

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 125**

51 Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 211/78 (2006.01)

C07D 213/62 (2006.01)

C07D 213/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.06.2011 PCT/IN2011/000388**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2011 WO11158250**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2011 E 11795304 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2582690**

54 Título: **Proceso para la preparación de piridinas 2,3-diaril-5-sustituidas y sus compuestos intermedios**

30 Prioridad:

16.06.2010 IN 1812MU2010

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

25.09.2018

73 Titular/es:

**GLENMARK GENERICS LIMITED (100.0%)
Glenmark Research Centre, Plot No. A-607, T.T.C.
Industrial Area, M.I.D.C., Mahape
Navimumbai 400709, IN**

72 Inventor/es:

**DSOUZA, FRANCIS, PAUL;
CRASTO, ANTHONY, MELVIN;
GHARPURE, MILIND y
NAYKODI, SACHIN BHAGWAN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 683 125 T3

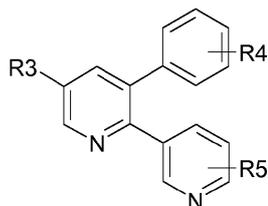
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

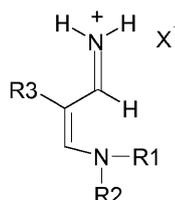
Proceso para la preparación de piridinas 2,3-diaril-5-sustituidas y sus compuestos intermedios

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de piridinas 2,3-diaril-5-sustituidas, compuestos de fórmula I. La presente invención también se refiere a nuevos compuestos de fórmula II, y a un procedimiento para la preparación de los mismos, en el que los compuestos de fórmula II se pueden usar como compuestos intermedios para la preparación de piridinas 2,3-diaril-5-sustituidas.

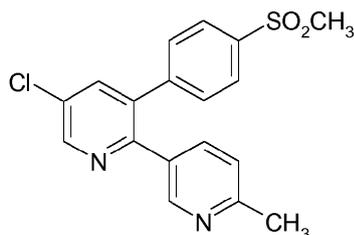


Fórmula I



Fórmula II

Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para sintetizar 5-cloro-3-[4-metilsulfonyl]fenil]-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, un compuesto de fórmula A. El compuesto de fórmula A es comúnmente conocido como etoricoxib, que es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).



Fórmula A

20

Antecedentes de la invención

Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 son una subclase de fármacos conocidos como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los AINE convencionales bloquean ambas formas de la enzima ciclooxigenasa y, aunque son activos para reducir el dolor y la inflamación asociados con el procedimiento inflamatorio, pueden producir efectos secundarios graves. La identificación de la enzima COX-2 asociada con la inflamación ha proporcionado un objetivo viable de inhibición que reduce de manera más efectiva la inflamación y produce más pocos efectos secundarios y menos drásticos.

Etoricoxib es un inhibidor de COX-2 potente y selectivo, que es eficaz en el tratamiento del dolor crónico en artritis reumatoide, osteoartritis y otros trastornos mediados por COX-2. Etoricoxib se designa químicamente como 5-cloro-3-[4-metilsulfonyl]fenil]-2-(2-metil-5-piridinil)piridina y está representado por el compuesto de fórmula A.

El documento WO 2005/085199 divulga formas cristalinas de Etoricoxib. Davies, I. W., et al., "A practical synthesis of a cox-2-specific inhibitor", Journal of Organic Chemistry, 2000, vol. 65, páginas 8415-8420, divulga varias estrategias de síntesis para el inhibidor específico de Cox-2. Marcoux, J-F., et al., "Annulation of ketones with vinamidinium hexafluorophosphate salts: An efficient preparation of trisubstituted pyridines", Organic Letters, 2000, vol. 2, no. 15, páginas 2339-2341, divulga una reacción de α -arilcetona con sales de hexafluorofosfato de vinamidinio para proporcionar acceso a las 3-arilpiridinas correspondientes.

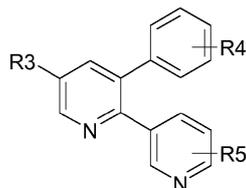
La patente de Estados Unidos No. 6.040.319 (US '319) divulga un procedimiento para preparar una serie de 2-piridil-3-(4-metilsulfonyl)fenilpiridinas. El documento US '319 divulga un procedimiento para preparar estos compuestos haciendo reaccionar cetosulfona con la sal de vinamidinio en condiciones básicas. Esto fue seguido por el tratamiento con amoníaco para obtener el anillo de piridina. Esta patente ejemplifica la preparación de etoricoxib haciendo reaccionar hexafluorofosfato de 2-cloro-N,N-dimetilamino trimetinio con cetosulfona en presencia de una cantidad equimolar de butóxido terciario en tetrahidrofurano e inactivando el aducto resultante en una mezcla de ácido acético y ácido trifluoroacético. El cierre del anillo de piridina se produjo por calentamiento a reflujo en presencia de hidróxido de amonio acuoso.

Existe la necesidad en la técnica de un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I que tengan suficiente

pureza y rendimiento para cumplir con los estándares de calidad y regulatorios para uso preclínico y comercial. La presente invención presenta un nuevo procedimiento para preparar compuestos de fórmula I a través de un nuevo compuesto intermedio de fórmula II. La presente invención también proporciona un procedimiento para mejorar el color del producto final, mediante la eliminación de las impurezas coloreadas. El producto resultante de la presente invención descrito en la presente invención, cumple con las especificaciones de pureza de grado ICH para fármacos a granel, lo que requiere que las impurezas conocidas no sea superiores al 0,15% y las impurezas desconocidas no sean superiores al 0,1%.

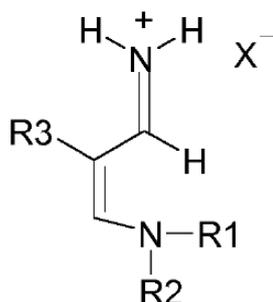
Sumario de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I:



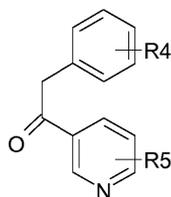
Fórmula I

en la que R3 es halo; R4 y R5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo-, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, nitro-, amino-, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, ciano, -S(O)_nH, -alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo, -S(O)_nNH₂ y -S(O)_nNH-alquilo C₁₋₆, en donde los grupos alquilo y arilo del sustituyente de R4 y R5 pueden estar adicionalmente sustituidos con alquilo, arilo, halo, hidroxilo, ariloxi; y n es 0, 1 o 2, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



Fórmula II

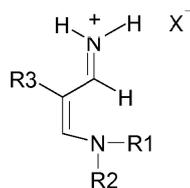
en la que R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, -arilalquilo y -alquilarilo; R3 es halo y X⁻ es un contraión cargado negativamente, con un compuesto de fórmula III:



Fórmula III

en la que R4 y R5 son como se definieron previamente.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula II

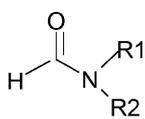


Fórmula II

en la que R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, -arilalquilo y -alquilarilo; R3 es halo y X⁻ es un contraión cargado negativamente.

La presente invención proporciona cloruro de 2-cloro-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iminio.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula II, en la que R1, R2 y R3 son como se definieron previamente y X⁻ es haluro, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula V,



Fórmula V

en la que R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, -arilalquilo y -alquilarilo; con cloruro de oxalilo, cloruro de haloacetilo y amoníaco.

La presente invención proporciona el procedimiento de preparación de etoricoxib, compuesto de fórmula A, comprendiendo el procedimiento el uso de los nuevos compuestos de fórmula II como compuestos intermedios.

La presente invención proporciona etoricoxib que tiene menos de 0,1% del compuesto de fórmula IV, según se mide por cromatografía líquida de alto rendimiento.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de etoricoxib, obtenidas como se describe en la presente invención, y al menos un vehículo farmacéutico.

Breve descripción de los dibujos

Fig. 1: es RMN ¹³C de la sal de cloruro de 2-cloro-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iminio, compuesto de fórmula II.

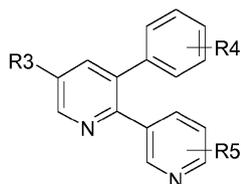
Fig. 2: es DSC de la sal de cloruro de 2-cloro-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iminio, compuesto de fórmula II.

Fig. 3: es un difractograma de rayos X en polvo de etoricoxib obtenido como en el Ejemplo 6.

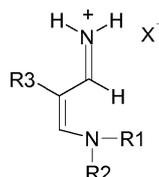
Fig. 4: es un cromatograma de HPLC para etoricoxib como en el Ejemplo 6.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de piridinas 2,3-diaril-5-sustituidas, compuestos de fórmula I. La presente invención también se refiere a nuevos compuestos de fórmula II, y a un procedimiento para la preparación de los mismos, en donde los compuestos de fórmula II se pueden usar como compuestos intermedios para la preparación de piridinas 2,3-diaril-5-sustituidas.

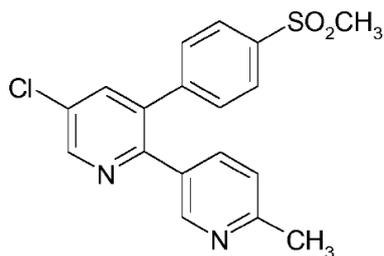


Fórmula I



Fórmula II

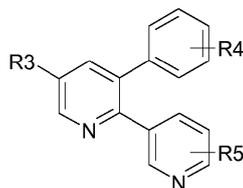
Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para sintetizar 5-cloro-3-[4-metilsulfonyl]fenil]-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, un compuesto de fórmula A. El compuesto de fórmula A es comúnmente conocido como etoricoxib, que es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).



Fórmula A

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I:

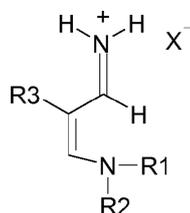
5



Fórmula I

10 en la que R3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, alquilarilo, halo, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, ciano, -S(O)_nH, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo, -S(O)_nNH₂ y -S(O)_nNH-alquilo C₁₋₆; R4 y R5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, ciano, S(O)_nH, -alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo, -S(O)_nNH₂ y -S(O)_nNH-alquilo C₁₋₆, donde los grupos alquilo y arilo del sustituyente de R3, R4 y R5 pueden estar adicionalmente
15 sustituidos con alquilo, arilo, halo, hidroxilo, ariloxi y n es 0,1 o 2, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

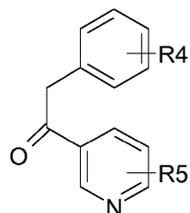
20



Fórmula II

25 en la que R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, -arilalquilo y -alquilarilo; R3 es como se definió anteriormente y X⁻ es un contraión de carga negativa, con un compuesto de fórmula III.

30



Fórmula III

en la que R4 y R5 son como se definieron previamente.

El término "alquilo" como se usa en el presente documento incluye un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitarse a,
35 metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a sistemas de anillos aromáticos, que pueden incluir anillos condensados. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero sin limitarse a, fenilo y naftilo, antraceno, fenantrenilo.

5 El término "alquilarilo" como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en la presente invención, unido a una fracción molecular precursora a través de un grupo alquilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de alquilarilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo.

10 El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en la presente invención, unido a la fracción molecular precursora y sustituida con un grupo alquilo, como se define en la presente invención. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitarse a, tolilo y fenil etilo.

15 El término "alquilamino" como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino monosustituido con un grupo alquilo inferior, como se define en la presente invención, y unido a la fracción molecular precursora a través de un átomo de nitrógeno. Los ejemplos representativos de alquilamino incluyen, pero sin limitarse a, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, sec-butilamino y terc-butilamino.

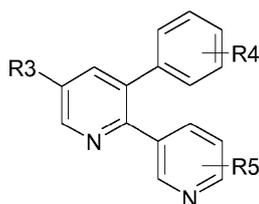
20 El término "dialquilamino" como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino disustituido con grupos alquilo inferior idénticos o diferentes como se define en la presente invención, y unido a la fracción molecular precursora a través de un átomo de nitrógeno. Los ejemplos representativos de dialquilamino incluyen, pero sin limitarse a, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, metilpropilamino y diisopropilamino.

25 El término "alquilsulfonilo", como se usa en la presente invención, significa un grupo alquilo, como se define en la presente invención, unido a la fracción molecular precursora a través de un grupo sulfonilo, como se define en la presente invención. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero sin limitarse a, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

30 El término "arilsulfonilo", como se usa en la presente invención, significa un grupo arilo, como se define en la presente invención, unido a la fracción molecular precursora a través de un grupo sulfonilo. Los ejemplos representativos de arilsulfonilo incluyen, pero sin limitarse a, bencenosulfonilo y p-tolueno sulfonilo.

35 El término "ariloxi" como se usa se refiere a un grupo arilo, como se define en la presente invención, unido a la fracción molecular precursora a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de ariloxi incluyen, pero no se limitan a, fenoxi, naftiloxi.

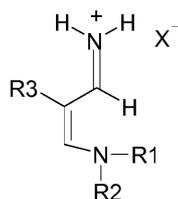
En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

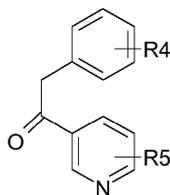
45 en la que R3 es halo; R4 y R5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, ciano, S(O)nH, -alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo, -S(O)_nNH₂ y -S(O)_nNH-alquilo C₁₋₆, en la que los grupos alquilo y arilo del sustituyente de R4 y R5 pueden estar adicionalmente sustituidos con alquilo, arilo, halo, hidroxilo, ariloxi

50 comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



Fórmula II

en la que R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, -arilalquilo y -alquilarilo; R3 es halo y X⁻ es un contraión cargado negativamente; con un compuesto de fórmula III.



5

Fórmula III

en la que R4 y R5 son como se definieron previamente.

10 La reacción del compuesto de fórmula II con el compuesto de fórmula III se puede llevar a cabo en un medio ácido.

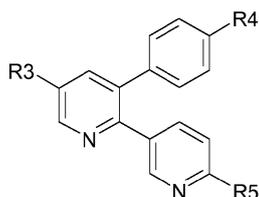
En una realización preferida, la presente invención proporciona un procedimiento para la purificación del compuesto de fórmula I, comprendiendo el procedimiento la disolución del compuesto de fórmula I en tetrahidrofurano, donde el tetrahidrofurano utilizado es una cantidad que es suficiente para solubilizar el compuesto de fórmula I; calentar la solución de tetrahidrofurano del compuesto de fórmula I a aproximadamente 45°C a aproximadamente 50°C; y mantener a aproximadamente esa temperatura; añadir agua a la solución, en donde, preferiblemente, el agua se agrega lentamente a la solución de tetrahidrofurano, y agitar la mezcla. Una vez completada la adición, preferiblemente se enfría la mezcla hasta aproximadamente la temperatura ambiente para precipitar el sólido. El sólido obtenido se aísla por filtración. Opcionalmente, este procedimiento de purificación puede repetirse.

20 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento de recristalización para el compuesto de fórmula I, obtenido mediante el procedimiento descrito en la presente invención, comprendiendo el procedimiento

25 (a) añadir alcohol isopropílico al compuesto de fórmula I para obtener una mezcla;
 (b) calentar la mezcla; y
 (c) enfriar la mezcla para obtener el compuesto de fórmula I.

30 La mezcla puede calentarse en el intervalo de temperatura de aproximadamente 55°C a aproximadamente 80°C. Preferiblemente, la temperatura está en el intervalo de aproximadamente 65°C a aproximadamente 70°C. Opcionalmente, la mezcla puede filtrarse. El filtrado así obtenido se enfría a aproximadamente temperatura ambiente o aproximadamente inferior a la temperatura ambiente y se aísla el compuesto de fórmula I obtenido.

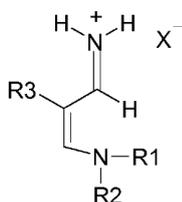
La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula IA



35

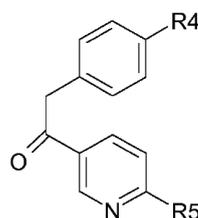
Fórmula IA

40 en la que R3 es halo y R4 se selecciona del grupo que consiste en S(O)_nH, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo, -S(O)_nNH₂ y -S(O)_nNH-alquilo C₁₋₆, y R5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆; comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula II, en la que R1 y R2 son ambos independientemente metilo, R3 es halo y X⁻ es un contraión cargado negativamente, con un compuesto de fórmula III A en la que R4 y R5 son como se definieron anteriormente.



45

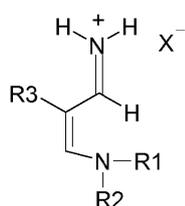
Fórmula II



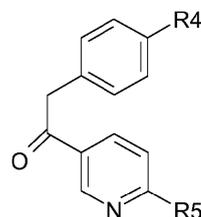
Fórmula IIIA

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula IA en la que R3 es halo y R4 es alquilsulfonilo C₁₋₆ y R5 es alquilo C₁₋₆, comprendiendo el procedimiento

5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula II, en la que R1 y R2 son ambos independientemente metilo, R3 es halo y X⁻ es un contraión cargado negativamente, con un compuesto de fórmula III A en la que R4 es alquilsulfonilo C₁₋₆ y R5 es alquilo C₁₋₆.



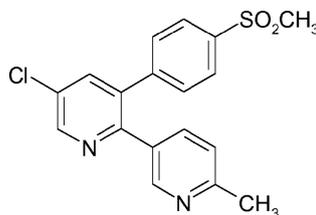
Fórmula II



Fórmula IIIA

10

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula A (compuesto de fórmula IA en la que R3 es cloro y R4 es metilsulfonilo y R5 es metilo)

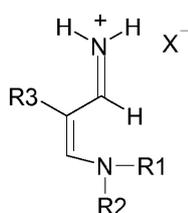


Fórmula A

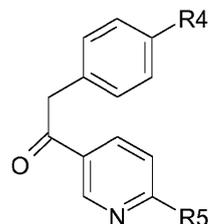
15

comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula II, en la que R1 y R2 son ambos independientemente metilo, R3 es cloro y X⁻ se selecciona de cloruro y hexafluorofosfato, con un compuesto de fórmula IIIA en la que R4 es metilsulfonilo y R5 es metilo.

20



Fórmula II



Fórmula IIIA

25

La reacción del compuesto de fórmula II con el compuesto de fórmula IIIA se puede llevar a cabo en un medio ácido.

30 El medio ácido para la reacción puede seleccionarse entre ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, acetato de sodio y ácido acético, acetato de potasio y ácido acético, acetato de zinc y ácido acético, acetato de amonio y ácido acético y ácido cítrico y citrato de sodio y similares. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de acetato de sodio y ácido acético. El pH del medio ácido está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 4 a 5.

35 La reacción se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de disolvente. En una realización preferida, la reacción se lleva a cabo en ausencia del disolvente.

40 La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C. La reacción se lleva a cabo durante un período de aproximadamente 18 horas a aproximadamente 30 horas. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo calentando la masa de reacción en ausencia de un disolvente en el intervalo de temperatura de aproximadamente 90°C a aproximadamente 100°C durante un período de aproximadamente 18 horas a aproximadamente 24 horas.

45 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula A, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula II, en la que R1 y R2 son

ambos independientemente metilo, R3 es cloro y X⁻ es cloruro, con un compuesto de fórmula IIIA en la que R4 es metilsulfonilo y R5 es metilo, en presencia de acetato de sodio y ácido acético. Al finalizar, la masa de reacción se basifica.

5 En una realización preferida, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula A, el procedimiento descrito anteriormente, en el que se añade un disolvente orgánico a la masa de reacción antes de la basificación. El disolvente orgánico seleccionado para la basificación puede seleccionarse entre hidrocarburo aromático e hidrocarburo alifático. Preferiblemente, se añade un hidrocarburo aromático tal como tolueno a la masa de reacción enfriada antes de añadir una base. La base se puede seleccionar de una base orgánica o base inorgánica. La base inorgánica puede seleccionarse entre los carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos, metales alcalinotérreos y similares; por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y similares. La base orgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en trietilamina, dietilamina y similares. Preferiblemente, el pH está en el intervalo de aproximadamente 8-9 y se ajusta usando carbonato de sodio. Después de la basificación, la capa orgánica se separa y se trata mediante procedimientos estándar para obtener el compuesto de fórmula I.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula A, el procedimiento descrito anteriormente, en el que la capa orgánica obtenida después de la basificación se trata con solución de ditionato sódico. Preferiblemente, la capa orgánica que contiene el compuesto de fórmula I se somete a lavado con solución de ditionato sódico y la capa orgánica obtenida después del lavado con ditionato sódico se trata mediante procedimientos estándar.

La presente invención proporciona un procedimiento para la purificación del compuesto de fórmula A (etoricoxib), comprendiendo el procedimiento tratar el compuesto de fórmula A con ditionato de sodio. En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la purificación del compuesto de fórmula A (etoricoxib), comprendiendo el procedimiento de purificación

- disolver el compuesto de fórmula A en un disolvente orgánico seleccionado de hidrocarburo aromático e hidrocarburo alifático. Preferiblemente se usa un hidrocarburo aromático como tolueno.
 - lavar la solución del compuesto de fórmula A (etoricoxib) en tolueno con solución acuosa de ditionato sódico;
 - aislar el compuesto de fórmula A de la capa de tolueno por medios convencionales conocidos en la técnica, por ejemplo por medio de rotaevaporación.

La presente invención proporciona un procedimiento para la purificación de un compuesto de fórmula A, comprendiendo el procedimiento una técnica de purificación de disolvente/antidisolvente. En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la purificación del compuesto de fórmula A, comprendiendo el procedimiento

(a) disolución del compuesto de fórmula A en tetrahidrofurano para formar una solución;
 (b) agregar agua a la solución anterior; y
 (c) aislar el compuesto de fórmula A de la solución.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un procedimiento para la purificación del compuesto de fórmula A, comprendiendo el procedimiento disolver el compuesto de fórmula A en tetrahidrofurano, donde el tetrahidrofurano utilizado es una cantidad que es suficiente para solubilizar el compuesto de fórmula I; calentar la solución de tetrahidrofurano del compuesto de fórmula I de aproximadamente 45°C a aproximadamente 50°C; y mantener a aproximadamente esa temperatura; añadir agua a la solución, en donde, preferiblemente, el agua se agrega lentamente a la solución de tetrahidrofurano, y agitar la mezcla. Una vez completada la adición, preferiblemente se enfría la mezcla hasta aproximadamente la temperatura ambiente para precipitar el sólido. El sólido obtenido se aísla por filtración. Opcionalmente, este procedimiento de purificación puede repetirse.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la purificación del compuesto de fórmula A, comprendiendo el procedimiento someter el compuesto de fórmula A a un tratamiento ácido-base.

La presente invención proporciona un procedimiento para la purificación de un compuesto de fórmula A, comprendiendo el procedimiento la disolución del compuesto de fórmula A en un disolvente orgánico y la adición de un ácido a la solución; separación de la capa acuosa; basificación para precipitar el compuesto de fórmula A. El ácido se puede seleccionar del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y similares. La base puede seleccionarse del grupo que consiste en álcali o carbonato de metal alcalino, álcali o bicarbonatos de metal alcalino, amoníaco, bases orgánicas tales como trietilamina y similares.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la purificación del compuesto de fórmula A, comprendiendo el procedimiento disolver el compuesto de fórmula A en tolueno y añadir ácido clorhídrico; separación de la capa acuosa; basificación con amoníaco acuoso para precipitar el producto; y filtración del producto.

La presente invención proporciona un procedimiento de recristalización para el compuesto de fórmula A, obtenido mediante el procedimiento descrito en la presente invención, comprendiendo el procedimiento cristalizar el compuesto de fórmula A en un sistema disolvente. El sistema disolvente incluye un alcohol isopropílico o una mezcla de acetato de isopropilo y hexano.

5 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento de recristalización para el compuesto de fórmula A (etoricoxib), obtenido mediante el procedimiento descrito en la presente invención, comprendiendo el procedimiento

- 10 a. agregar alcohol isopropílico a etoricoxib para obtener una mezcla;
b. calentamiento de la mezcla; y
c. enfriamiento de la mezcla para obtener etoricoxib.

15 La mezcla puede calentarse en el intervalo de temperatura de 55-80°C. Preferiblemente, la temperatura está en el intervalo de 65-70°C. Si es necesario, se filtra la mezcla. El filtrado así obtenido se enfría a temperatura ambiente o inferior y se aísla el compuesto de fórmula I obtenido.

20 La mezcla se puede enfriar con agitación continua o con agitación ocasional. La agitación ocasional, como se usa en el presente documento, pretende significar una agitación intermitente, es decir, no continua, y que puede llevarse a cabo una vez en aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 40 minutos. El enfriamiento puede llevarse a cabo durante un período de aproximadamente 1 hora.

25 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para controlar el tamaño de partícula del compuesto de fórmula A (etoricoxib) dependiendo de la velocidad de agitación durante el enfriamiento de la mezcla de reacción.

En una realización, cuando la mezcla en el procedimiento directamente descrito anteriormente, se agita continuamente, se obtiene etoricoxib con D_{90} de menos de aproximadamente 15 μm .

30 En una realización de la presente invención, el etoricoxib tiene D_{10} de aproximadamente 1,32 μm , D_{50} de aproximadamente 4,12 μm , y D_{90} de aproximadamente 10,19 μm .

35 En una realización, cuando la mezcla se agita una vez en aproximadamente 30 minutos, se obtiene un D_{90} de más de aproximadamente 40 μm .

En una realización de la presente invención, el D_{90} de etoricoxib obtenido es de aproximadamente 55 μm .

40 En una realización de la presente invención, el etoricoxib tiene D_{10} de aproximadamente 2,98 μm , D_{50} de aproximadamente 12,65 μm , y D_{90} de aproximadamente 55,94 μm .

45 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la purificación de etoricoxib, compuesto de fórmula A, comprendiendo el procedimiento

- a. lavar el etoricoxib, con una solución acuosa de ditionato sódico;
b. disolver el etoricoxib en tetrahidrofurano;
c. precipitar el etoricoxib mediante adición de agua;
d. recristalización del etoricoxib en alcohol isopropílico; y
e. opcionalmente someter el etoricoxib a un tratamiento ácido base.

50 La presente invención proporciona etoricoxib que tiene un índice de color de menos de 0,2 UA medido por colorimetría.

55 En una realización, la presente invención proporciona etoricoxib que tiene un índice de color de aproximadamente 0,1 UA medido mediante el espectrofotómetro Perkin Lambda 35 UV/VIS.

El índice de color se mide con el espectrofotómetro Perkin Lambda 35 UV/VIS

60 Se midió la absorbancia de una solución al 5% p/v en metanol a 420 nm. Se tomaron 2,5 g de muestra en un matraz volumétrico de 50 mL. La muestra se disolvió en metanol y se diluyó hasta la marca con metanol. La absorbancia de la solución de prueba preparada se midió a 420 nm en una celda de 5 cm usando metanol como blanco.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar etoricoxib que tiene un índice de color de menos de 0,2 UA, comprendiendo el procedimiento

- 65 a. lavar el etoricoxib, obtenido mediante los procedimientos descritos en este documento, disuelto en tolueno con una solución acuosa de ditionato sódico;

- b. separar la capa de tolueno de la capa acuosa;
- c. eliminar la capa de tolueno para obtener etoricoxib;
- a. disolver el etoricoxib en tetrahidrofurano;
- b. precipitar el etoricoxib por adición de agua;
- 5 c. recrystalizar el etoricoxib en alcohol isopropílico;
- d. opcionalmente someter el etoricoxib a un tratamiento ácido base.

10 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de etoricoxib que tiene un índice de color de menos de 0,2 UA, comprendiendo el procedimiento un procedimiento de tratamiento con ácido base que comprende disolver el etoricoxib en un disolvente orgánico; agregar un ácido; separar la capa acuosa; luego basificar para precipitar el compuesto de fórmula A; opcionalmente filtrar el producto.

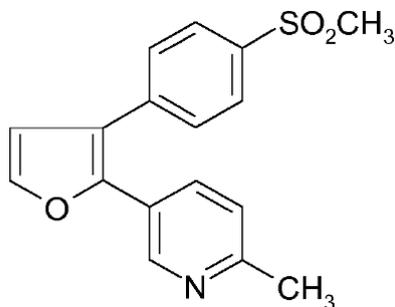
15 La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de etoricoxib que tiene un índice de color de menos de 0,2 UA, comprendiendo el procedimiento un proceso de tratamiento con ácido base que comprende disolver el etoricoxib en tolueno y añadir ácido clorhídrico; separación de la capa acuosa basificando con amoniaco acuoso para precipitar el producto; y filtración del producto

20 En un aspecto, la presente invención presenta etoricoxib, obtenido mediante el procedimiento descrito en este documento que cumple con las especificaciones de pureza de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH).

La presente invención proporciona etoricoxib que tiene una pureza química superior a aproximadamente 99,60%, medida por cromatografía líquida de alto rendimiento.

25 La presente invención proporciona etoricoxib que tiene menos de aproximadamente 1% de impurezas totales, medida por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

30 Específicamente, la presente invención proporciona etoricoxib, que tiene menos de aproximadamente 0,1% de compuesto de fórmula IV, según se mide mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. El compuesto de fórmula IV se designa como impureza de furano.

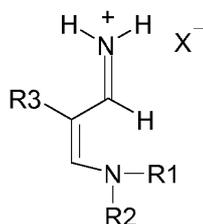


Fórmula IV

35 Más específicamente, la presente invención proporciona etoricoxib, que tiene menos de aproximadamente 0,05% de compuesto de fórmula IV, según se mide mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

40 La presente invención proporciona etoricoxib, obtenido mediante el procedimiento descrito en la presente invención, que tiene menos de aproximadamente 2.000 partes por millón (ppm) de isopropanol, menos de aproximadamente 100 ppm de acetona, menos de aproximadamente 100 ppm de tetrahidrofurano, según se mide por cromatografía de gases.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II.



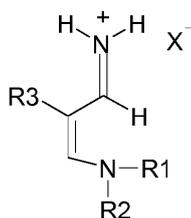
Fórmula II

5 en la que R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, -arilalquilo y -alquilarilo; R3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, alquilarilo, halo, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, ciano, S(O)_nH, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo, -S(O)_nNH₂ y -S(O)_nH-alquilo C₁₋₆ y X⁻ es un contraión cargado negativamente.

10 El contraión X⁻ cargado negativamente se selecciona del grupo que consiste en haluros, sulfonatos, HSO₄⁻, SO₄²⁻, HCO₃⁻, CO₃²⁻, borato, trifluoroacetato, perclorato, fosfato, acetato, lactato, succinato, propionato, oxalato, butirato, ascorbato, citrato, citrato de dihidrógeno, tartrato, taurocolato, glicocolato, colato, citrato de hidrógeno, maleato, benzoato y folato.

15 Los valores preferidos de X⁻ son haluros tales como cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro y fosfatos tales como hexafluorofosfato y similares.

En una realización, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula II



20 Fórmula II

en la que R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, -arilalquilo y -alquilarilo; R3 es halo y X⁻ es un contraión cargado negativamente.

25 R1 y R2 son preferiblemente alquilo C₁-C₆, R3 es halo; mientras que X⁻ se selecciona de haluro y fosfato. Más preferiblemente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula II, en la que R1 y R2 son ambos independientemente metilo, R3 es cloro y X⁻ se selecciona de cloruro y hexafluorofosfato.

30 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que R1 y R2 son ambos independientemente metilo, R3 es cloro y X⁻ es cloruro, cloruro de 2-cloro-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iminio.

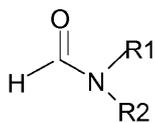
En una realización, la presente invención proporciona cloruro de 2-cloro-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iminio que exhibe un espectro de RMN ¹³C con señales a aproximadamente 34,30, 48,8, 94,95, 158,68, 161,08 ppm.

35 El espectro de RMN ¹³C se registró en DMSO d₆ usando un espectrómetro Bruker 400 NMR de 100 MHz.

40 En una realización, la presente invención proporciona cloruro de 2-cloro-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iminio que exhibe curva endotérmica de calorimetría de barrido diferencial (DSC), que está sustancialmente de acuerdo con la Fig. 2.

Aproximadamente 1-5 mg de muestra se pesaron con precisión en un platillo de aluminio con tapa para DSC. La muestra se colocó entonces en un equipo Mettler Toledo DSC822^e equipado con una unidad de refrigeración de nitrógeno líquido y se dejó equilibrar a 30°C hasta que se observó una respuesta de flujo de calor estable. Se usó un gas de purga de nitrógeno seco a un caudal de 50 mL/min para producir la atmósfera inerte y evitar la oxidación de la muestra durante el calentamiento. La muestra se escaneó de 50 a 250°C a una velocidad de 10°C/min y la respuesta del flujo de calor resultante se midió frente a la temperatura.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar nuevos compuestos de fórmula II, en donde X⁻ es haluro, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula V,



Fórmula V

; en la que R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, -arilalquilo y -alquilarilo, con cloruro de oxalilo, cloruro de haloacetilo amoniaco.

5 El cloruro de haloacetilo puede seleccionarse entre cloruro de cloroacetilo, cloruro de bromoacetilo y similares. Preferiblemente, se usa cloruro de cloroacetilo.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar nuevos compuestos de fórmula II, comprendiendo el procedimiento

10 - hacer reaccionar el compuesto de fórmula V con cloruro de oxalilo. El cloruro de oxalilo se agrega muy lentamente al compuesto de fórmula V, preferiblemente gota a gota y la masa de reacción se agita. La masa de reacción se mantiene en el intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas.

- agregar lentamente cloruro de haloacetilo a la masa de reacción

15 - calentar la masa de reacción al intervalo de temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 75°C.

La masa de reacción se mantiene en el intervalo de temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 75°C durante un período de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas.

20 - enfriar la masa de reacción preferiblemente a temperatura ambiente

- agregar un alcohol a la masa de reacción enfriada. El alcohol se puede seleccionar de metanol, etanol, isopropanol y similares. Preferiblemente, se agrega metanol a la masa de reacción enfriada.

- añadir un amoníaco acuoso a la mezcla de reacción alcohólica, en una cantidad de amoníaco acuoso tal que el pH de la mezcla de reacción obtenida está en el intervalo de 8-9.

25 - agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente

- separar los sólidos

- aislar el compuesto de fórmula II del filtrado. Preferiblemente, el compuesto de fórmula II se aísla destilando el filtrado y separando la masa obtenida con alcohol, seguido de la adición de alcohol y amoníaco acuoso a un pH en el intervalo de 8-9 y filtración del sólido resultante.

30 La presente invención proporciona el compuesto de fórmula II, en el procedimiento, como se describe en la presente invención, en el que X⁻ es haluro, puede convertirse en cualquier otro contraión deseado. De forma ilustrativa, la sal de hexafluorofosfato del compuesto de fórmula II se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II, en la que X⁻ es haluro, con hexafluorofosfato de sodio en condiciones ácidas o con ácido hexafluorofosfórico.

35 La presente invención presenta un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II, en la que R1 y R2 son ambos independientemente metilo, R3 es cloro y en la que X⁻ es cloruro, comprendiendo el procedimiento la reacción de dimetilformamida, cloruro de cloroacetilo y cloruro oxalilo; enfriar la masa de reacción preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente; añadir un alcohol, preferiblemente a la masa de reacción enfriada; añadir amoníaco acuoso a la mezcla de reacción alcohólica. El alcohol se puede seleccionar de metanol, etanol, isopropanol y similares. La cantidad de amoníaco acuoso utilizado es tal que el pH de la mezcla de reacción obtenida está en el intervalo de aproximadamente 8-9. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y los sólidos se separan. El compuesto resultante de fórmula II, en la que R1 y R2 son ambos independientemente metilo, R3 es cloro y en la que X⁻ es cloruro, se aísla a continuación del filtrado. Preferiblemente, el compuesto de fórmula II se aísla destilando el filtrado y separando la masa obtenida con alcohol, añadiendo alcohol y luego amoníaco acuoso a un pH en el intervalo de aproximadamente 8-9 y filtrando el sólido resultante. Opcionalmente, el sólido resultante se lava con alcohol isopropílico.

50 La presente invención presenta un procedimiento de purificación de un compuesto de fórmula II, obtenido como se describe en la presente invención, en la que R1 y R2 son ambos independientemente metilo, R3 es cloro y en la que X⁻ es cloruro, comprendiendo el procedimiento recrystalizar el compuesto de fórmula II a partir de acetona.

55 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende etoricoxib, preparada por los procedimientos descritos en la presente invención anteriormente, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a un paciente mamífero en cualquier forma de dosificación, por ejemplo, líquida, polvo, elixir, solución inyectable, etc. Las formas de dosificación pueden adaptarse para administración al paciente por vía oral, bucal, parenteral, oftálmica, rectal y transdérmica. Las formas de dosificación oral incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas, bolsitas, suspensiones, polvos, grageas, elixires y similares.

60 Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir a un experto en la técnica practicar la invención y son meramente ilustrativos de la invención. Los ejemplos no deben leerse como limitantes del alcance de la invención tal como se define en las características y ventajas.

65 Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de la sal de cloruro de 2-cloro-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iminio, compuesto de fórmula II, en la que R1 y R2 son metilo y R3 es cloro.

- 5 En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2,0 L equipado con un agitador en la parte superior, condensador de doble superficie, receptáculo de termopozo colocado en el baño de agua de refrigeración, se añadieron 373,45 g de dimetilformamida y se enfrió de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C y se añadieron lentamente 112,38 g de cloruro de oxalilo a través del embudo de adición. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se mantuvo durante aproximadamente 2 horas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C y se añadieron lentamente 100,0 g de cloruro de cloroacetilo a través del embudo de adición. Después de que la adición hubo terminado, la masa de reacción se llevó de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C y se calentó lentamente de aproximadamente 70°C a aproximadamente 75°C y se mantuvo durante 3 horas de aproximadamente 70°C a aproximadamente 75°C y se controló la reacción por GC, hasta que el cloruro de cloroacetilo no era más de aproximadamente 5,0%. La masa de reacción se enfrió de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C y se añadieron 300 mL (3 volúmenes) de metanol y se enfrió adicionalmente a aproximadamente 0°C y el masa de reacción se basificó a pH 8-9 con 150 mL de NH₃ acuoso. Los sólidos separados se filtraron y el filtrado claro se concentró al vacío de aproximadamente 70°C a aproximadamente 90°C, la masa de reacción se retiró con 200 mL de metanol (2 vol.) X 2 veces o 200 mL de isopropanol. La masa de reacción se desgasificó durante 30 minutos de aproximadamente 80°C a aproximadamente 90°C y se enfrió de aproximadamente 55°C a aproximadamente 60°C y se diluyó con 100 mL (1 vol.) de metanol o 200 mL de isopropanol. Además, la masa de reacción se enfrió de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C y se basificó con 8-10 mL de NH₃ acuoso, se mantuvo durante 1 hora a esta temperatura y se filtró, se lavó con alcohol isopropílico 200 mL (2 vol.) X 2 veces.
- 25 El producto húmedo con 157 g se secó en un horno de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C y en peso seco: 131,0 g.

- 30 El producto seco se purificó mediante 1,3 L (10 vol.) de acetona de aproximadamente 52°C a aproximadamente 55°C durante 1 hora y se enfrió de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C y se mantuvo durante 1 hora y se filtró y lavó con 130 mL (1 vol.) de acetona y el peso húmedo obtenido fue de 133 g.

Purificación opcional

- 35 El material húmedo anterior se purificó de nuevo con una mezcla de 1,3 L (10 vol.) de una mezcla de cloruro de metileno y acetona 1:1 de aproximadamente 42°C a aproximadamente 45°C durante 1 hora y se enfrió de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C y se mantuvo durante 1 hora y se filtró y lavó con 100 mL de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y acetona.

- 40 El material húmedo se secó en un horno de aire durante 6-8 horas de aproximadamente 55°C a aproximadamente 60°C y peso seco: -128 g.
RMN ¹H (DMSOD6, δ ppm): 2,5; 3,26; 3,47; 8,12; 8,40
RMN ¹³C (DMSOD6) ppm 34,30; 48,8; 94,95; 158,68; 161,08. La Figura 1 es la RMN ¹³C. IR (KBr, cm⁻¹): 3.065, 2.031, 1.909, 1.643, 1.577, 1.490, 1.355, 1.333.
Espectros de masas: pico de ion molecular en 133,16; pico base a 104,16

Ejemplo 2

- 50 Preparación de sal de hexafluorofosfato de 2-cloro-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iminio, compuesto de fórmula II, en la que R1 y R2 son metilo y R3 es cloro.

- 55 En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 250 mL equipado con agitador en la parte superior, receptáculo de termopozo colocado en baño de agua, se añadieron 10,0 g de sal de cloruro de (2E)-2-cloro-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iminio y 25 mL de agua purificada con agitación. Se obtuvo una solución transparente. La masa de reacción se enfrió de aproximadamente 5°C a aproximadamente 10°C y luego se añadieron 10 mL de ácido hexafluorofosfórico lentamente, mientras se mantenía la temperatura por debajo de aproximadamente 10°C.

- 60 La masa de reacción se mantuvo durante 2 horas por debajo de aproximadamente 10°C y se filtró la masa de reacción para obtener sal de hexafluorofosfato de 2-cloro-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iminio, peso húmedo: 12 g y se secó en un horno de aire para obtener, en peso seco: 8,8 g.

Ejemplo 3

Preparación de 5-cloro-3-[4-metilsulfonyl]fenil]-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, un compuesto de fórmula A, etoricoxib.

- 65 En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 500 mL equipado con agitador en la parte superior, condensador de doble superficie, receptáculo de termopozo, colocado en un baño de aceite, se añadieron 125 mL de ácido acético

glacial seguido de 50 g de cetosulfona y 87,61 g de sal de cloruro de (2E)-2-cloro-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iminio y 99,22 g de acetato de sodio y el embudo se enjuagó con 25 mL de ácido acético glacial de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C. La masa de reacción se calentó de aproximadamente 95°C a aproximadamente 100°C y se mantuvo durante 24 horas y se controló mediante HPLC, hasta que la cetosulfona no era superior al 5,0%. La masa de reacción se enfrió de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C y se añadieron 500 mL (10 volúmenes) de tolueno y se alcalinizó la masa de reacción con una solución acuosa de carbonato de sodio al 18-20%. La capa acuosa se extrajo de nuevo con tolueno caliente de aproximadamente 45°C a aproximadamente 50°C y las capas de tolueno combinadas se lavaron con solución de salmuera seguido de lavado con agua a la capa orgánica. Se añadió carbón vegetal NORIT® a la capa orgánica y se filtró en un lecho Hyflo y la capa orgánica se concentró para obtener un residuo oleoso. El sólido se aisló mediante una mezcla de tetrahidrofurano y agua. El sólido se disolvió adicionalmente en tetrahidrofurano y se precipitó en agua para eliminar la impureza de furano formada en la masa de reacción y se aisló un peso seco de etoricoxib sin purificar de 33,0 g.

Ejemplo 4

Preparación de 5-cloro-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, un compuesto de fórmula A, etoricoxib.

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 1,0 L equipado con agitador en la parte superior, condensador de doble superficie, receptáculo de termopozo colocado en baño de aceite, se añadieron 275 mL de ácido acético glacial seguido de cetosulfona 100 g y 175,0 g de sal de cloruro de (2E)-2-cloro-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iminio y 198,0 g de acetato de sodio y el embudo se enjuagó con 25 mL de ácido acético glacial de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C. La masa de reacción se calentó de aproximadamente 95°C a aproximadamente 100°C y se mantuvo durante 24 horas y se controló por HPLC hasta que la cetosulfona no era más de aproximadamente el 5,0%. La masa de reacción se enfrió de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C y se añadió 1,0 L (10 volúmenes) de tolueno y se basificó la masa de reacción con una solución acuosa de carbonato de sodio al 18-20%.

La capa acuosa se extrajo de nuevo con tolueno caliente de aproximadamente 45°C a aproximadamente 50°C y las capas de tolueno se combinaron y se lavaron con solución de salmuera seguido de lavado con agua. Se añadió carbón vegetal NORIT® a la capa orgánica y se filtró en un lecho Hyflo y luego se concentró al vacío para obtener un residuo oleoso. El etoricoxib sin purificar se aisló mediante tetrahidrofurano y mezcla de agua. Los sólidos se disolvieron adicionalmente en tetrahidrofurano y se precipitaron con agua para eliminar la impureza de furano formada en la masa de reacción y se aisló un peso seco de etoricoxib sin purificar de 48,0 g.

Pureza por HPLC: 99,03%

Impureza de furano: 0,073%

Ejemplo 5

Preparación de 5-cloro-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, un compuesto de fórmula A, etoricoxib.

En un matraz de 1,0 L de fondo redondo de 4 bocas equipado con agitador en la parte superior, condensador de doble superficie, receptáculo de termopozo colocada en un baño de aceite, se añadieron 500 mL de ácido acético glacial seguido de 250 g de cetosulfona y 474,6 g de sal de cloruro de (2E)-2-cloro-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iminio y 496,2 g de acetato de sodio y el embudo se enjuagó con 250 mL de ácido acético glacial de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C. La masa de reacción se calentó de aproximadamente 95°C a aproximadamente 100°C y se mantuvo durante 24 horas y se controló por HPLC hasta que la cetosulfona no era superior al 5,0%. La masa de reacción se enfrió de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C y se añadió tolueno y la masa de reacción se basificó con una solución acuosa de carbonato de sodio al 18-20%. La masa de reacción se calentó de aproximadamente 45°C a aproximadamente 50°C. Las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con tolueno caliente y las capas de tolueno se combinaron y se lavaron con solución de ditionato de sodio al 5%. La capa de tolueno se separó de nuevo seguido de un lavado con agua. Se añadió carbón vegetal NORIT® a la capa orgánica y se filtró en un lecho Hyflo y la capa orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo. Se añadió THF (tetrahidrofurano) al residuo y la masa de reacción se calentó. Se añadió lentamente agua purificada a la masa de reacción y la mezcla de reacción se enfrió seguido de agitación. Los sólidos obtenidos se disolvieron adicionalmente en tetrahidrofurano y se precipitaron mediante la adición de agua para obtener el compuesto de fórmula A. El compuesto de fórmula A obtenido se recristalizó en alcohol isopropílico para obtener un sólido que se disolvió en tolueno y se acidificó con HCl concentrado. La capa acuosa se separó y basificó con amoníaco acuoso y el pH se ajustó a 9. El sólido obtenido se filtró y se secó.

Pureza por HPLC: 99,77%

Impureza de furano: por debajo del límite de detección

Ejemplo 6

Preparación de 5-cloro-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, un compuesto de fórmula A. (Etoricoxib)

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 250 mL equipado con agitador en la parte superior, condensador de doble superficie, receptáculo de termopozo colocado en baño de agua, se añadieron 135 mL (3 volúmenes) de

alcohol isopropílico seguido de 45,0 g de etoricoxib sin purificar preparado según el ejemplo 5 y se calentó la masa de reacción de aproximadamente 65°C a aproximadamente 70°C. Se añadió carbón vegetal NORIT® a la masa de reacción y se filtró en caliente en un lecho Hyflo y se lavó con 45 mL (1 volumen) de alcohol isopropílico caliente. La masa filtrada se enfrió gradualmente de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C con agitación continua y luego se enfrió de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C y se mantuvo durante aproximadamente una hora y luego se filtró y se lavó con 45 mL (1 volumen) de alcohol isopropílico. Los sólidos húmedos se secaron en un horno de aire. Se obtuvieron 38 g de etoricoxib con pureza por HPLC del 99,59% e impureza de furano menor al 0,1% y distribución del tamaño de partícula: $d_{10} = 1,32 \mu\text{m}$, $D_{50} = 4,117 \mu\text{m}$, $D_{90} = 10,188 \mu\text{m}$. La Figura 3 muestra el patrón de XRD del polimorfo de etoricoxib obtenido. La Figura 4 representa sustancialmente la cromatografía de HPLC de etoricoxib.

Ejemplo 7

Preparación de 5-cloro-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, un compuesto de fórmula A, etoricoxib.

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 1L equipado con agitador en la parte superior, condensador de doble superficie, receptáculo de termopozo colocado en baño de agua, se añadieron 720 mL de alcohol isopropílico seguido de 90,0 g de etoricoxib sin purificar preparado según el ejemplo 5 y se calentó la masa de reacción de aproximadamente 65°C a aproximadamente 70°C. Se añadió carbón vegetal NORIT® a la masa de reacción y se mantuvo a esa temperatura durante aproximadamente una hora. La masa de reacción se filtró en caliente en un lecho Hyflo y se lavó con alcohol isopropílico caliente. El filtrado se calentó a reflujo para obtener una solución transparente. El filtrado se enfrió gradualmente de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C con agitación intermitente, en donde la agitación se realizó una vez cada 30 minutos y luego se enfrió adicionalmente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C y se mantuvo durante aproximadamente una hora y luego se filtró y se lavó con alcohol isopropílico. Los sólidos húmedos se secaron en un horno de aire. Se obtuvieron 80 g de etoricoxib.
 Pureza por HPLC: 99,89%
 impureza de furano inferior al 0,1% y
 distribución del tamaño de partícula: $d_{10} = 2,64 \mu\text{m}$, $d_{50} = 11,46 \mu\text{m}$, $d_{90} = 54,65 \mu\text{m}$.

Ejemplo 8

Preparación de 5-cloro-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, un compuesto de fórmula A, etoricoxib.

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 250 mL equipado con agitador en la parte superior, condensador de doble superficie, receptáculo de termopozo colocado en baño de agua, se añadieron 100 mL (4,0 volúmenes) de acetato de isopropilo seguido de 25,0 g de etoricoxib sin purificar preparado según el ejemplo 5 y se calentó la masa de reacción a aproximadamente 60°C. Se obtuvo una solución transparente.

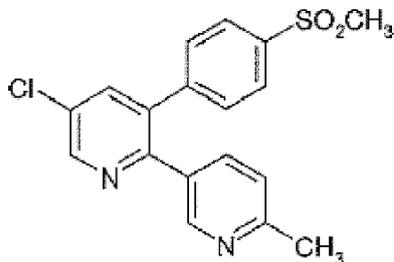
Se añadieron 2,5 g de carbón vegetal NORIT® a la masa de reacción y se filtró en caliente en un lecho Hyflo y se lavó con 25 mL (1,0 volúmenes) de acetato de isopropilo caliente. El filtrado se calentó de nuevo a aproximadamente 60°C para obtener una solución transparente.

A la masa de reacción, se le añadieron lentamente 125 mL (5,0 volúmenes) de hexano a aproximadamente 60°C a través de un embudo de goteo. La masa de reacción se agitó durante 30 minutos a aproximadamente 60°C y nuevamente se añadieron 125 mL (5,0 volúmenes) de hexano a aproximadamente la misma temperatura bajo agitación. La masa de reacción se enfrió gradualmente a aproximadamente 5°C y la temperatura se mantuvo durante 30 minutos de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C.

La masa de reacción se filtró luego y se lavó con 25 mL (acetato de isopropilo:hexano 1:1). Se secaron 20,6 g de sólidos húmedos en un horno de vacío a aproximadamente 25°C y se obtuvieron 20 g del producto etoricoxib puro seco.

REIVINDICACIONES

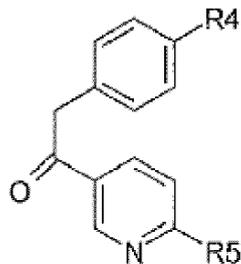
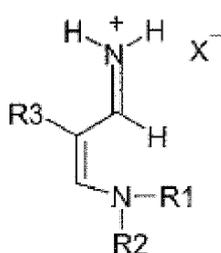
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula A,



5

Fórmula A

10 comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula II, en la que R1 y R2 son ambos independientemente metilo, R3 es cloro y X⁻ se selecciona de haluro o hexafluorofosfato, con un compuesto de fórmula III A, en la que R4 es metilsulfonilo y R5 es metilo,



15

Fórmula II

Fórmula IIIA

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en condiciones ácidas.

20 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula A se purifica adicionalmente mediante un procedimiento que comprende:

- (a) disolución del compuesto de fórmula A en tetrahidrofurano para formar una solución;
 (b) agregar agua a la solución anterior; y
 (c) aislar el compuesto de fórmula A de la solución.

25

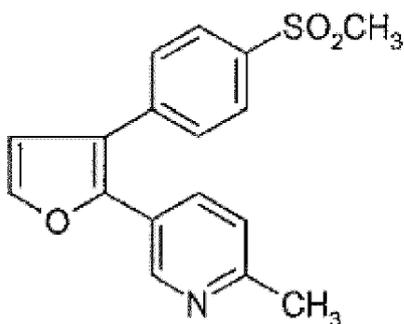
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula A se recristaliza mediante un procedimiento que comprende:

- (a) añadir alcohol isopropílico al compuesto de fórmula A para obtener una mezcla;
 (b) calentar la mezcla; y
 (c) enfriar la mezcla para obtener el compuesto de fórmula A.

30

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el compuesto de fórmula A obtenido tiene menos del 0,1% de compuesto de fórmula IV, según se mide por cromatografía líquida de alto rendimiento.

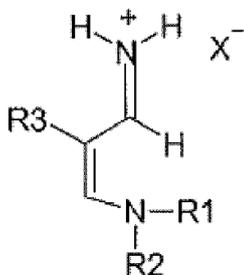
35



Fórmula IV

5 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula A se trata con ditionato de sodio.

7. Un compuesto de fórmula II



10

Fórmula II

15 en la que R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, -arilalquilo y -alquilarilo; R3 es halo y X⁻ es un contraión cargado negativamente.

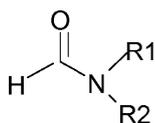
20 8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que el contraión X⁻ cargado negativamente se selecciona del grupo que consiste en haluros, sulfonatos, HSO₄⁻, SO₄²⁻, HCO₃⁻, CO₃²⁻, borato, trifluoroacetato, perclorato, fosfato, acetato, lactato, succinato, propionato, oxalato, butirato, ascorbato, citrato, citrato de dihidrógeno, tartrato, taurocolato, glicocolato, colato, citrato de hidrógeno, maleato, benzoato y folato.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R1 y R2 son metilo, R3 es cloro y X⁻ es cloruro o hexafluorofosfato.

25 10. El compuesto de la reivindicación 7 que es cloruro de 2-cloro-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iminio.

11. Uso de cloruro de 2-cloro-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iminio en la preparación del compuesto de fórmula A.

30 12. Un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula II, en la que R1 y R2 son ambos independientemente metilo, R3 es cloro y X⁻ se selecciona de un haluro o hexafluorofosfato, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula V, en la que R1 y R2 son como se definieron anteriormente,



35

Fórmula V

con cloruro de oxalilo, cloruro de haloacetilo y amoniaco.

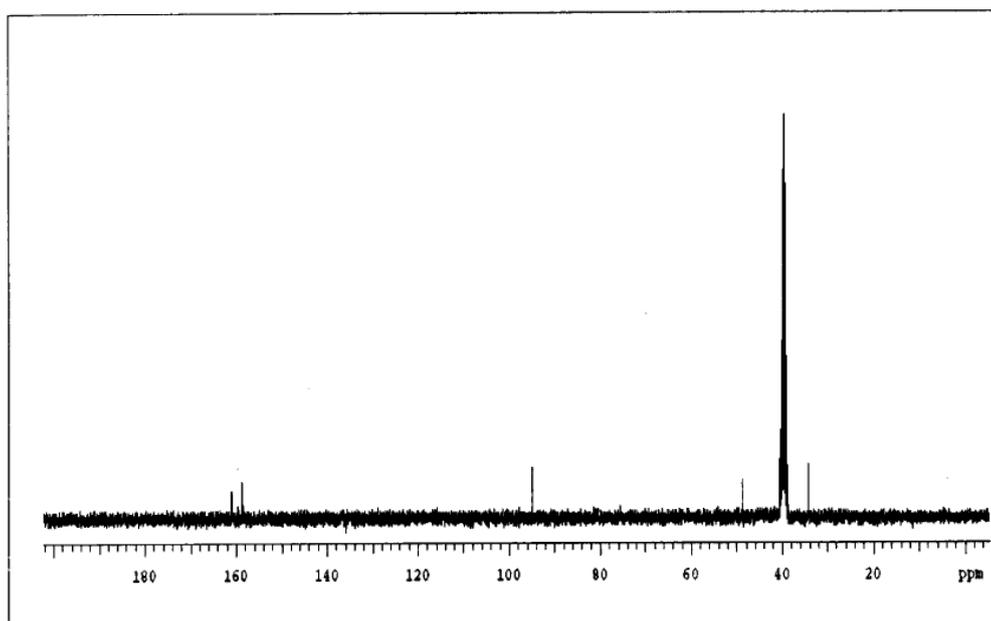


Fig. 1: RMN ^{13}C de la sal cloruro de 2-cloro-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iminio compuesto de fórmula II.

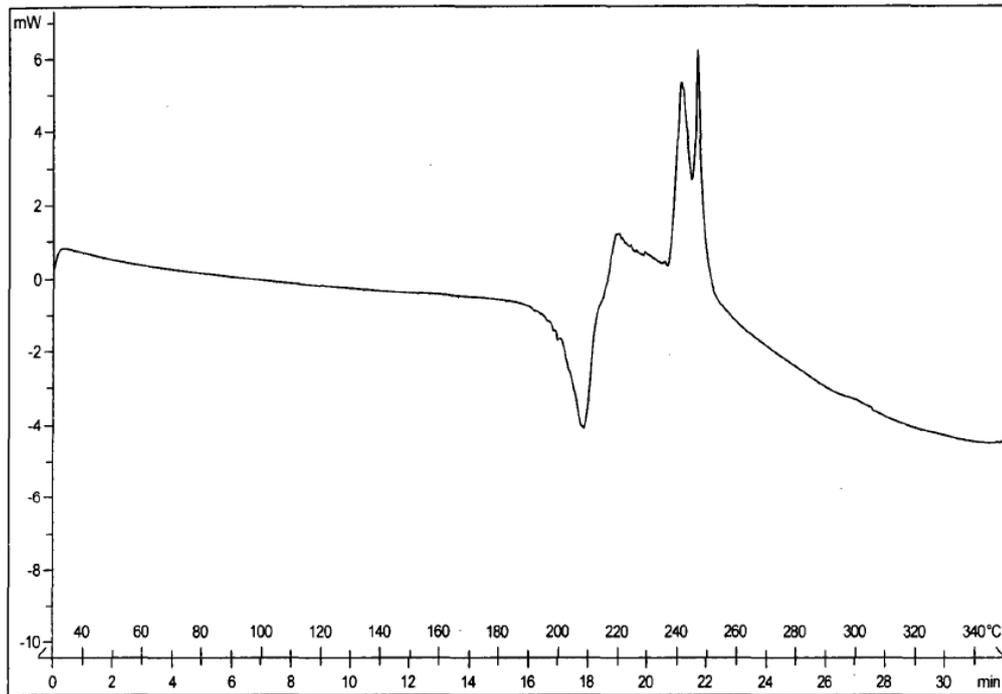


Fig. 2: DSC de la sal cloruro de cloro-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iminio, compuesto de fórmula II.

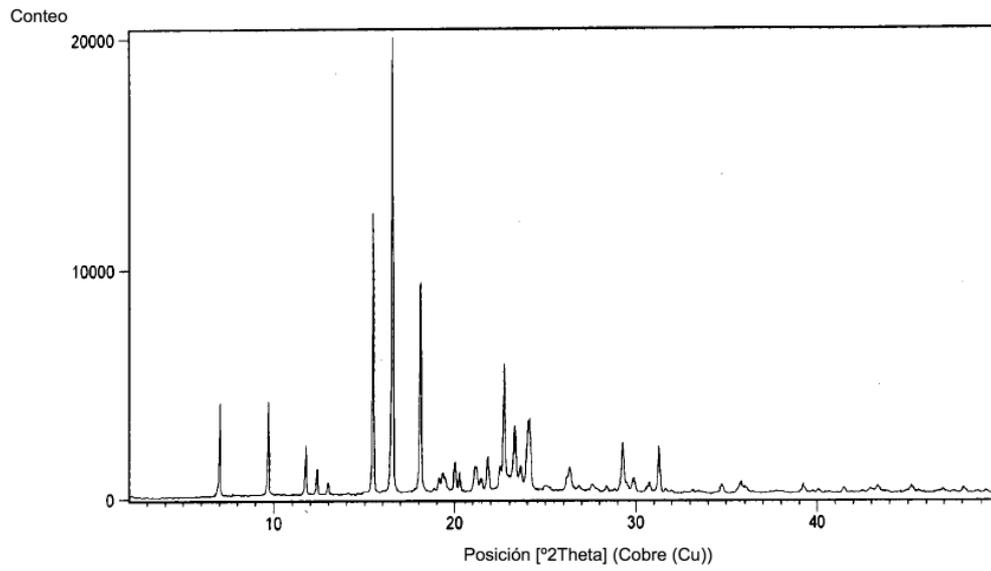


Fig. 3: Difractograma de rayos X de muestra en polvo de etoricoxib obtenido según el Ejemplo 6.

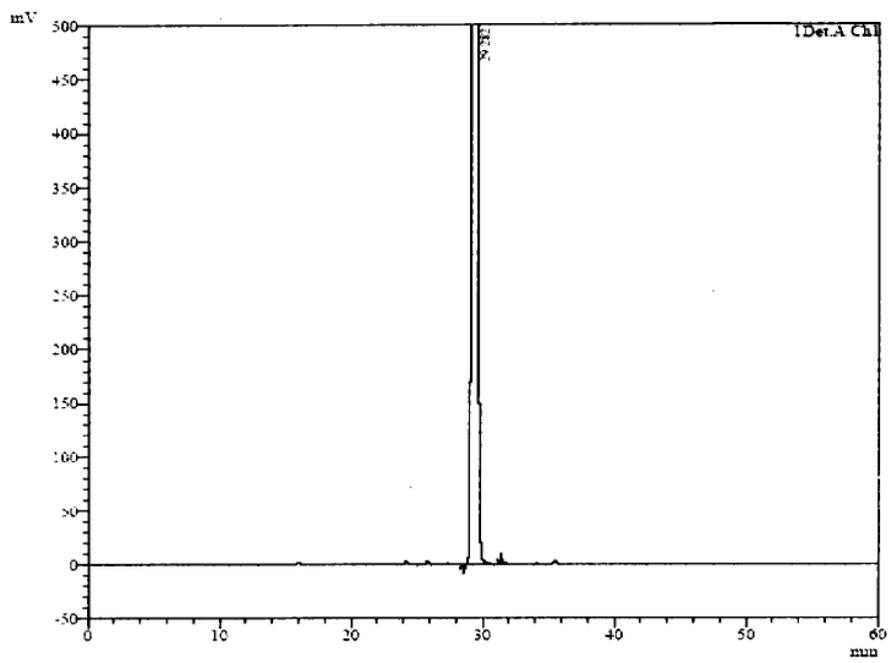


Fig. 4: Cromatograma de HPLC para etoricoxib según el Ejemplo 6