

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2010.01.25	(73) Titular(es): CADILA HEALTHCARE LIMITED	
(30) Prioridade(s): 2009.02.27 IN MU04412009	ZYDUS TOWER SATELLITE CROSS ROADS	
(43) Data de publicação do pedido: 2012.07.25	AHMEDABAD 380 015, GUJARAT	IN
(45) Data e BPI da concessão: 2014.08.20 230/2014	(72) Inventor(es): BIPIN PANDEY	IN
	MAYANK GHANSHYAMBHAI DAVE	IN
	MITESH SHAH	IN
	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA	
	RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ETORICOXIB**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA UM PROCESSO MELHORADO PARA A PREPARAÇÃO DE ETORICOXIB UTILIZANDO SAIS DE Β-CLOROVINAMIDÍNIO SUBSTITUÍDOS CONTENDO UM GRUPO CÍCLICO, OPCIONALMENTE CONTENDO UM HETEROÁTOMO. A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA TAMBÉM UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS SAIS DE Β- CLOROVINAMIDÍNIO INTERMEDIÁRIOS. EM UMA DAS CONCRETIZAÇÕES É PROPORCIONADO UM PROCESSO PARA A PURIFICAÇÃO DE ETORICOXIB ASSIM COMO DOS INTERMEDIÁRIOS.

RESUMO

"Processo para a preparação de etoricoxib"

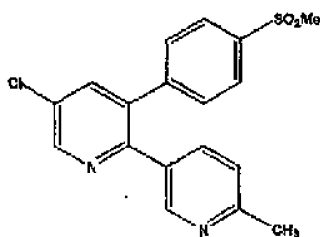
A presente invenção proporciona um processo melhorado para a preparação de Etoricoxib utilizando sais de -clorovinamidínio substituídos contendo um grupo cíclico, opcionalmente contendo um heteroátomo. A presente invenção proporciona também um processo para a preparação dos sais de -clorovinamidínio intermediários. Em uma das concretizações é proporcionado um processo para a purificação de Etoricoxib assim como dos intermediários.

DESCRIÇÃO**"Processo para a preparação de etoricoxib"****CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção refere-se a um processo melhorado para a purificação de Etoricoxib.

ANTERIORIDADE DA INVENÇÃO

O Etoricoxib é um inibidor selectivo de COX-2 que se mostrou ser tão eficaz como os fármacos anti-inflamatórios não esteróides, não selectivos, na gestão da dor crónica na artrite reumatóide, osteoartrite e outras desordens mediadas por COX-2. O Etoricoxib é 5-cloro-6'-metil-3-[4-metilsulfonil)fenil]-2,3'-bipiridina possuindo a fórmula estrutural (I).

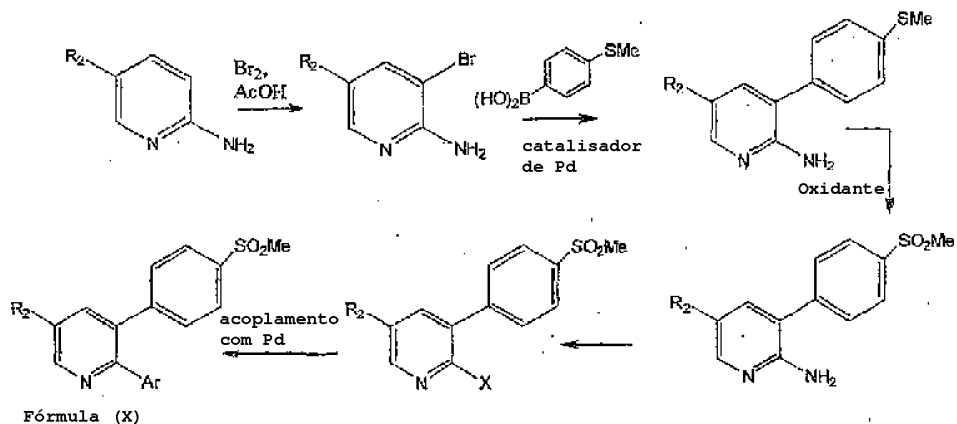


Etoricoxib [Fórmula (I)]

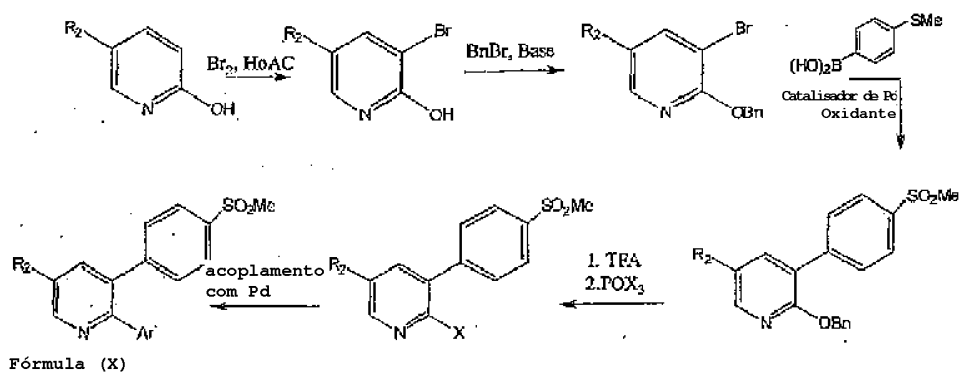
O Etoricoxib pertence a uma classe de fármacos conhecidos como inibidores de COX-2 que são utilizados no tratamento de desordens mediadas por COX-2. A aplicação terapêutica de Etoricoxib como inibidor de COX-2 está divulgada em WO 9610012 e WO 9616934.

Os compostos de fórmula geral (X) que incluem o Etoricoxib estão divulgados em WO 9803484 (US 5861419). O processo para a preparação de Composto de fórmula (X) envolve a bromação do derivado 2-aminopiridina com bromo em ácido acético para proporcionar o brometo do derivado 2-aminopiridina. O acoplamento deste derivado brometo com ácido 4-(metiltio)fenilborónico é realizado na presença de uma base adequada, que é depois oxidada para originar a correspondente sulfona. Depois o grupo amino da sulfona é convertido no halogeneto correspondente. Um segundo acoplamento catalisado por paládio do derivado halogeneto de sulfona com um aromático

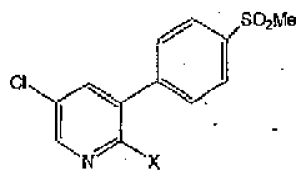
contendo metal apropriadamente substituído origina o composto de fórmula (X).



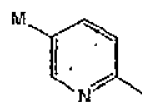
O pedido de patente WO 9803484 divulga também um segundo método para a preparação do composto de fórmula (X), que é conforme com o esquema II.



US 6812346 divulga um método para a preparação de Etoricoxib que compreende a reacção de um composto de fórmula B, em que X é Br ou Cl, com um composto de fórmula C, em que M é B(OH)₂ ou SnMe₃, na presença de um catalisador de paládio para obter o Etoricoxib.



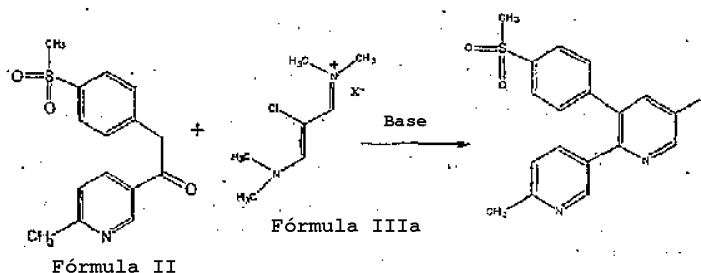
Fórmula B



Fórmula C

Está divulgado em US 6040319 um processo para a preparação de Etoricoxib como descrito no esquema III, em que X representa

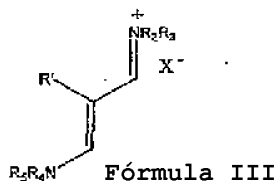
fosfatos, sulfatos, acetatos, perclorato, boratos, antimoniatos, halogenetos, benzoato, napsilato, particularmente, hexafluorofosfato, sulfato, mesilato, tosilato, triflato, acetato, trifluoroacetato, tetrafluoroborato, tetrafenilborato, hexafluoroantimoniato, cloreto, brometo, fluoreto, iodeto, benzolato e napsilato. A base utilizada é hidróxido de Na e de K; carbonato de Cs; alcóxido C₁₋₆ de Li, Na e K; amidas de Li, Na e K, hidretos de Li, Na e K.



Esquema III

WO 0137833 divulga diferentes polimorfos de Etoricoxib, onde são especificamente divulgadas as formas II, III e IV, o hemi-hidrato da forma IV e o sesqui-hidrato da forma I. WO 0192230 divulga a forma V polimórfica de Etoricoxib e um processo para a sua preparação. WO 0296877 divulga uma composição farmacêutica compreendendo 10-50% de forma V polimórfica e o restante do composto compreendendo pelo menos um polimorfo seleccionado entre as formas I, II, III e IV.

WO 2005085199 divulga outro polimorfo de Etoricoxib, sendo especificamente divulgadas as formas IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV e XVI. US 6252116 (divisionário de US 6040319) divulga um processo para a preparação de um intermediário de fórmula (III), particularmente o sal CDTH (hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-bis(dimetilamino)trimetínio) com hexafluoro-fosfato, tetrafenilborato, hexafluoroantimoniato como seu contra-íão (X).



De acordo com a fórmula (III), R_2 a R_5 representam, cada um independentemente, um grupo alquilo C_{1-6} , arilo ou aralquilo.

Certos sais de α -clorovinamidínio substituídos com cicloalquilo contendo heteroátomos são divulgados em *J. Org. Chem.*, Vol: 66, N.º 1, p. 251-255, 2001. Mas são igualmente reportadas um grande número de limitações. O método divulgado para a preparação do sal de α -clorovinamidínio substituído compreende a adição de ácido cloroacético a composto de N-formilo contendo um grupo cicloalquilo que opcionalmente contém um heteroátomo e a mistura foi aquecida a 70°C e depois foi-lhe adicionado oxicloreto de fósforo que, após tratamento adequado, originou o sal de α -clorovinamidínio substituído. Este documento afirma também que o sal de α -clorovinamidínio utilizando N-formilmorfolina foi obtido com muito baixo rendimento (<10%) e que não foi possível obter uma amostra pura utilizando este método.

Davies *et al* em *J. Org. Chem.*, Vol. 65, Janeiro 2000, páginas 8415 a 8420, divulga a síntese de um inibidor específico de COX-2 através de um intermediário cetossulfona.

A invenção proporciona um processo para a purificação de Etoricoxib.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A FIG. 1 é um padrão de difracção de raios-X de pó (XRPD) do Etoricoxib.

OBJECTOS DA INVENÇÃO

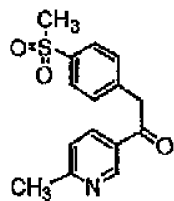
O principal objecto da presente invenção consiste em proporcionar um processo melhorado para a purificação de Etoricoxib.

DESCRIÇÃO DETALHADA

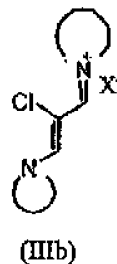
Como aqui se utiliza, o termo "THF" refere-se a tetra-hidrofurano, o termo "DMF" refere-se a dimetilformamida, o termo "DIPE" refere-se a éter di-isopropílico, o termo "DMSO" refere-se a dimetilsulfóxido, o termo "MTBE" refere-se a éter t-butilmetílico, o termo "MEK" refere-se a metiletilcetona, o

termo 'LHMDS' refere-se a bis(trimetilsilil)amida de lítio, o termo 'KHMDS' refere-se a bis(trimetilsilil)amida de potássio.

O Etoricoxib pode ser preparado por reacção de sal de -clorovinamidínio substituído de fórmula (IIIb) e um composto cetossulfona de fórmula (II).



Fórmula II



(IIIb)

em que  representa um grupo cíclico, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos seleccionados entre N, O ou S & 'X' representa o contra-íão adequado.

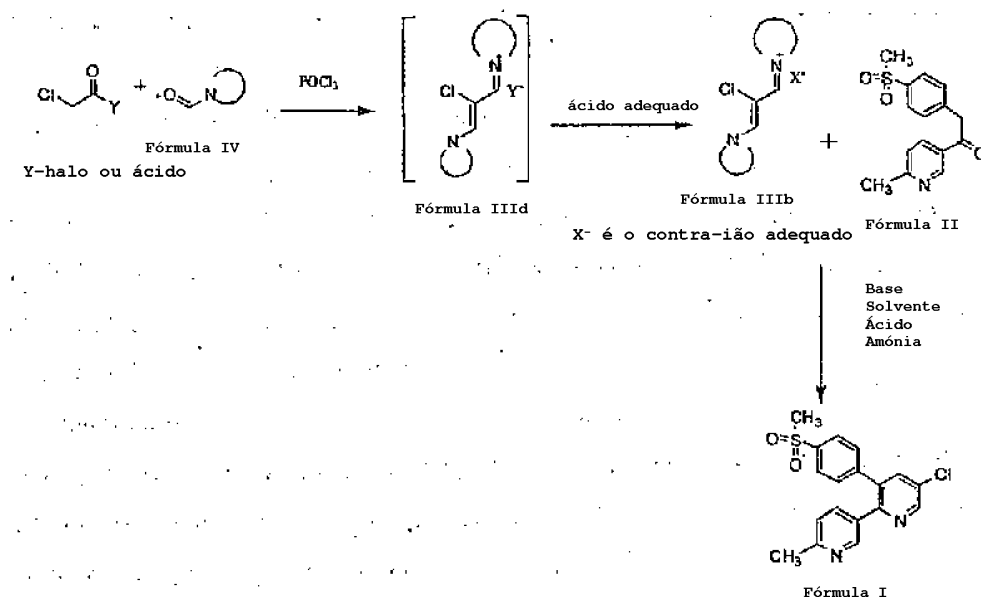
Preferivelmente, os grupos compreendendo  podem ser seleccionados entre um grupo morfolidinilo, piperidinilo e pirrolidinilo.

O processo de preparação de Etoricoxib não faz parte da presente invenção.

O Etoricoxib pode ser preparado através de um processo utilizando o sal de -clorovinamidínio de fórmula (IIIb). Este processo não faz parte da presente invenção. O processo compreende os passos seguintes:

- (a) reacção de um composto de fórmula (IV) com o halogeneto de cloroacetilo adequado ou ácido cloroacético e oxicloreto de fósforo para obter o composto de fórmula (IIIId) & posterior conversão do composto de fórmula (IIIId) no seu sal adequado para obter o composto de fórmula (IIIb), como descrito acima; e
- (b) reacção do composto de fórmula (IIIb) com o composto de fórmula (II) na presença de uma base adequada e um solvente adequado para obter o composto de fórmula (I).

O processo acima pode ser ilustrado conforme o seguinte Esquema IV:



Preferivelmente, os grupos compreendendo  podem ser seleccionados entre os grupos morfolidinilo, piperidinilo e pirrolidinilo.

Preferivelmente, o passo (a) compreende ainda a preparação de composto de fórmula (IIIb) como descrito acima.

Preferivelmente, o sal de -clorovinamidínio de fórmula (IIIb) é como descrito acima. Preferivelmente, o passo (a) compreende, primeiro, a combinação de cloreto de cloroacetilo e oxicloreto de fósforo, e depois a combinação do composto de N-formilo de fórmula (IV), para obter o sal de -clorovinamidínio de fórmula (IIIb), por processos como descrito acima. Preferivelmente, a temperatura no passo (a) é como descrito acima.

Preferivelmente, a mistura reaccional é mantida no passo (a) é como descrito acima. Antes do passo (b), o sal de -clorovinamidínio de fórmula (IIIb) obtido no passo (a) é separado. Preferivelmente, a separação é realizada por filtração como descrito anteriormente no fascículo.

O solvente orgânico no passo (b) pode ser seleccionado do grupo compreendendo hidrocarbonetos adequados tais como benzeno, tolueno, xileno, etilbenzeno, trimetilbenzeno & similares; solventes hidrocarbonetos halogenados adequados tais como clorofórmio, diclorometano, dicloroetano e similares ou suas misturas; álcoois tais como metanol, etanol, t-butanol e similares ou suas misturas; cetonas tais como acetona; solventes apróticos tais como DMF, dimetilacetamida; éteres como o éter dietílico, 1,4-dioxano, DIPE, MTBE, THF & similares, solventes polares apróticos tais como DMF, DMSO, DMA; nitrilos como acetonitrilos ou suas misturas adequadas.

A base adequada utilizada no passo (b) pode ser seleccionada entre bases orgânicas ou inorgânicas adequadas tais como hidróxidos seleccionados entre NaOH, KOH & similares, carbonatos tais como NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, hidretos tais como NaH e LHMDs, KHMDs e similares; alcóxidos de metais alcalinos tais como t-butóxido de sódio, potássio, lítio e similares; isopropóxido de sódio, potássio, lítio, e similares.

A invenção proporciona um processo para a purificação de Etoricoxib (fórmula (I)).

Opcionalmente, após conclusão do passo (b) o composto de fórmula (I) pode ser isolado ou submetido a purificação *in situ*. A purificação do composto de fórmula (I) é realizada utilizando solução de formalina e amónia aq. num solvente adequado. A mistura reaccional é agitada a uma temperatura adequada e o produto é isolado utilizando um solvente adequado. Depois, é realizada uma recristalização utilizando um solvente adequado para obter o Etoricoxib puro.

O solvente adequado utilizado para a purificação de Etoricoxib pode ser seleccionado entre álcool C₁-C₅ ; cetonas tais como acetona e metiletilcetona; éteres tais como THF e dioxano ou suas misturas adequadas.

O solvente adequado utilizado para o isolamento de Etoricoxib pode ser seleccionado entre álcoois ou ésteres adequados. O solvente preferido é álcool isopropílico.

O solvente adequado utilizado para a recristalização de Etoricoxib pode ser seleccionado entre álcoois, ésteres, éteres adequados ou suas misturas adequadas. O solvente preferido para a recristalização é álcool isopropílico.

Numa das concretizações da invenção é divulgado Etoricoxib com pelo menos 99,9% de pureza por HPLC.

O Etoricoxib obtido de acordo com a presente invenção é caracterizado por um padrão de XPRD substancialmente de acordo com padrão da Fig. 1.

O Etoricoxib obtido de acordo com a presente invenção é também caracterizado por picos de XPRD a cerca de 7,00, 8,50, 9,67, 11,72, 12,35, 12,96, 13,24, 15,04, 15,44, 16,51, 17,06, 17,70, 18,07, 18,76, 19,34, 20,00, 20,24, 21,14, 21,50, 22,20, 22,70, 23,28, 24,02, 24,76, 25,73, 26,20, 26,90, 27,37, 28,44, 29,24, 29,83, 30,41, 30,66, 31,22, 33,04, 34,63, 35,76, 37,62, 39,16, 39,65° $\pm$ 0,2° graus (2) (Fig. 1) e possui um ponto de fusão na gama de 135-137°C.

A invenção é adicionalmente descrita pelos exemplos que se seguem, que são proporcionados apenas para ilustração e não deverão ser entendidos como limitantes do âmbito da invenção.

Exemplo de Preparação 1

Preparação de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bismorfolinil)trimetínio

Adicionou-se oxicloreto de fósforo (6,6 g) a N-formilmorfolina (5 g) a uma temperatura de -5 a 10°C e subsequentemente adicionou-se cloreto de cloroacetilo (5 g) à temperatura ambiente e agitou-se a mistura reaccional. Adicionou-se mais N-formilmorfolina (5 g) à mistura reaccional à temperatura ambiente e aqueceu-se a massa reaccional a 55-110°C durante 3 a 24 h. Arrefeceu-se então a mistura reaccional à temperatura ambiente para obter uma massa semi-sólida, que se dissolveu em diclorometano, e subsequentemente adicionou-se uma solução de NaPF₆ a 0-10°C ao longo de um período de uma hora. Depois adicionaram-se 50 ml de água, separou-se a camada orgânica, secou-se e concentrou-se até à secura a menos de 50°C, para obter hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-

(bismorfolinil)trimetínio. Rendimento = (4 g). Pureza em HPLC = 44,63%.

Exemplo de Preparação 2

Preparação de Etoricoxib

Dissolveu-se *terc*-butóxido de potássio (1,4 g) em THF e manteve-se a solução a 5-25°C durante 10 minutos. Subsequentemente, adicionou-se uma solução contendo a 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etanona (3 g) em THF e manteve-se a 25-30°C durante 1 h. Adicionou-se o hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bismorfolinil)trimetínio de (fórmula III) (4 g) em THF, obtido acima, à solução previamente preparada de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etanona e aqueceu-se a mistura reaccional a 30-55°C durante 2-24 h. A mistura reaccional foi despejada para uma mistura de ácido trifluoroacético (0,6 g), ácido acético (4,4 g) e THF, e adicionalmente aquecida a 55-60°C durante 6-20 h após adição de solução aquosa de amónia (30 ml) e acetato de amónio (0,8 g). Despejou-se a mistura reaccional para água e extractou-se com acetato de etilo e lavou-se com solução aquosa a 10% de bicarbonato de sódio. Separou-se a camada orgânica, secou-se & concentrou-se até à secura a uma temperatura inferior a 50°C para obter o Etoricoxib. Rendimento = (3,1 g), % de pureza em HPLC = 15,36% (Etoricoxib), 64,15% (composto de cetossulfona de fórmula II não reagido).

Exemplo de Preparação 3

Preparação de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio

Adicionou-se ácido cloroacético (4,75 g, 0,05 mol) a N-formilpiperidina (13,5 g, 0,119 mol) e aqueceu-se a mistura reaccional a 70-75°C para obter uma solução límpida. Subsequentemente, adicionou-se oxicloreto de fósforo (9,5 ml, 0,1 mol) ao longo de um período de 1-2 h e manteve-se a 70-75°C durante 3 h. Arrefeceu-se a mistura reaccional à temperatura ambiente e diluiu-se com álcool absoluto (10 ml) e adicionou-se esta massa reaccional à solução de NaPF₆. Agitou-se a massa reaccional durante 30 minutos a 0-10°C, filtrou-se e lavou-se com água, para obter hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-

(bispiperidinil)trimetínio (2 g), rendimento = 10,42%, pureza em HPLC = 83,63%

Exemplo de Preparação 4

Preparação de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio

Arrefeceu-se uma solução de cloreto de cloroacetilo (20 g) e adicionou-se-lhe oxicloreto de fósforo (27,2 g) a uma temperatura de -10 a 0°C. Subsequentemente, adicionou-se N-formilpiperidina (40 g) ao longo de um período de 1 h, e manteve-se a massa reaccional a 55-110°C durante 6-20 h. depois arrefeceu-se a mistura reaccional à temperatura ambiente e diluiu-se com DMF (40 ml). Adicionou-se esta massa reaccional à solução de NaPF₆ ao longo de um período de 1 h e agitou-se a mistura reaccional durante 60 minutos a 0-10°C. Filtrou-se a mistura reaccional e lavou-se com água para obter o hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio bruto (37,2 g), pureza em HPLC = 83,24%.

Purificou-se a massa bruta utilizando tratamento com metanol: água para obter o hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidil)trimetínio (18,8 g), rendimento = 27,48%, pureza em HPLC = 99,19%.

Exemplo de Preparação 5

Preparação de Etoricoxib

Dissolveu-se *terc*-butóxido de potássio (2,1 g) em THF (20 ml) e manteve-se a solução a 5-25°C durante 10 minutos. Subsequentemente, adicionou-se uma solução de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etanona (5 g) em THF e manteve-se a mistura durante 1 h a 25-30°C. Adicionou-se o sal de fórmula (IIIc) hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidil)trimetínio (8g), obtido no Exemplo 4 acima, em THF, à solução previamente preparada de cetossulfona e aqueceu-se a mistura reaccional a 30-55°C durante 2-24 h. Despejou-se a mistura reaccional para uma mistura de ácido trifluoroacético (1 g), ácido acético (7,5 g) e THF. Aqueceu-se adicionalmente a mistura reaccional a 55-60°C durante 6-20 h, após adição de solução de amónia (125 ml). Depois arrefeceu-se a mistura reaccional à temperatura ambiente. Despejou-se a

mistura reaccional para água e extractou-se com acetato de etilo e lavou-se com solução aquosa a 10% de bicarbonato sódio. Separou-se a camada orgânica e concentrou-se até à secura a menos de 50°C para obter o Etoricoxib 8,6 g.

Pureza em HPLC = 91,28% (Etoricoxib).

A massa bruta foi purificada para obter Etoricoxib (4,7 g), rendimento = 75,9%; pureza em HPLC = 96,31%.

Exemplo de Preparação 6

Preparação de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bismorfolinil)trimetínio

Adicionou-se oxicloreto de fósforo (6,6 g) a N-formilmorfolina (5 g) a uma temperatura de -5 a 5°C. Subsequentemente adicionou-se cloreto de cloroacetilo (5 g) a uma temperatura de 25-30°C seguindo-se a adição de N-formilmorfolina (5 g) à temperatura de 55 a 60°C, depois manteve-se a massa reaccional à temperatura de 80-90°C durante 5 h, & depois arrefeceu-se a 25-30°C. Diluiu-se a mistura reaccional com 50 ml de diclorometano e adicionou-se a solução de NaPF₆ a 0-10°C ao longo de um período de uma hora. Adicionaram-se 50 ml de água à mistura reaccional e separou-se a camada orgânica, secou-se e concentrou-se até à secura a < 50°C para obter o hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bismorfolinil)trimetínio.

% de rendimento = 23,13%, (4 g), pureza em HPLC = 44,63%.

Exemplo de Preparação 7

Preparação de Etoricoxib

Dissolveu-se *terc*-butóxido de potássio (1,4 g) em THF (7 ml) e manteve-se a solução a 25-30°C durante 10 minutos e depois arrefeceu-se para 10°C. Subsequentemente, adicionou-se solução de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-etanona (5 g) em THF e manteve-se a mistura durante 1h a 25-30°C. Subsequentemente, adicionou-se hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bismorfolinil)trimetínio (4 g) seguido de THF (20 ml) e manteve-se a mistura reaccional a 25-30°C durante 2 h. Despejou-se a mistura reaccional na mistura de ácido trifluoroacético (0,6 g), ácido acético (4,4 g) e THF (10 ml) e manteve-se a mistura reaccional a 25-30°C durante 2 h.

Agitou-se a mistura reaccional a 55-60°C durante 3 h e adicionou-se solução aq. de amónia (30 ml), e acetato de amónio (0,8 g) e agitou-se adicionalmente a 55-60°C durante 20 h. Arrefeceu-se a mistura reaccional a 25-30°C, depois adicionou-se água e extractou-se com acetato de etilo (50 ml). Separou-se a camada orgânica e lavou-se com solução bicarbonato de sódio a 10%, secou-se e concentrou-se até à secura < 50°C para obter o Etoricoxib.

Rendimento = 3,1 g, (12,82%), pureza em HPLC = 15,36% (Etoricoxib), (composto de sulfona não reagido = 64,15%).

Exemplo de Preparação 8

Preparação de sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispirrolidinil)trimetínio

Arrefeceu-se cloreto de cloroacetilo (5 g) a uma temperatura de -10 a 0°C e adicionou-se oxicloreto de fósforo (6,8 g) numa só porção a uma temperatura de 0 a 10°C. Subsequentemente, adicionou-se N-formilpirrolidina (8,76 g) gota a gota a uma temperatura de 0 a 5°C e manteve-se a mistura reaccional a 90-100°C durante 6 h. Depois arrefeceu-se a mistura reaccional a 25-30°C e diluiu-se com DMF (10 ml). Subsequentemente, adicionou-se a massa reaccional à solução de NaPF₆ em 60 minutos a 0-10°C e agitou-se durante 60 minutos a 0-10°C. Precipitou um sólido que se filtrou e lavou com água para obter sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispirrolidinil)trimetínio. Rendimento = 8,7 g, pureza em HPLC = 93,09%. Purificou-se a massa bruta utilizando Metanol: água. Rendimento = 5,2 g, (32,9%), pureza em HPLC = 98,87%.

Exemplo de Preparação 9

Preparação de Etoricoxib

Dissolveu-se *terc*-butóxido de potássio (0,426 g) em THF (40 ml) e manteve-se a solução a 25-30°C durante 10 minutos e depois arrefeceu-se a 10-15°C. Subsequentemente, adicionou-se solução de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-etanona (1 g) em THF e manteve-se a mistura durante 1 h a 10-15°C. Subsequentemente, adicionou-se sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispirrolidinil)trimetínio (1,3 g), em THF (8 ml), e manteve-se a mistura reaccional durante 2 h a 25-30°C. Despejou-se a mistura reaccional na mistura de ácido

trifluoroacético (0,2 g), ácido acético (1,5 g) e THF (10 ml) e manteve-se durante 1 hora a 25-30°C. Adicionalmente, aqueceu-se a mistura reaccional a 60-70°C durante 15 h após ser adicionada solução aq. de amónia (25 ml) e arrefeceu-se a mistura reaccional a 25-30°C. Depois adicionou-se acetato de etilo e água, separou-se a camada orgânica e lavou-se com água e solução de bicarbonato de sódio a 10%. Separou-se a camada orgânica, secou-se e concentrou-se até à secura < 50°C para obter Etoricoxib em bruto.

Rendimento = 0,9 g (40,84%), % de pureza em HPLC = 55,82% (Etoricoxib), (composto de sulfona não reagido = 34,44%).

Exemplo de Preparação 10

Preparação de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio

Arrefeceu-se cloreto de cloroacetilo (5 g) a uma temperatura de -10 a 0°C e oxicloreto de fósforo (6,8 g) numa só porção a uma temperatura de 0 a -10°C. Subsequentemente, adicionou-se N-formilpiperidina (10 g) gota a gota a 0 - 5°C e manteve-se a mistura reaccional a 90-100°C durante 16 h. Depois arrefeceu-se a mistura reaccional a 25-30°C e diluiu-se com DMF. Subsequentemente, adicionou-se a massa reaccional à solução de NaPF₆ em 60 minutos a 0-10°C e agitou-se durante 60 minutos a 0-10°C. Precipitou um sólido que se filtrou e se lavou com água para obter o sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio.

% Rendimento = 15,4 g (61,23 %), pureza em HPLC = 68,84%.

Exemplo de Preparação 11

Preparação de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio

Adicionou-se oxicloreto de fósforo (6,6 g) a N-formilpiperidina (6,1 g) a uma temperatura de 15 a 17°C. Subsequentemente adicionou-se cloreto de cloroacetilo (4,7 g) gota a gota à temperatura de 0-10°C seguido pela adição de N-formilpiperidina (6,1 g) numa só porção a uma temperatura de 5 a 10°C, e depois manteve-se a massa reaccional a uma temperatura de 70-75°C durante 3 h, e arrefeceu-se a 25-30°C. Diluiu-se a mistura reaccional com DMF e adicionou-se a solução de NaPF₆ a

0-10°C ao longo de um período de uma hora. Agitou-se a mistura reaccional durante 60 minutos a 0-10°C, filtrou-se e lavou-se com água, secou-se para obter hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio.

Rendimento = 3 g, (18,75%), pureza em HPLC = 96,95%

Exemplo de Preparação 12

Preparação de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio

Arrefeceu-se N-formilpiperidina (30 g) a uma temperatura de 0 a 10°C e adicionou-se cloreto de cloroacetilo (30 g) gota a gota de 0 a 10°C. Subsequentemente, adicionou-se oxicleto de fósforo (6,5 g) gota a gota a uma temperatura de 0 a 10°C. Adicionou-se mais N-formilpiperidina (30 g) gota a gota a 0-10°C e manteve-se a mistura reaccional a 80-90°C durante 16 h. Depois arrefeceu-se a mistura reaccional a 25-30°C e diluiu-se com DMF. Subsequentemente, adicionou-se a massa reaccional à solução de NaPF₆ em 60 minutos a 0-10°C e agitou-se durante 60 minutos a 0-10°C. Precipitou um sólido que se filtrou e se lavou com água para obter hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio sal.

Rendimento = 55,3 g, (54%), pureza em HPLC = 72,74%.

Exemplo de Preparação 13

Preparação de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio

Arrefeceu-se cloreto de cloroacetilo (10 g) a uma temperatura de 0 a 5°C e adicionou-se N-formilpiperidina (10 g) gota a gota a uma temperatura de 5 a 10°C e agitou-se a mistura reaccional durante 1 h. Subsequentemente, adicionou-se oxicleto de fósforo (13,6 g) gota a gota a uma temperatura de 0 a 10°C e adicionou-se mais N-formilpiperidina (10 g) a 0-10°C, agitou-se durante 1 h a 0-5°C. Manteve-se a mistura reaccional a 75-80°C durante 19 h. Depois arrefeceu-se a mistura reaccional a 25-30°C e diluiu-se com DMF. Subsequentemente, adicionou-se a massa reaccional à solução de NaPF₆ em 60 minutos a 0-10°C e agitou-se durante 60 minutos a 0-10°C. Precipitou um sólido que se filtrou e se lavou com água para obter

hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio sal.

Rendimento = 7,6 g, (22,22%), pureza em HPLC = 80,33%

Exemplo de Preparação 14

Preparação de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio

Arrefeceu-se cloreto de cloroacetilo (4,9 g) a uma temperatura de -5 a 0°C e adicionou-se oxicloreto de fósforo (6,7 g) numa só porção a uma temperatura de 0 a -5°C e agitou-se durante 5 minutos. Subsequentemente, adicionou-se N-formilpiperidina (8 g) gota a gota a uma temperatura de 0 a 5°C e agitou-se adicionalmente durante 10 minutos a 25-30°C. Manteve-se a mistura reaccional a 90-100°C durante 6 h. Depois arrefeceu-se a mistura reaccional a 25-30°C e diluiu-se com DMF. Subsequentemente, adicionou-se a massa reaccional à solução de NaPF₆ em 60 minutos a 0-10°C e agitou-se durante 60 minutos a 0-10°C. Precipitou um sólido que se filtrou e se lavou com metanol:água frios para obter o sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio.

Rendimento = 10,5 g, (51,19%), pureza em HPLC = 83,87%.

Exemplo de Preparação 15

Preparação de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio

Arrefeceu-se N-formilpiperidina (20 g) a uma temperatura de 0 a -5°C e adicionou-se cloreto de cloroacetilo (10 g) simultaneamente, adicionou-se oxicloreto de fósforo (13,4 g) gota a gota a uma temperatura de -5 a 5°C e agitou-se a mistura reaccional a 25-30°C durante 10 minutos. Manteve-se a mistura reaccional a 90-100°C durante 6 h. Depois arrefeceu-se a mistura reaccional a 25-30°C e diluiu-se com DMF. Subsequentemente, adicionou-se a massa reaccional à solução de NaPF₆ em 60 minutos a 0-10°C e agitou-se durante 60 minutos a 0-10°C. Precipitou um sólido que se filtrou e se lavou com água para obter o sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio.

Rendimento = 20 g, (47,39%), pureza em HPLC = 81,05%.

Exemplo de Preparação 16**Preparação de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio**

Adicionou-se ácido cloroacético (4,75 g, 0,05 mol) a N-formilpiperidina (13,5 g, 0,119 mol) a 25-30°C e aqueceu-se a mistura reaccional a 70-75°C. Subsequentemente adicionou-se oxicloreto de fósforo (9,5 ml, 0,1 mol) ao longo de um período de 2 h a 70-75°C. Manteve-se a mistura reaccional a 70-80°C durante 3 h. Depois arrefeceu-se a mistura reaccional a 25-30°C e diluiu-se com álcool absoluto (10 ml). Subsequentemente, adicionou-se a massa reaccional à solução de NaPF₆ em 60 minutos a 0-10°C e agitou-se durante 60 minutos a 0-10°C. Precipitou um sólido que se filtrou e se lavou com água para obter o sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio.

Rendimento = 2 g, (10,42%), pureza em HPLC = 83,63%.

Exemplo de Preparação 17**Preparação de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio**

Arrefeceu-se cloreto de cloroacetilo (20 g) a uma temperatura de -10 a 0°C e adicionou-se oxicloreto de fósforo (27,2 g) numa só porção a uma temperatura de -10 a -15°C e adicionou-se simultaneamente N-formilpiperidina (40 g) gota a gota a uma temperatura de -8 a -10°C ao longo de um período de 1 h. Manteve-se a mistura reaccional a 90-100°C durante 6 h. Depois arrefeceu-se a mistura reaccional a 25-30°C e diluiu-se com álcool absoluto (10 ml). Subsequentemente, adicionou-se a massa reaccional à solução de NaPF₆ em 60 minutos a 0-10°C e agitou-se durante 60 minutos a 0-10°C. Precipitou um sólido que se filtrou e se lavou com água para obter sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio.

Rendimento = (45,27%), 37,2 g, pureza em HPLC = 83,24%.

Exemplo de Preparação 18**1.^a Purificação do hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio**

Dissolveu-se hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidil)trimetínio (37 g) em metanol (185 ml) e água

(18,5 ml) (5:0,5) a 25-30°C. Agitou-se a mistura reaccional a 70-75°C durante 1 h. Arrefeceu-se a mistura reaccional a 0-10°C e adicionalmente agitou-se durante 1 h, filtrou-se a massa reaccional e lavou-se com metanol: água (1:1).

Rendimento = 23 g, (74,67%), pureza em HPLC = 97,25%.

Exemplo de Preparação 19

2.ª Purificação do hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio

Dissolveu-se hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidil)trimetínio (11,2 g) em metanol (55 ml) e solução aq. de bissulfato a 25-30°C. Agitou-se a mistura reaccional a 25-30°C durante 1 h, filtrou-se a massa reaccional e lavou-se com água para obter hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio altamente puro.

Rendimento = 9,4 g, (83,92%), pureza em HPLC = 99,19%.

Exemplo de Preparação 20

Preparação de Etoricoxib

Dissolveu-se *terc*-butóxido de potássio (2,1 g) em THF (20 ml) e manteve-se a solução a 25-30°C durante 10 minutos e depois arrefeceu-se a 10-15°C. Subsequentemente, adicionou-se uma solução de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)-fenil]etanona (5 g) em THF e manteve-se a mistura durante 1 h a 25-30°C. Subsequentemente, adicionou-se sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio (8 g), em THF (40 ml), e manteve-se a mistura reaccional durante 2 h a 25-30°C. Despejou-se a mistura reaccional na mistura de ácido trifluoroacético (1 g), ácido acético (7,5 g) e THF (100 ml) e manteve-se durante 1 hora a 25-30°C. Adicionalmente aqueceu-se a mistura reaccional a 55-65°C durante 17 h após ser adicionada solução aq. de amónia (125 ml) e arrefeceu-se a mistura reaccional a 25-30°C. Depois adicionou-se acetato de etilo e água, separou-se a camada orgânica e lavou-se com água e solução de bicarbonato de sódio a 10%. Separou-se a camada orgânica, secou-se e concentrou-se até à secura a menos de 50°C para obter o Etoricoxib em bruto.

Rendimento = 8,6 g, pureza em HPLC = 91,28% (Etoricoxib) (composto de sulfona não reagido < 5%).

Exemplo de Preparação 21

Preparação de Etoricoxib

Dissolveu-se *terc*-butóxido de potássio (11,6 g) em THF (90 ml) e manteve-se a solução a 25-30°C durante 10 minutos e depois arrefeceu-se a 10-15°C. Subsequentemente, adicionou-se solução de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-etanona (27,5 g) em THF e manteve-se a mistura durante 1h a 15-25°C. Subsequentemente, adicionou-se sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio (44 g), em THF (220 ml) e manteve-se a mistura reaccional durante 3,5 h a 25-30°C. Despejou-se a mistura reaccional na mistura de ácido trifluoroacético (5,5 g), ácido acético (41,2 g) e THF (65 ml) e manteve-se durante 1 hora a 25-30°C. Adicionalmente, aqueceu-se a mistura reaccional a 55-65°C durante 17 h após ser adicionada solução aq. de amónia (190 ml) e arrefeceu-se a mistura reaccional a 25-30°C. Depois adicionou-se acetato de etilo e água, separou-se a camada orgânica e lavou-se com água e solução de bicarbonato de sódio a 10%. Separou-se a camada orgânica, secou-se e concentrou-se até à secura < 50°C para obter Etoricoxib em bruto.

Rendimento = 48,7 g, pureza em HPLC = 94,45% (Etoricoxib), (composto de sulfona não reagido < 5%).

Exemplo 22

1.ª Purificação de Etoricoxib

Dissolveu-se o Etoricoxib em bruto (48,5 g) (pureza = 94,45%, composto de sulfona < 5%) obtido acima em 200 ml de metanol e subsequentemente adicionaram-se solução de formalina (27,5 g) (37%) e solução aq. de amónia (27,5 ml), a 25-30°C. Agitou-se a mistura reaccional a 45-55°C durante 2 h e depois removeu-se o solvente sob pressão reduzida a < 55°C. Adicionaram-se 250 ml de acetato de etilo e agitou-se a mistura reaccional. Separou-se a camada orgânica e lavou-se com água, tratou-se com carvão activado (2,7 g), filtrou-se e concentrou-se a < 55°C, formou-se um azeótropo com 50 ml de álcool isopropílico até à secura.

Rendimento = 34,5 g (97,9%), pureza em HPLC = 96.49% (Etoricoxib), (composto de sulfona não reagido < 1%).

Exemplo 23**2.ª Purificação do Etoricoxib**

Agitou-se Etoricoxib em bruto (34,4 g) (pureza = 96,49%) em álcool isopropílico a 60-65°C durante 1 h. Arrefeceu-se a mistura reaccional a 25-30°C e agitou-se adicionalmente durante 17 h. Adicionou-se mais álcool isopropílico (27,5 ml) e agitou-se durante 10 minutos a 25-30°C, filtrou-se e lavou-se com álcool isopropílico, e secou-se o material a 50-55°C.

Rendimento = 23,3 g, (69,28%), pureza em HPLC > 98% de Etoricoxib.

Exemplo de Preparação 24**Preparação de Etoricoxib**

Dissolveu-se *terc*-butóxido de potássio (0,4 g) em DMF (4 ml) e manteve-se a solução a 25-30°C durante 10 minutos e depois arrefeceu-se a 10-15°C. Subsequentemente, adicionou-se solução de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-etanona (1 g) em DMF e manteve-se a mistura durante 1h a 15-25°C. Subsequentemente, adicionou-se sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio (1,6 g), em DMF (16 ml), e manteve-se a mistura reaccional durante 2 h a 25-30°C. Despejou-se a mistura reaccional na mistura de ácido trifluoroacético (0,2 g), ácido acético (1,5 g) e DMF (12 ml) e manteve-se durante 1 hora a 25-30°C. Adicionalmente, aqueceu-se a mistura reaccional a 55-65°C durante 18 h após ser adicionada solução de amónia (25 ml) e arrefeceu-se a mistura reaccional a 25-30°C. Depois adicionou-se acetato de etilo e água, separou-se a camada orgânica e lavou-se com água e solução de bicarbonato de sódio a 10%. Separou-se a camada orgânica, secou-se e concentrou-se até à secura < 50°C para obter o Etoricoxib em bruto.

Rendimento = (55,12%) 1 g, pureza em HPLC = 67,8% (Etoricoxib), (composto de sulfona não reagido < 5%).

Exemplo 25**Preparação de Etoricoxib**

Dissolveu-se 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)-fenil]etanona (9 g) em THF e manteve-se a solução a 25-30°C

durante 10 minutos e depois arrefeceu-se a 10-15°C. Subsequentemente, adicionou-se *terc*-butóxido de potássio (4,1 g) e manteve-se a mistura reaccional a 10-15°C durante 60 minutos. Depois adicionou-se hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio (14,8 g), seguido de THF. Manteve-se a mistura reaccional durante 2 h a 10-15°C e despejou-se a mistura reaccional para ácido acético (13 g) a 10-15°C, e lavou-se com THF. Subsequentemente, manteve-se a mistura reaccional durante 2 horas a 10-15°C, manteve-se adicionalmente a mistura reaccional a 60-65°C durante 16 h após adição de 25 ml de solução aq. de amónia e acetato de amónio (2,5 g). Arrefeceu-se a mistura reaccional a 25-30°C, separou-se a camada orgânica e adicionaram-se 25 g de solução aq. de amónia e solução de 2 g de formaldeído a 25-30°C. Manteve-se a mistura reaccional a 60-65°C durante 1 h, arrefeceu-se a 40°C e adicionaram-se-lhe 2,7 g de cloreto de sódio & agitou-se durante 30 minutos. Separou-se a camada orgânica e destilou-se até à completa remoção do solvente sob pressão reduzida. Formou-se um azeótropo do resíduo com tolueno, e lavou-se com água a 70-75°C, separou-se a camada aquosa e extractou-se com tolueno seguido de tolueno a 70-75°C. Combinaram-se todas as camadas orgânicas e lavaram-se com solução de bicarbonato sódio a 7,5% seguida de água. Separou-se adicionalmente a camada orgânica e tratou-se com 0,3 g de carvão activado a 60-65°C, e destilou-se a camada orgânica sob pressão reduzida, e formou-se um azeótropo do resíduo com IPA a 25-30°C. Agitou-se a mistura reaccional a 75-80°C durante 30 minutos, arrefeceu-se a 25-30°C, adicionou-se mais IPA a 25-30°C, arrefeceu-se a 10-15°C, agitou-se durante 2 h a 10-15°C, filtrou-se e lavou-se com IPA frio.

Rendimento = 6,8 g (61%), pureza em HPLC = 99,34% (Etoricoxib), (composto de sulfona não reagido < 5%).

Exemplo 26

Purificação de Etoricoxib

Dissolveu-se Etoricoxib (5 g) (como obtido no Exemplo 25) em álcool isopropílico e agitou-se a 60-65°C durante 1 h após adição de 0,17 g de carvão activado, filtrou-se através de Hyflow & lavou-se com 2 ml de IPA quente. Arrefeceu-se a mistura reaccional a 25-30°C e agitou-se durante 2 h, filtrou-se e

lavou-se com álcool isopropílico, e secou-se o material a 60-65°C para obter Etoricoxib puro.

Rendimento = 3,6 g (72,87%), pureza em HPLC 99,83% Etoricoxib.

O Etoricoxib obtido é também caracterizado por picos de XPRD a cerca de 7,00, 8,50, 9,67, 11,72, 12,35, 12,96, 13,24, 15,04, 15,44, 16,51, 17,06, 17,70, 18,07, 18,76, 19,34, 20,00, 20,24, 21,14, 21,50, 22,20, 22,70, 23,28, 24,02, 24,76, 25,73, 26,20, 26,90, 27,37, 28,44, 29,24, 29,83, 30,41, 30,66, 31,22, 33,04, 34,63, 35,76, 37,62, 39,16, 39,65° $\pm$ 0,2° graus (2) (Fig. 1) e tem um ponto de fusão na gama de 135-137°C.

Exemplo de Preparação 27

Preparação de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio

Arrefeceu-se cloreto de cloroacetilo (200 g) a uma temperatura de -10 a 0°C e adicionou-se oxicloreto de fósforo (271,5 g) numa só porção a uma temperatura de 0 a -10°C e simultaneamente adicionou-se N-formilpiperidina (400 g) gota a gota a uma temperatura de 0 a 10°C ao longo de um período de 1 h. Manteve-se a mistura reaccional a 90-100°C durante 6 h. Depois arrefeceu-se a mistura reaccional a 25-30°C e diluiu-se com DMF. Subsequentemente, adicionou-se a massa reaccional à solução de NaPF₆ em 60 minutos a 0-10°C e agitou-se durante 60 minutos a 0-10°C. Precipitou um sólido que se filtrou e se lavou com água para obter o sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio.

Rendimento = 581,3 g (78,7%), pureza em HPLC = 92,81%.

Exemplo de Preparação 28

1.^a Purificação de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio

Dissolveu-se hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio (580 g) (como obtido no Exemplo 27) numa mistura de metanol e água (5:0,5) a 25-30°C. Agitou-se a mistura reaccional a 60-70°C durante 1,5 h, arrefeceu-se a 0-10°C. Depois, agitou-se a mistura reaccional durante 1 h, filtrou-se e lavou-se com metanol:água (1:1) para obter hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio puro.

Rendimento = 340,5 g (63,28%), pureza em HPLC = 99,57%.

Exemplo de Preparação 29

2.^a Purificação de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio

Dissolveu-se hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio (340,5 g) em metanol e solução aq. de bissulfato a 25-30°C. Agitou-se a mistura reaccional a 25-30°C durante 1 h, filtrou-se a massa reaccional e lavou-se com água para obter hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio altamente puro.

Rendimento = 305 g, (90,15%), pureza em HPLC = 99,65%.

O hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio obtido é também caracterizado por picos de XPRD a cerca de 9,061, 11,60, 12,06, 12,89, 13,64, 14,38, 16,022, 16,98, 17,56, 18,16, 19,43, 20,16, 20,46, 21,04, 21,48, 21,98, 22,25, 22,68, 23,35, 23,76, 24,24, 24,64, 25,92, 26,75, 27,42, 28,03, 28,55, 29,04, 29,68, 30,06, 30,52, 31,25, 31,96, 32,36, 33,31, 33,94, 34,30, 35,16, 35,80, 38,14, 39,47 $\pm$ 0,2 graus (2 θ) (Fig. 2, Forma I) e tem um ponto de fusão na gama de 185-200°C. (Decomposto).

Exemplo de Preparação 30

Preparação de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio

Arrefeceu-se cloreto de cloroacetilo (100 g) a 0°C e adicionou-se oxicloreto de fósforo (135,7 g) numa só porção a uma temperatura de 0 a -10°C e simultaneamente adicionou-se N-formilpiperidina (200 g) gota a gota a uma temperatura de 0 a 10°C ao longo de um período de 1 h. Manteve-se a mistura reaccional a 90-100°C durante 6 h. Depois arrefeceu-se a mistura reaccional a 25-30°C e diluiu-se com DMF. Subsequentemente, adicionou-se a massa reaccional à solução de NaPF₆ (preparada por adição de solução aq. NaOH 5N em solução aq. de HPF₆) em 60 minutos a 0-10°C e agitou-se durante 60 minutos a 0-10°C. Precipitou um sólido que se filtrou e se lavou com água para obter o sal hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio.

Rendimento = 189,3 g (45,95%), pureza em HPLC: 82,41%.

Exemplo de Preparação 31**1.º Purificação de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio**

Dissolveu-se hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidil)trimetínio (180 g) (como obtido no Exemplo 30) numa mistura de metanol e água (5:0,5) a 25-30°C. Agitou-se a mistura reaccional a 60-70°C durante 1,5 h, arrefeceu-se a 0-10°C. Depois, agitou-se a mistura reaccional durante 1 h, filtrou-se e lavou-se com metanol:água (1:1) para obter hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio puro.

Rendimento = 110 g (73,36%), pureza em HPLC: 99,06%

Exemplo de Preparação 32**2.º Purificação de hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio**

Dissolveu-se hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidil)trimetínio (109,6 g; obtido no Exemplo 31) em metanol e solução aq. de bissulfato (29,5 g bissulfito de sódio dissolvido em 109,6 ml de água) a 25-30°C. Agitou-se a mistura reaccional a 25-30°C durante 1 h, filtrou-se a massa reaccional e lavou-se com água para obter hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio altamente puro.

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

O hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-(bispiperidinil)trimetínio obtido é também caracterizado por picos de XPRD a cerca de 9,14, 10,142, 12,12, 12,96, 13,71, 17,06, 17,64, 18,24, 19,49, 20,520, 21,10, 21,,56, 22,32, 22,74, 23,42, 24,32, 24,72, 26,05, 27,48, 28,10, 29,14, 29,79, 30,12,30,61, 31,30, 32,06, 32,43, 33,36, 34,02, 34,38° ± 0,2° graus (2) (Fig. 3, Forma II) e tem um ponto de fusão na gama de 190-197°C.

Lisboa, 2014-11-19

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para purificação de Etoricoxib compreendendo os passos de;

- (a) tratamento de Etoricoxib com solução de formalina e amónia aq. em solvente adequado;
- (b) isolamento do Etoricoxib com um solvente adequado;
- (c) recristalização do sólido obtido no passo (b), a partir do solvente para obter Etoricoxib altamente puro.

2. Processo como reivindicado na reivindicação 1, em que o referido solvente adequado utilizado no passo (a) é seleccionado entre álcoois C₁-C₅, cetonas, éteres cíclicos ou suas misturas adequadas.

3. Processo como reivindicado na reivindicação 1, em que o solvente adequado utilizado para o isolamento no passo (b) é seleccionado entre álcoois C₁-C₅.

4. Processo como reivindicado na reivindicação 1, em que o solvente adequado utilizado para a recristalização no passo (c) é seleccionado entre álcoois adequados.

5. Processo como reivindicado na reivindicação 1, em que o Etoricoxib obtido tem pelo menos 99% de pureza determinada em HPLC.

Lisboa, 2014-11-19

Fig. 1

