un 4% (p/p) de agua, a temperatura de reflujo, con agitación. Se añadió carbón activado (1,9 g), y la solución de producto se filtró tras 15-20 minutos de reflujo. Se enfrió lentamente el filtrado hasta temperatura ambiente y luego hasta 12°C-15°C, durante 1 hora aproximadamente. El producto cristalizado se recogió mediante filtración, seguida de lavado con isopropanol enfriado (5-10 ml). La masa se secó a una temperatura de 60°C-70°C, obteniéndose el producto (color cremoso claro; producción: 14,4 g; p.f.: 133°C- 137°C; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC: 99,10%).

Ejemplo -23

50 Purificación de la 5-cloro-3-(4-metilsulfonyl)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, Etoricoxib (I)

55 Se purificó Etoricoxib (I), como el obtenido en el Ejemplo 19, mediante cristalización con isopropanol acuoso. Se disolvió el compuesto (20 g) en isopropanol (90 ml) que contenía un 4% (p/p) de agua, a temperatura de reflujo, con agitación. Se añadió carbón activado (1,9 g), y la solución de producto se filtró tras 15-20 minutos de reflujo. Se enfrió lentamente el filtrado, hasta temperatura ambiente, y luego hasta 12°C-15°C, durante 1 hora aproximadamente. El producto cristalizado se recogió mediante filtración, seguida de lavado con isopropanol enfriado (5-10 ml). La masa se secó a una temperatura de 60°C-70°C, obteniéndose el producto (color cremoso claro; producción: 14,0 g; p.f.: 134°C-137°C; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC: 99,40%).

Ejemplo -24

Purificación de la 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, Etoricoxib (I)

- 5 Se purificó Etoricoxib (I), como el obtenido en el Ejemplo 19, mediante cristalización con isopropanol acuoso. Se disolvió el compuesto (20 g) en isopropanol (70 ml) que contenía un 3% (p/p) de agua, a temperatura de reflujo, con agitación. Se añadió carbón activado (1,9 g), y la solución de producto se filtró tras 15-20 minutos de reflujo. Se enfrió lentamente el filtrado, hasta temperatura ambiente, y luego hasta 12°C-15°C, durante 1 hora aproximadamente. El producto cristalizado se recogió mediante filtración, seguida de lavado con isopropanol enfriado (5-10 ml). La masa se secó a una temperatura de 60°C-70°C, obteniéndose el producto (color cremoso claro; producción: 15,3 g; p.f.: 135°C-137°C; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC: 99,18%).

Ejemplo -25

- 15 Purificación de la 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, Etoricoxib (I)

- Se purificó Etoricoxib (I), como el obtenido en el Ejemplo 19, mediante cristalización con isopropanol acuoso. Se disolvió el compuesto (20 g) en una mezcla de isopropanol (60 ml) + acetona (15 ml) que contenía un 6% (p/p) de agua, a temperatura de reflujo, con agitación. Se añadió carbón activado (1,9 g), y la solución de producto se filtró tras 15-20 minutos de reflujo. Se enfrió lentamente el filtrado, hasta temperatura ambiente, y luego hasta 12°C-15°C, durante 1 hora aproximadamente. El producto cristalizado se recogió mediante filtración, seguida de lavado con isopropanol enfriado (5-10 ml). La masa se secó a una temperatura de 60°C-70°C, obteniéndose el producto (color cremoso claro; producción: 15 g; p.f.: 135°C-137°C; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC: 99,35%).

Ejemplo -26

Purificación de la 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, Etoricoxib (I)

- 30 Se disolvió en acetato de etilo (110 ml) a condiciones ambiente, con agitación, Etoricoxib (I) como el obtenido en el Ejemplo 19 (20 g). A dicha solución se le añadió lentamente, por lotes pequeños, ácido paratoluensulfónico (16 g). Se calentó la masa hasta 55°C-60°C, obteniéndose una solución transparente, que luego se trató con 0,5 g de carbón activado durante un período de 15-20 minutos. La solución se filtró en caliente; después, se enfrió con agitación hasta una temperatura de 10°C-12°C, durante un período aproximado de una hora. Se aisló la sal de ácido paratoluensulfónico (PTSA, por sus siglas en inglés) y Etoricoxib mediante filtración, se lavó con acetato de etilo enfriado (10 ml - 15 ml), y se secó a 50°C-60°C hasta obtenerse un peso constante (producción: 28 g).

- 40 A la sal de Etoricoxib-PTSA obtenida (28 g) se le añadió agua (250 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15-20 minutos. Se añadió poco a poco solución de bicarbonato sódico al 10%, hasta que el pH alcanzó un valor de 7,90 a 8,10, y luego se añadió tolueno (50 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta una temperatura de 50°C-55°C, se agitó durante 10 minutos, y se dejó reposar. Se separó la capa de tolueno en la que estaba el producto, y se extrajo la capa acuosa dos veces con tolueno (80 ml); de manera similar, la capa combinada de tolueno se lavó con agua (100 ml), se trató con carbón activado (2,5 g), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a 60°C-65°C en condiciones de presión reducida, obteniéndose un residuo. Se añadió a dicho residuo isopropanol (94 ml) que contenía un 4% de agua, y se calentó hasta una temperatura de 55°C-65°C para que se disolviese. Se enfrió la solución lentamente hasta temperatura ambiente y luego hasta 5°C-10°C durante 1,5 horas. La masa de producto se filtró, se lavó con isopropanol frío (10 ml), y se secó a 60°C-65°C hasta obtenerse un peso constante (producción: 11 g; p.f.: 135°C-137°C; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC: 99,23%).

Ejemplo -27

- 50 Preparación de la 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, Etoricoxib (I)

- Se disolvió en alcohol isopropílico (70 ml) + agua (4,20 ml), a temperatura de reflujo, con agitación, Etoricoxib (I) como el obtenido en el Ejemplo 19 (20 g). Se añadió carbón activado (1,9 g), y la solución de producto se filtró tras 15-20 minutos. Se enfrió lentamente el filtrado hasta temperatura ambiente y luego hasta 12°C-15°C, durante 1 hora aproximadamente. El producto cristalizado se recogió mediante filtración, seguida de lavado con isopropanol enfriado (5-10 ml). La masa se secó, a una temperatura de 60°C-70°C, obteniéndose el producto (color cremoso claro; producción: 15,3 g; p.f.: 135°C-137°C; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC: 99,10%).

Ejemplo -28

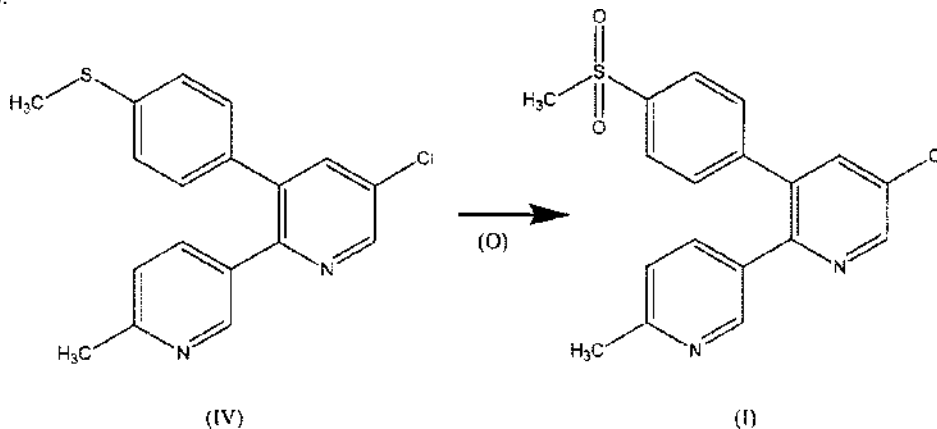
Preparación de la 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, Etoricoxib (I)

ES 2 603 640 T3

5 Se disolvió en etanol puro (80 ml), a temperatura de reflujo, con agitación, Etoricoxib (I) como el obtenido en el Ejemplo 21 (20 g). Se añadió carbón activado (1,9 g), y la solución de producto se filtró tras 15-20 minutos. Se enfrió lentamente el filtrado hasta temperatura ambiente y luego hasta 12°C-15°C, durante 1 hora aproximadamente. El producto cristalizado se recogió mediante filtración, seguida de lavado con etanol puro enfriado (5-10 ml). La masa se secó, a una temperatura de 60°C-70°C, obteniéndose el producto (color cremoso claro; producción: 15,1 g; p.f.: 136°C-138°C; pureza conforme a lo determinado mediante HPLC: 99,28%).

REIVINDICACIONES

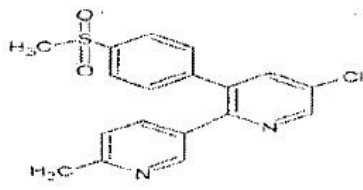
1. Un proceso para la preparación de etoricoxib, que comprende someter la 5-cloro-3-(4-metiltio)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina (IV) a oxidación en presencia de un catalizador de la oxidación y de un catalizador de transferencia de fase, y este último se selecciona de un grupo que comprende cloruro de metil-tri-n-octil-amonio, cloruro de metil-tri-n-butil-amonio, cloruro de bencetonio, y cloruro de metil-bencetonio, a fin de obtener el etoricoxib de la fórmula-(I).



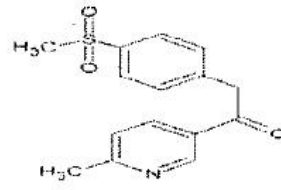
2. El proceso conforme a la Reivindicación 1, en el que el catalizador de la oxidación se selecciona de entre sales de metales de transición, tales como molibdato sódico, vanadato sódico y tungstato sódico.
3. El proceso conforme a la Reivindicación 1, en el que la oxidación se lleva a cabo en presencia de peróxido.
4. El proceso conforme a la Reivindicación 1, en el que dicho proceso se lleva a cabo en un sistema bifásico que comprende hidrocarburos halogenados y agua.
5. El proceso conforme a la Reivindicación 1, en el que la 5-cloro-3-(4-metiltio)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina (IV) se prepara haciendo reaccionar 1-(6-metil-3-piridinil)-2-[4-(metiltio)fenil]etanona (V) con hexafluorofosfato de 2-cloro-N,N-dimetilamino-trimetinio (III) en presencia de una base, y después se añade una mezcla de un alcohol y de un ácido, se añade una solución acuosa de amoníaco, y se añade sal amónica, a fin de obtener 5-cloro-3-(4-metiltio)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina (IV).
6. El proceso conforme a la Reivindicación 5, en el que la base se selecciona de entre metóxido sódico, metóxido potásico, terbutóxido potásico, amida sódica e hidruro sódico.
7. Un proceso conforme a la Reivindicación 1, en el que el material inicial (IV) se produce:
- Condensando 4-metiltio-bencilcianuro con metil-6-metilnicotinato en presencia de una base adecuada y de un solvente adecuado, a temperatura de reflujo, a fin de obtener 1-(6-metil-3-piridinil)-2-ciano-2-[(4-metiltio)fenil]etanona (VI);
 - Hidrolizando el compuesto (VI) del paso (a) en presencia de un ácido a 40°C-50°C, seguido de descarboxilación *in situ* a temperatura de reflujo, a fin de obtener la 1-(6-metil-3-piridinil)-2-[4-(metiltio)fenil]etanona de la fórmula (V); y
 - Haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (V) del paso (b) con la sal hexafluorofosfato de 2-cloro-N,N-dimetilamino-trimetinio (III) en presencia de una base, seguido de la adición de una mezcla de un alcohol y de un ácido, la adición de una solución acuosa de amoníaco, seguido de la adición de sal amónica, seguido de calentamiento, a fin de obtener 5-cloro-3-(4-metiltio)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina (IV).
8. El proceso conforme a la Reivindicación 7,
- en el que la base para el paso (a) se selecciona de un grupo que comprende metóxido sódico, amida sódica, hidruro sódico y terbutóxido potásico; y
 - el solvente para el paso (a) se selecciona de entre hidrocarburos tales como heptano, tolueno, xileno o mezclas de los mismos.
9. El proceso conforme a la Reivindicación 7, en el que la hidrólisis del paso (b) se lleva a cabo en una mezcla de un

ácido orgánico y de un ácido mineral.

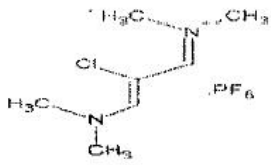
- 5
10. El proceso conforme a la Reivindicación 9, en el que el ácido orgánico se selecciona de un grupo que comprende ácido fórmico, ácido acético glacial, ácido propiónico, ácido butírico y ácido pentanoico.
11. El proceso conforme a la Reivindicación 9, en el que el ácido mineral es ácido clorhídrico concentrado o ácido sulfúrico concentrado.
- 10
12. El proceso conforme a la Reivindicación 7, en el que
- 15
- a) la base para el paso (c) se selecciona de un grupo que comprende metóxido sódico, metóxido potásico, terbutóxido potásico, amida sódica e hidruro sódico;
- b) el alcohol para el paso (c) se selecciona de entre solventes orgánicos tales como terbutanol, isopropanol, tetrahidrofurano y metil-terbutil-éter; y
- c) el ácido para el paso (c) se selecciona de entre ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido n-propiónico y ácido n-butírico.
- 20
13. El proceso conforme a la Reivindicación 7, en el que el catalizador de la oxidación para el paso (d) se selecciona de entre molibdato sódico, vanadato sódico y tungstato sódico.
- 25
14. El proceso conforme a la Reivindicación 7, en el que la oxidación para el paso (d) se lleva a cabo en presencia de peróxido y en un sistema bifásico que comprende hidrocarburos halogenados y agua.



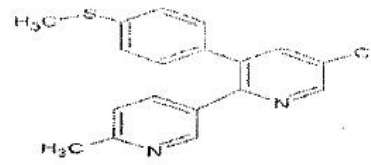
(I)



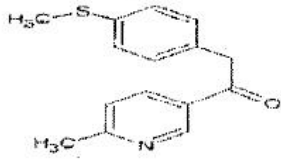
(II)



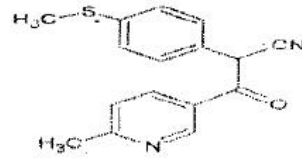
(III)



(IV)

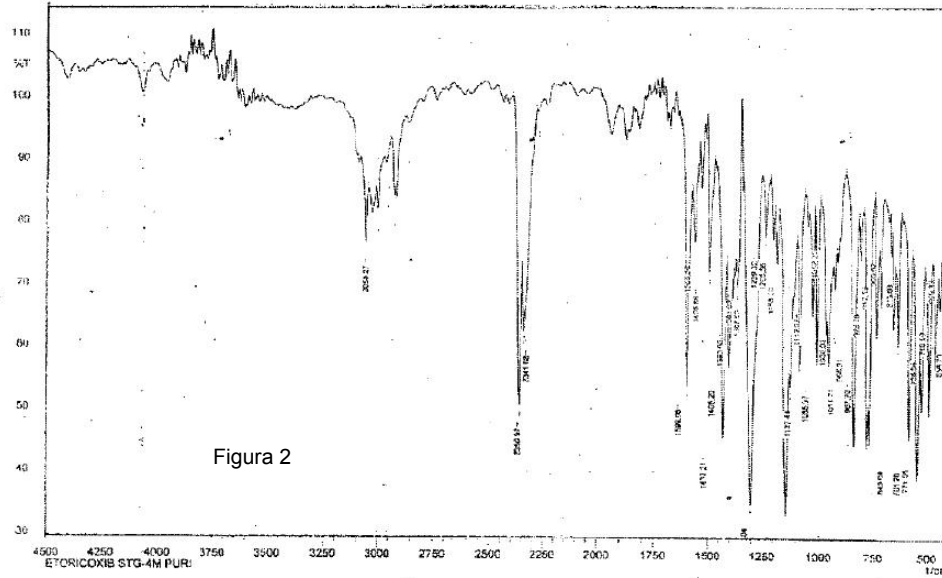


(V)



(VI)

Figura 1



D:\IR DATA\ETORICOXIB\EXP-26-11.amf

1/12/2008

Figura 2

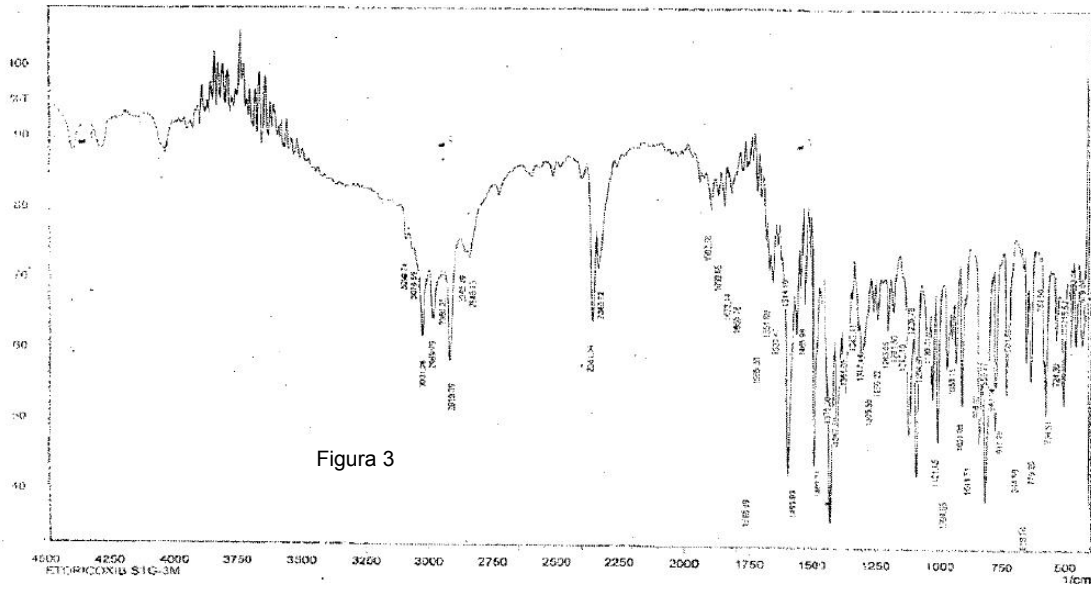


Figura 3

Date: 6/1/2010 Time: 2:22:44 PM

File: 0106_Etoricoxib (41015-10)

User: eicart1

Recuento/s

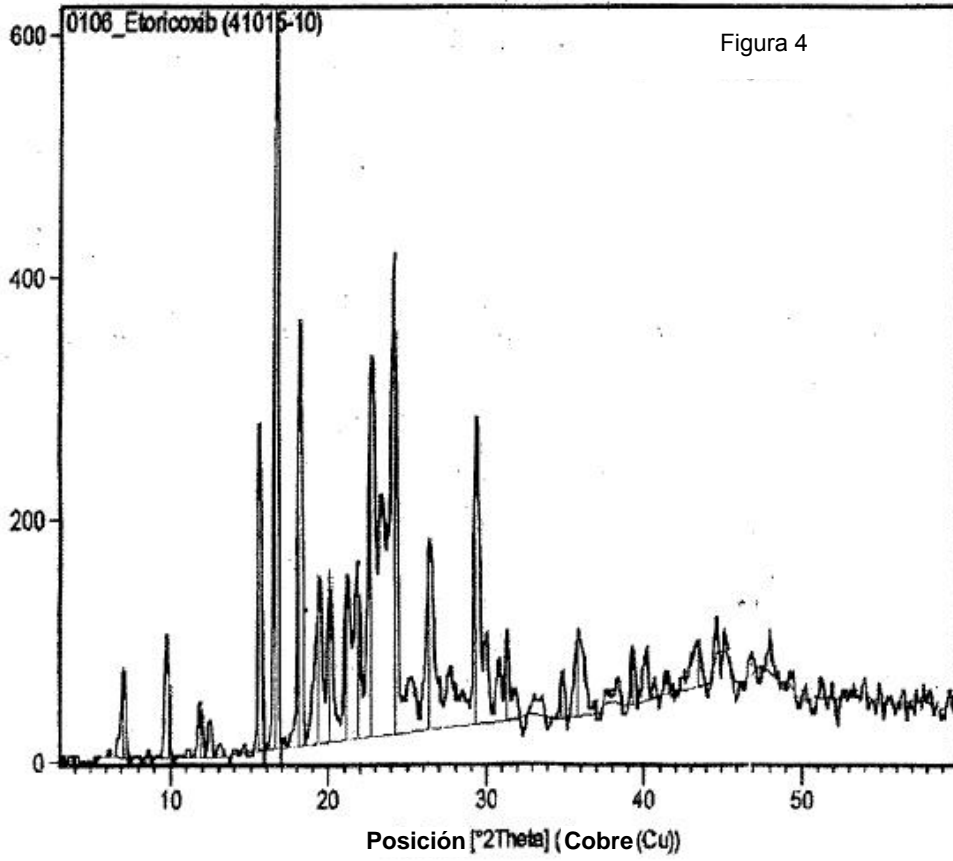


Figura 4