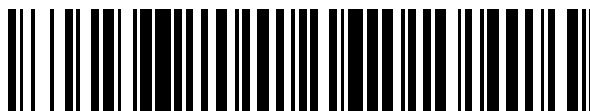


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 319**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/50** (2006.01)

**C07C 317/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2012 E 12169743 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2551265**

54 Título: **Procedimiento novedoso para la preparación de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etanona, un intermedio de etoricoxib**

30 Prioridad:

**29.07.2011 IT MI20111455**

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

**19.02.2015**

73 Titular/es:

**F.I.S.- FABBRICA ITALIANA SINTETICI S.P.A.  
(100.0%)**

**Viale Milano 26  
36075 Alte di Montecchio Maggiore (VI), IT**

72 Inventor/es:

**BRASOLA, ELENA;  
FONTANA, FRANCESCO;  
STABILE, PAOLO y  
GALVAGNI, MARCO**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

**ES 2 529 319 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

Procedimiento novedoso para la preparación de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona, un intermedio de etoricoxib

5

**Campo técnico de la invención**

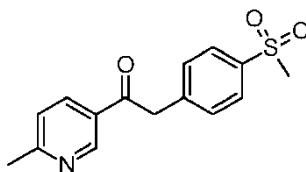
**[0001]** Un procedimiento para la preparación de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona, un intermedio de la síntesis de etoricoxib, que es un principio activo farmacéutico anti-inflamatorio perteneciente a la clase de los inhibidores de la COX-2, es un objeto de la presente invención.

10

**Estado de la técnica**

**[0002]** La 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (I):

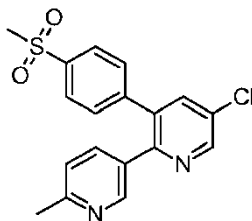
15



(I)

con el nº CAS RN 221615-75-4 es un intermedio importante para la síntesis de etoricoxib que es un principio activo farmacéutico que tiene actividad anti-inflamatoria y que pertenece a la clase de los inhibidores de la COX-2 y que ha estado disponible en el mercado, en una forma farmacéutica adecuada, desde el año 2002 con el nombre comercial de Arcoxia.

20



(Etoricoxib - Arcoxia)

25 **[0003]** Se indican ejemplos del uso de tal compuesto para la síntesis de inhibidores de la COX-2 en los documentos WO9955830, WO9915503 y por Davies, Lan W et al. en Journal of Organic Chemistry (2000), 65(25), 8415-8420.

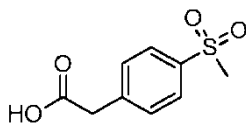
**[0004]** Se conocen varios métodos para la síntesis de una estructura tan importante además de los descritos en los documentos de patente mencionados anteriormente, el método descrito en el documento WO 2001/007410 por Lonza y Merck & Co., que consiste en al menos tres etapas de síntesis, parece ser el más ventajoso económicamente. Una desventaja de este procedimiento reside en el hecho de que implica, como la última etapa, una oxidación con peróxido de hidrógeno catalizada por tungstato de sodio. La posterior solicitud WO 2001/029004 de Zambon Group S.p.A. describe un procedimiento mejorado para llevar a cabo la oxidación antes mencionada, que implica la combinación de un oxidante (por ejemplo, una mezcla de ácido peracético y peróxido de hidrógeno) en presencia de un catalizador (tungstato de sodio) y un ácido (por ejemplo, ácido metanosulfónico).

30

35

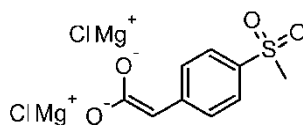
**[0005]** En otro procedimiento diferente, descrito por Davies Lan W et al. en Journal of Organic Chemistry (2000), 65(25), 8415-8420 se indica que la reacción entre el dianión de magnesio del ácido [(4-metilsulfonyl)fenil] acético de fórmula (IV):

40



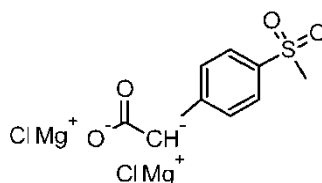
(IV)

es decir, el compuesto de fórmula (V):



(V)

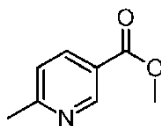
y/o (VI):



(VI)

5

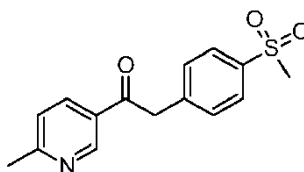
con el éster metílico del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III - R=Me):



(III - R=Me)

10

permite la preparación de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (I):



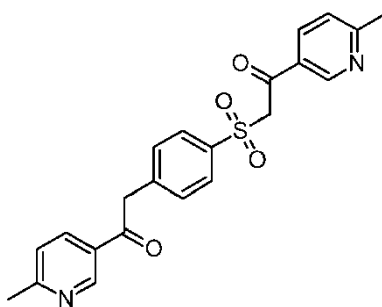
(I)

15 con la conversión (rendimiento molar no) por debajo del 50 % empleando 2 equivalentes de cloruro de terc-butilmagnesio. Sin embargo, los autores describen que el problema se resolvió, aumentando el rendimiento molar hasta el 58 % añadiendo un equivalente molar adicional de cloruro de t-butilmagnesio durante la reacción, empleando así generalmente 3 equivalentes de reactivo de Grignard en lugar de los dos típicamente empleados para este tipo de reacciones.

20

**[0006]** El experimento llevado a cabo en nuestros laboratorios sin embargo reveló que repitiendo dicho procedimiento es decir, utilizando 3 equivalentes de reactivo de Grignard con los mismos sustratos, aunque es cierto que la reacción se completa obteniendo un producto con rendimientos similares, se observa que el producto contiene cantidades inaceptables, del orden del 3 %, de una impureza que tiene un peso molecular equivalente a

25 408,5 de acuerdo con la determinación de CL/EM. También, de acuerdo con otras observaciones experimentales, la posterior preparación de una muestra enriquecida seguido por el aislamiento mediante HPLC preparativa y espectrometría de RMN de  $^1\text{H}$  y RMN de  $^{13}\text{C}$  permitió identificar tales impurezas, las cuales tienen, por lo tanto, la fórmula estructural siguiente (XII):



(XII)

a la que corresponde el nombre IUPAC de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-((4-[2-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxoetil]fenil)sulfonyl)etanona.

5

[0007] Tal impureza del procedimiento (también referida como '408') resultó ser particularmente difícil de eliminar del producto de fórmula (I), salvo en detrimento de pérdidas de rendimiento continuas debido a las diversas recristalizaciones requeridas del producto. También, la adición en 3 porciones de reactivo de Grignard alternado con 3 porciones de éster metílico de ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico, con intervalos entre sí, conduce a un producto de fórmula (I) que contiene de 2 a 4 por ciento de impureza '408' (véase el ejemplo comparativo 6).

10

[0008] Por último, en lugar de partir del éster metílico del ácido (4-metilsulfonyl)fenil acético de fórmula (IV), Davies Lan W et al. en Journal of Organic Chemistry (2000), 65(25), 8.415-8.420, argumentan que se consiguen sólo pequeñas cantidades de producto de fórmula (I).

15

#### Resumen de la invención

[0009] El problema abordado por la presente invención es, por tanto, el de proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (I), que permite la obtención del producto con altos rendimientos, limitando simultáneamente la formación de la impureza '408'.

20

[0010] Tal problema se resuelve mediante un procedimiento para la preparación de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona como se describe en las reivindicaciones adjuntas, cuyas definiciones son una parte integral de la presente descripción.

25

[0011] Otras características y ventajas del procedimiento de acuerdo la invención serán evidentes a partir de la descripción indicada a continuación de la forma de realización preferida, proporcionada a modo de ejemplo no limitativo.

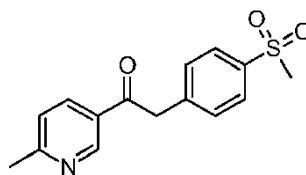
#### 30 Breve descripción de las figuras:

[0012] A modo de ejemplo:

- 35 La Figura 1 muestra un espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del (4-metilsulfonyl)fenil acetato de sodio;
- La Figura 2 muestra un espectro de CL/EM de la impureza de fórmula (XII);
- La Figura 3 muestra un cromatograma de HPLC adquirido a través del método HPLC del Ejemplo 8 con respecto a un producto de fórmula (I) obtenido de acuerdo el Ejemplo 3 de acuerdo la invención;
- La Figura 4 muestra un cromatograma de HPLC adquirido mediante el método del Ejemplo 8 con respecto a un producto de fórmula (I) obtenido de acuerdo el Ejemplo 6 (comparativo de la invención);
- 40 La Figura 5 muestra los resultados experimentales de acuerdo con la invención y mediante los experimentos comparativos;
- Las Figuras 6 y 7 muestran los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y de RMN de  $\text{C}^{13}$  del compuesto '408' que tiene la fórmula (XII), respectivamente.

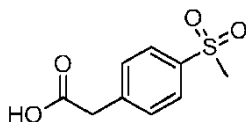
#### 45 Descripción detallada de la invención

[0013] La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (I) o una sal de la misma:



(I)

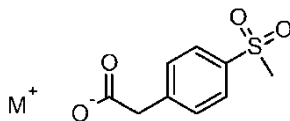
que comprende la reacción del ácido (4-metilsulfonyl)fenil acético de fórmula (IV):



5

(IV)

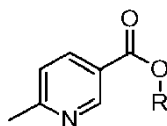
o una sal alcalina del ácido (4-metilsulfonyl)fenil acético de fórmula (II):



(II)

10

en la que  $M^+$  es un ion de un metal alcalino, con el éster del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III):



(III)

15

en la que R es un alquilo  $C_1-C_5$  lineal o ramificado o un arilo o un arilo sustituido, un bencilo o un bencilo sustituido, caracterizado por que la adición de los dos reactivos, tales como el éster del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III) y el reactivo de Grignard al ácido (4-metilsulfonyl)fenil acético de fórmula (IV) o a la sal alcalina del ácido (4-metilsulfonyl)fenil acético de fórmula (II) se lleva a cabo de forma simultánea.

20

**[0014]** La adición simultánea de los dos reactivos, es decir, del éster de ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III) y el reactivo de Grignard tiene como objetivo ser una adición concurrente. La adición puede llevarse a cabo tanto mediante la adición de los reactivos en forma sólida como mediante la adición de soluciones que los comprenden. Los dos reactivos, es decir, el éster del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III) y el reactivo de Grignard se añadieron por separado, es decir, no se pretende que se mezclen previamente, sino que se añadan simultáneamente al ácido (4-metilsulfonyl)fenil acético de fórmula (IV) o a la sal alcalina del ácido (4-metilsulfonyl)fenil acético de fórmula (II). La adición de los dos reactivos se lleva a cabo, por lo tanto, generalmente como una dosificación simultánea de los mismos.

25

**[0015]** La adición o dosificación simultánea o concurrente de los dos reactivos se puede llevar a cabo de forma continua o discontinua, por ejemplo, proporcionando las pausas entre las distintas dosificaciones simultáneas. Este es el caso de la adición o dosificación continua o simultánea de cantidades discretas de los dos reactivos. Los mejores resultados, en términos de impureza '408' se obtienen, sin embargo, realizando la adición simultánea de los dos reactivos de forma continua. La adición secuencial de cantidades discretas de los dos reactivos obtenidos de forma discontinua conduce a resultados marcadamente peores; en realidad, la realización de, por ejemplo, 3 adiciones de reactivo de Grignard cada una de ellas seguidas inmediatamente por la adición del éster del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III), esperando luego, conduce a resultados marcadamente peores en términos de impureza '408', cuyo contenido puede llegar hasta el 3 %.

35

40

**[0016]** La adición secuencial de cantidades discretas de los dos reactivos realizada de forma continua (es decir, uno primero, luego el otro, uno primero, luego el otro, etc.; sin interrupciones), de tal modo que se lleva a cabo más de 6 adiciones secuenciales de cada reactivo continuamente (es decir, sin pausas entre las adiciones continuas) debe considerarse comparable a una adición simultánea de los dos reactivos y, por lo tanto, comparable a las adiciones  
5 continuas de la presente invención. Los mejores resultados se obtienen, sin embargo, mediante la adición de los dos reactivos de forma simultánea y continua en lugar de añadir secuencialmente dos reactivos y continuamente con al menos 6 adiciones de cada reactivo.

**[0017]** La sal alcalina del ácido (4-metilsulfonil)fenil acético de fórmula (II) puede ser una sal de litio, sodio, potasio,  
10 rubidio, cesio y francio. De acuerdo con un aspecto particularmente preferido, el mejor procedimiento se lleva a cabo utilizando la sal de litio del ácido (4-metilsulfonil)fenil acético. También el ácido (4-metilsulfonil)fenil acético de fórmula (IV) proporciona buenos resultados empleando el procedimiento de la invención.

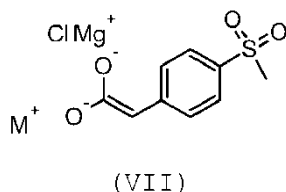
**[0018]** El éster del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III) es un éster de alquilo C1-C5 lineal o ramificado o  
15 un arilo o un arilo sustituido, un bencilo o un bencilo sustituido. R puede ser, por lo tanto, metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-pentilo, 4-metilbutilo, 3-etilpropilo, 3,3-dimetilpropilo o fenilo, bencilo, fenilo sustituido o bencilo sustituido. De acuerdo con un aspecto preferido, R es metilo o etilo.

**[0019]** La preparación de la sal alcalina del ácido (4-metilsulfonil)fenil acético de fórmula (II) se puede realizar por  
20 medio de una sal básica de un metal alcalino, preferiblemente seleccionado entre el grupo que consiste en hidróxido, hidruro, alcoxi C1-C5. El ácido (4-metilsulfonil)fenil acético de fórmula (II) se hace reaccionar así con hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio o con metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio o etóxido de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio. Preferiblemente, la preparación de dicha sal se lleva a  
25 cabo con el hidróxido de un metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

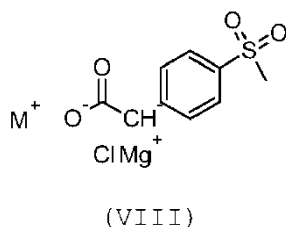
**[0020]** Además, la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferiblemente en metanol o THF.

**[0021]** La reacción de adición del ácido (4-metilsulfonil)fenil acético de fórmula (IV) o la sal alcalina del ácido (4-  
30 metilsulfonil)fenil acético de fórmula (II) en el éster del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III) se lleva a cabo por medio de un reactivo de Grignard alquilo C1-C5. Por lo tanto, se puede utilizar cloruro o bromuro de metilmagnesio, cloruro o bromuro de etilmagnesio, cloruro o bromuro de isopropilmagnesio, cloruro de terc-butilmagnesio. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo utilizando cloruro de terc-butilmagnesio.

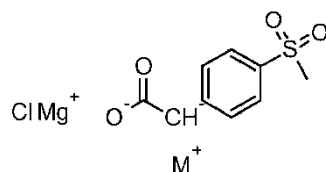
**[0022]** En caso de uso de una sal alcalina del ácido (4-metilsulfonil)fenil acético de fórmula (II), la reacción de  
35 adición se produce primero con la formación del dianión mixto de fórmula (VII):



40 y/o de fórmula (VIII):



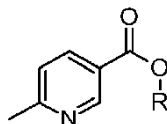
45 y/o de fórmula (IX):



(IX)

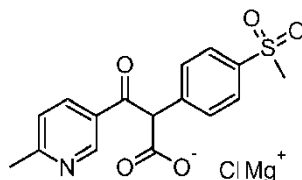
en la que M<sup>+</sup>, en el compuesto de fórmula (VII), (VIII) y (IX), es un ion de un metal alcalino y, posteriormente, no se produce la adición de los mismos en el éster del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III):

5



(III)

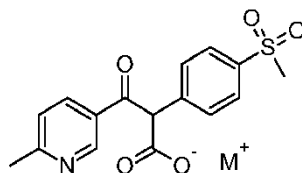
10 para dar el compuesto transitorio de fórmula (X):



(X)

y/o de fórmula (XI):

15



(XI)

**[0023]** Este/estos compuesto/s descarboxilato/s dan el compuesto de la invención de fórmula (I).

20 **[0024]** Teniendo en cuenta que estos son especies iónicas, transitorias a veces y equilibradas unas con respecto a las otras, la composición de las especies químicas reales implicadas no se ha estudiado más en profundidad; sin embargo, la presencia del ion de un metal alcalino en lugar del ion monoclorigo de magnesio (MgCl) proporciona un efecto positivo sobre el rendimiento de la reacción, debido a la mejor adición entre los dos sintones y/o la mejor  
25 descarboxilación de los compuestos intermedios transitorios obtenidos. Además, otro efecto que se observa, especialmente en el caso en el que M es litio, reside en el hecho de que se produce una reducción de la cantidad de impureza de fórmula '408' formada en la reacción, aunque manteniendo altos rendimientos del producto de fórmula (I).

30 **[0025]** La reacción de adición se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferiblemente en THF.

**[0026]** La reacción se lleva a cabo mediante el uso de 10 a 30 volúmenes de disolvente, preferiblemente se lleva a cabo en aproximadamente 20 volúmenes de disolvente.

35 **[0027]** En caso de llevarse a cabo la reacción utilizando ácido (4-metilsulfonyl)fenil acético de fórmula (IV) se usan de 2,0 a 4,0 equivalentes molares de reactivo de Grignard, preferiblemente se usan aproximadamente 3,0 equivalentes.

**[0028]** En caso de llevarse a cabo la reacción utilizando la sal alcalina del ácido (4-metilsulfonyl)fenil acético de fórmula (II) se emplean de 1,5 a 3,0 equivalentes molares de reactivo de Grignard, preferiblemente se usan 1,6 a 1,8 equivalentes molares de reactivo.

**[0029]** La reacción se lleva a cabo entre 40 °C y 70 °C, preferiblemente se lleva a cabo a 65 °C.

**[0030]** La dosificación simultánea del reactivo de Grignard y del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula éster (III) se lleva a cabo, para preparaciones a nivel de laboratorio, durante un período de tiempo comprendido entre 30 minutos y 2 horas, preferiblemente se lleva a cabo en 60 minutos.

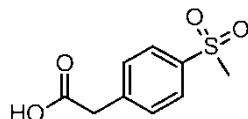
**[0031]** El producto se aísla a continuación, utilizando las técnicas de síntesis orgánica convencionales que comprenden extracciones y cristalizaciones.

10 **[0032]** El rendimiento molar típico del procedimiento de acuerdo con la presente invención está comprendido en el intervalo entre 78 % - 88 % molar.

**[0033]** El procedimiento para la preparación de la 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de acuerdo con la presente invención tiene la ventaja de evitar el uso de catalizador a base de tungsteno. Una ventaja adicional radica en que el procedimiento de la presente invención utiliza materias primas de fórmula (II) y (III) ampliamente disponibles en el mercado (cuando R=Me, ver Lonza AG). La materia prima ácido (4-metilsulfonyl)fenil acético de fórmula (IV) que tiene el N° CAS RN 90536-66-6 es en realidad una sustancia ampliamente disponible en el mercado.

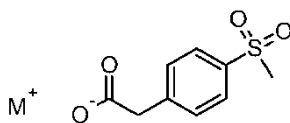
20 **[0034]** Además, la materia prima de fórmula (II o IV) tiene azufre ya en el estado de oxidación requerido por el producto final, lo que permite evitar la oxidación final, por lo tanto, con respecto a los procedimientos de la técnica anterior, lo que permite evitar tener que utilizar peróxido de hidrógeno y peróxidos orgánicos que son potencialmente sustancias peligrosas debido a la explosividad. Además, tales reactivos oxidantes típicamente conducen al subproducto de reacción N-óxido de piridina como se describe en Journal of Organic Chemistry (2000), 65(25), 25 8415-8420. Además, una ventaja adicional del procedimiento de acuerdo con la presente invención reside en que la ruta sintética descrita converge con respecto al estado de la técnica. En términos de aplicabilidad industrial, la convergencia del procedimiento permite aislar los efectos de los parámetros críticos del procedimiento de la calidad del producto final.

30 **[0035]** De acuerdo con una realización, la sal alcalina del ácido (4-metilsulfonyl)fenil acético de fórmula (II), preparada siguiendo la conversión del ácido (4-metilsulfonyl)fenil acético de fórmula (IV):



(IV)

35 en la sal alcalina correspondiente de fórmula (II):



(II)

40 en la que M<sup>+</sup> es un ion de un metal alcalino, se puede aislar convenientemente o la preparación de dicha sal y la reacción de adición posterior en el éster del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III) se puede llevar a cabo consecutivamente sin el aislamiento de la sal de metal alcalino del ácido (4-metilsulfonyl)fenil acético de fórmula (II), lo que permite obtener el producto de fórmula (I) *one-pot*, es decir, con una sola etapa de síntesis evitando así al menos tres etapas de síntesis con respecto a otros procedimientos conocidos. Por lo tanto, el procedimiento de la presente invención es extremadamente ventajoso desde un punto de vista económico.

45 **[0036]** Otra ventaja más del presente procedimiento es, en el caso de uso de las sales de fórmula (II), el uso de sólo 1,6 a 1,8 equivalentes molares de reactivo de Grignard en lugar de los 3 requeridos por los procedimientos mejorados conocidos con evidentes ventajas económicas mayores del procedimiento.

50 **[0037]** Por último, el procedimiento de la presente invención permite la recuperación y el reciclado del reactivo ácido (4-metilsulfonyl)fenil acético o la sal de metal alcalino del ácido (4-metilsulfonyl)fenil acético de fórmula (II) utilizado como el exceso de reactivo en la síntesis.

**[0038]** La 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (I) obtenida con el procedimiento de



acuerdo con la presente invención comprende las impurezas de fórmula (XII) en un intervalo comprendido entre 0,03 y 0,6 por ciento y preferiblemente entre 0,10 y 0,40 por ciento. Aunque se recristalizase una vez obtenido el producto con el procedimiento de la invención a partir de 8 volúmenes de una mezcla de acetonitrilo/acetona (1:1), no era posible reducir la cantidad de dicha impureza por debajo de 0,03 % (HPLC, por ciento de área) y, por lo tanto, esta impureza, no presente en el compuesto (I) preparado mediante otros procedimientos a partir de diferentes materias primas, resulta ser un marcador del producto obtenido a través del procedimiento de la presente invención. En particular, todos los procedimientos de la técnica anterior que parten de las mismas materias primas del procedimiento de la presente invención conducen a un producto de fórmula (I) que comprende entre 2 % y 4 % de A% por HPLC de dicha impureza. En realidad, el producto de fórmula (I) obtenido por el procedimiento industrial de Lonza/Merck de acuerdo con el documento WO 2001/007410 no comprende tal impureza de fórmula (XII) y, además, los procedimientos de la técnica anterior, como el descrito en Journal of Organic Chemistry (2000), 65(25), 8415-8420, dan lugar a un producto de fórmula (I) que comprende más de 2 % de dicha impureza. Aunque la eliminación de esta impureza de fórmula (XII) es esencial para el producto ya que se observó experimentalmente que es un precursor de impurezas que son difíciles de separar del producto etoricoxib, no hay evidencia de que la eliminación de dicha impureza del compuesto de fórmula (I) se haya buscado en la técnica anterior.

**[0039]** La impureza de fórmula (XII), que se puede preparar por ejemplo mediante la preparación de una muestra enriquecida de la misma, es decir, tras el procedimiento de la técnica anterior descrito en el Journal of Organic Chemistry mencionado anteriormente, y aislarla mediante HPLC preparativa, se puede utilizar convenientemente como un patrón de referencia o marcador de referencia para la determinación del contenido de dicha impureza en el compuesto de fórmula (I). Tal determinación puede llevarse a cabo por medio de métodos cromatográficos y, en particular, por medio de HPLC, CG o CCF; preferiblemente por medio de HPLC.

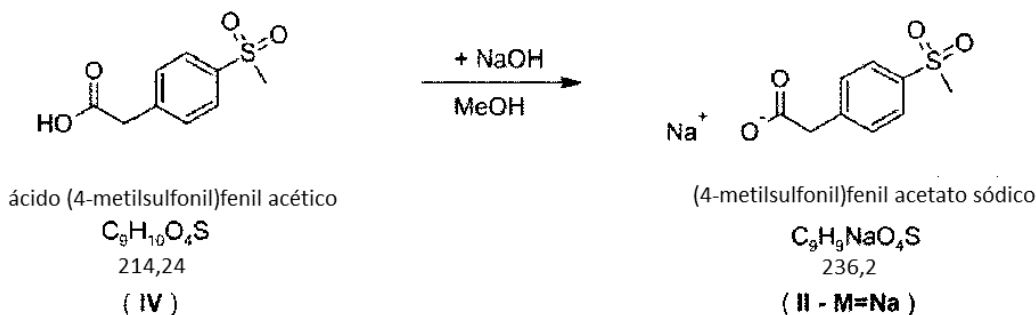
**[0040]** La 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (I) obtenida por el procedimiento de acuerdo con la presente invención puede ser, por lo tanto, utilizada convenientemente para la preparación del principio activo etoricoxib (de acuerdo con las preparaciones indicadas en el Journal of Organic Chemistry anteriormente mencionado), el cual formulado farmacéuticamente, se utiliza como un medicamento y, en particular, se utiliza como un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y, aún más específicamente, como un inhibidor de la COX -2 (COXIB).

#### PARTE EXPERIMENTAL

#### Ejemplo 1- Síntesis del (4-metilsulfonyl)fenil acetato de sodio de fórmula (II - M=Na) - ejemplo de la invención.

**[0041]**

#### Esquema de síntesis



**[0042]** En un matraz de 4 bocas se introducen a 20-25 °C 25 g de ácido (4-metilsulfonyl)fenil acético de fórmula (IV) y 125 ml de metanol. La mezcla se calienta hasta 35-40 °C y se agita durante unos 5-10 minutos hasta obtener la solubilización completa.

**[0043]** Se prepara por separado una solución de 5,6 g de NaOH en forma de perlas (1,2 equivalentes molares) en 25 ml de metanol.

**[0044]** La solución de hidróxido de sodio en metanol se añade en 1 h a 35-40 °C a la solución de sulfona ácida. Después de la adición, el pH es aproximadamente 14 (papel de tornasol).

**[0045]** Se deja bajo agitación durante 30 minutos y luego se enfría a T = 0-5 °C y se deja bajo agitación hasta completar la precipitación. La suspensión se filtra y el sólido se lava usando metanol frío.

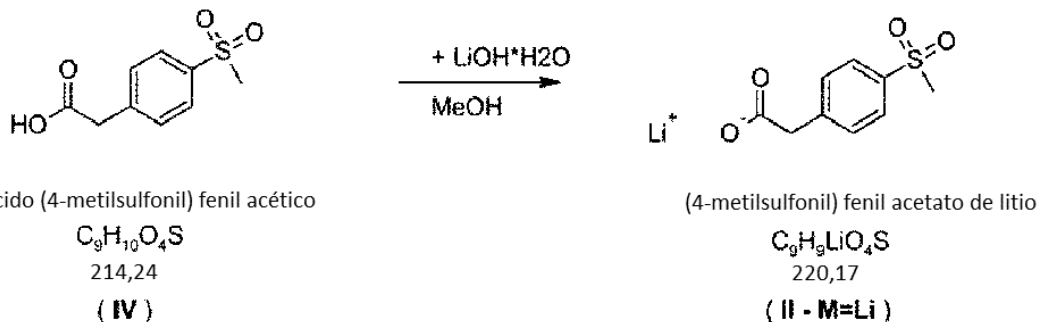
**[0046]** El producto se seca a 60 °C en vacío durante 8 horas para obtener 22 g del producto como un sólido blanco

con un rendimiento molar equivalente al 80 %.

[0047] RMN de <sup>1</sup>H (Figura 1): 3,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,45 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar); 7,80 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar); Punto de fusión = 275,4 °C (determinado mediante DSC); Pureza por HPLC = 99,82 (A%). K.F. = 0,13 %.

5 **Ejemplo 2- Síntesis de (4-metilsulfonyl)fenil acetato de litio de fórmula (II - M=Li) - ejemplo de la invención de acuerdo con un aspecto preferido.**

[0048]



10

[0049] En un matraz de 4 bocas se introducen a 20-25 °C 150 g de ácido (4-metilsulfonyl)fenil acético de fórmula (IV) (1,0 equiv. mol.) y 750 ml de metanol. La agitación se lleva a cabo a 35-40 °C hasta obtener la solubilización completa.

[0050] Se añaden 32 g de LiOH monohidrato (1,08 equivalentes molares) manteniendo a T = 35/40 °C. Se produjo la precipitación de la sal de litio.

20 [0051] La agitación se lleva a cabo a 35-40 °C durante una hora y luego se enfría a temperatura ambiente y la agitación se lleva a cabo durante 2 horas.

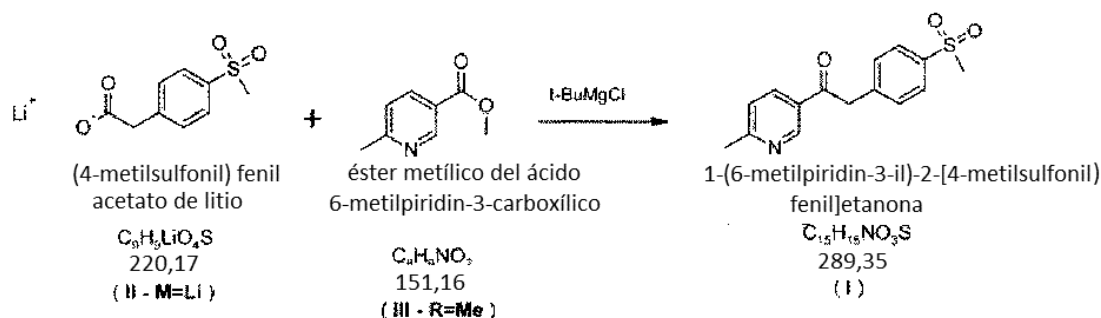
[0052] La suspensión se filtra y el sólido se lava usando metanol. El sólido se seca al vacío a T = 90 °C durante 8 horas para dar 136 g de producto como un sólido blanco con un rendimiento molar equivalente al 88 %.

25

[0053] RMN de <sup>1</sup>H: 3,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,45 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar); 7,89 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar); Punto de fusión = 334 °C (determinada mediante DSC); Pureza por HPLC = 99,51 (A%). K.F. = 0,11 %.

30 **Ejemplo 3 - 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (I) - ejemplo de la invención de acuerdo con un aspecto preferido.**

[0054]



35

[0055] En un matraz de 4 bocas anhidro se introducen a 20-25 °C, 10,2 g de (4-metilsulfonyl)fenil acetato de litio de fórmula (II-M = Li) (1,0 equiv. mol.), 200 ml de THF anhidro y la mezcla se calienta a 65-70 °C (hasta reflujo).

40 [0056] Manteniendo a T = 65-70 °C se dosifican simultáneamente en la mezcla en aproximadamente 1 hora:

40

- a) 66,0 g de solución de t-BuMgCl 1,0 M en THF (aproximadamente 74,2 ml) (1,6 equiv. mol.) y
- b) una solución de 4,64 g del éster metílico del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III - R=Me) (0,65 equiv. mol.) en 15 ml de THF anhidro.

45

[0057] Después de completar la adición, la mezcla se agita a 65-70 °C durante 30 minutos.

[0058] La reacción se controla mediante HPLC, a continuación se enfría a 20-25 °C y la mezcla de reacción se diluye bajo agitación vigorosa con 100 ml de agua. Manteniendo la temperatura en el intervalo comprendido entre 20 °C y 25 °C, la mezcla se llevó a un pH comprendido entre 1 y 0 por adición de aproximadamente 15 ml de ácido clorhídrico al 32 %.

[0059] La agitación se lleva a cabo a 20-25 °C durante 30 minutos controlando el pH.

10 [0060] Las fases se separan apartando la fase orgánica útil para la recuperación del (4-metilsulfonyl)fenil acetato de litio.

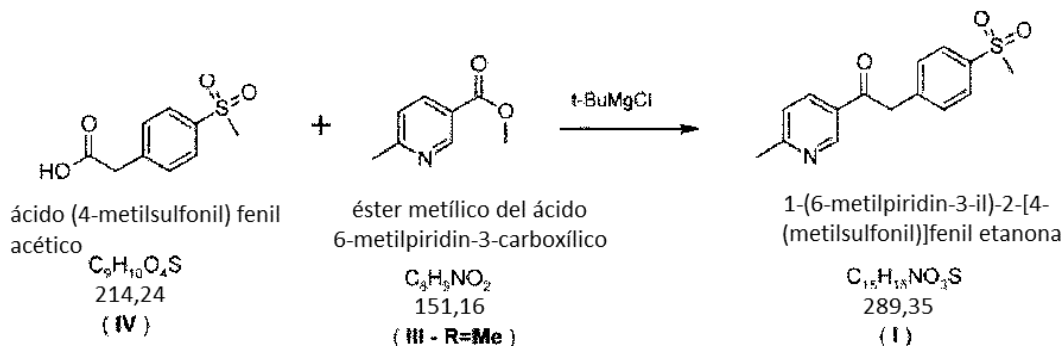
[0061] La fase acuosa se lava usando 2x50 ml de MTBE y las fases orgánicas se recombinan y se utilizan para la recuperación del 4-(metilsulfonyl)fenil acetato de litio. La fase acuosa se separa por destilación a baja presión para eliminar el disolvente orgánico residual. El producto se precipita con calor (40-45 °C) mediante la adición de 7,5 ml de NaOH acuoso al 30 % seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. El producto se filtra y se seca en un horno a vacío a 50 °C durante 8 horas.

[0062] Se obtienen 6,9 g de producto como un sólido blanco correspondiente a un rendimiento molar del 78 %. Pureza por HPLC 96,9 % (A%). Impureza '408' = 0,21 % (HPLC A%) (Figura 3).

[0063] Las fases orgánicas obtenidas como se describe anteriormente se recombinan para llevar a un pH comprendido entre 11 y 12 mediante la adición de aproximadamente 1 g de monohidrato de LiOH sólido. La mezcla se concentra hasta obtener un residuo a baja presión a una temperatura máxima de 40 °C. El residuo se suspende a temperatura ambiente en 2 volúmenes de metanol. La agitación se lleva a cabo a temperatura ambiente durante al menos 3 horas. La suspensión se filtra y el sólido se lava usando metanol frío, después se seca a baja presión a 90 °C durante 8 horas, para obtener 2,5 g de (4-metilsulfonyl)fenil acetato de litio.

Ejemplo 4 - 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (I) - ejemplo de la invención.

30 [0064]



35 [0065] En un matraz de 4 bocas anhidro se introducen a 20-25 °C 5,0 g de ácido (4-metilsulfonyl)fenil acético de fórmula (IV) (1,0 equiv. mol.), 100 ml de THF anhidro y la mezcla se calienta a 65-70 °C (a reflujo).

[0066] Manteniendo a T = 65 a 70 °C se dosifican simultáneamente en la mezcla en aproximadamente 1 hora:

- 40 a) 62,0 g de solución de t-BuMgCl 1,0 M en THF (aproximadamente 70,0 ml) (3,0 equiv. mol.) y  
 b) una solución de 2,3 g de éster metílico de ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III - R=Me) (0,65 equiv. mol.) en 7,5 ml de THF anhidro.

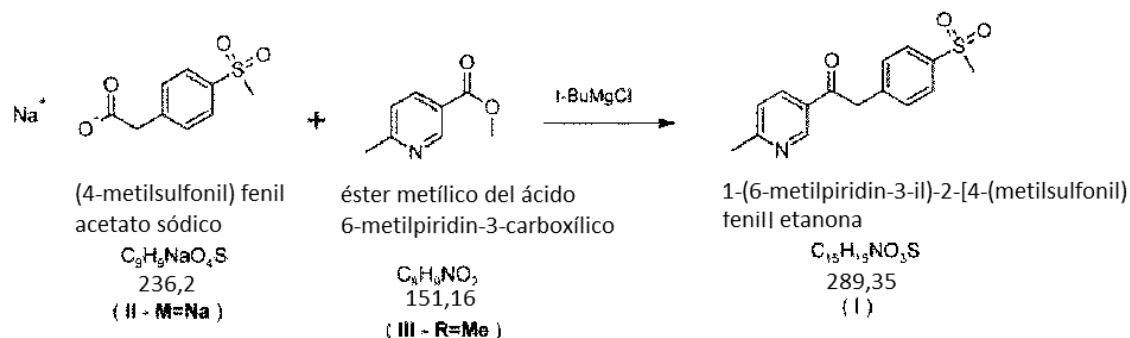
[0067] Después de completar la adición, mantener a 65-70 °C durante 30 minutos.

45 [0068] La reacción se controla mediante HPLC: pureza por HPLC 72,05 % (A%) e Impureza '408' = 0,2 % (A%).

Ejemplo 5 - 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (I) - comparativo de la invención - 3 adiciones secuenciales discontinuas

50

[0069]



5 [0070] En un matraz de 4 bocas anhidro se introducen a 20-25 °C 11 g de (4-metilsulfonyl)fenil acetato de sodio de fórmula (II-M=Na), 200 ml de THF anhidro y la mezcla se calienta a 65-70 °C.

[0071] Manteniendo a T = 65-70 °C, se añaden rápidamente 21 g (0,5 equiv.) de solución de t-BuMgCl 1,0 M en THF (aproximadamente 23 ml). La mezcla se deja en agitación durante 1 hora a 65-70 °C y luego se añade rápidamente, todavía a 65-70 °C, una solución de 3,6 g de éster metílico del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III - R=Me) (0,5 equiv) en 10 ml de THF anhidro. Después de completar la adición la mezcla se mantiene a 65-70 °C durante 1 h. Manteniendo a T = 65 a 70 °C, se añaden rápidamente 21 g (0,5 equiv.) de solución de t-BuMgCl 1,0 M en THF (aproximadamente 23 ml). Se deja bajo agitación durante 1 hora a 65-70 °C y luego se añade rápidamente, todavía a 65-70 °C, una solución de 520 mg de éster metílico del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III - R=Me) (0,075 equiv) en 2 ml de THF anhidro.

[0072] Después de completar la adición, la mezcla se mantiene a 65-70 °C durante 1 h.

[0073] Manteniendo a T = 65-70 °C, se añaden rápidamente 33,6 g (0,8 equiv.) de solución de t-BuMgCl 1,0 M en THF (aproximadamente 37 ml).

[0074] La mezcla se deja en agitación durante 1 hora a 65-70 °C y luego se añade rápidamente, todavía a 65-70 °C, una solución de 520 mg de éster metílico del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III - R=Me) (0,075 equiv) en 2 ml de THF anhidro.

[0075] La mezcla se deja en agitación durante 1 hora a 65-70 °C y luego se enfría a 20-25 °C.

[0076] El rendimiento molar en la solución es equivalente a 9 %.

[0077] Después de completarse la reacción, se lleva a cabo el enfriamiento a 20-25 °C y la mezcla de reacción se diluye bajo agitación vigorosa utilizando 100 ml de agua.

[0078] Manteniendo a T = 20-25 °C, la mezcla se lleva a pH = 1-0 mediante la adición de aproximadamente 25 ml de ácido clorhídrico al 32 %. La agitación se lleva a cabo a 20-25 °C durante 0,5 horas controlando el pH.

[0079] La fase orgánica se aparta (recuperación de la sal sódica de la sulfona ácida).

[0080] La fase acuosa se lava usando 2x50 ml de MTBE.

[0081] Las fases orgánicas se combinan con los anteriores y se apartan (recuperación de la sal de sodio de la sulfona ácida).

[0082] El procedimiento continúa con la fase acuosa que contiene el producto.

[0083] La fase acuosa se destila para eliminar el disolvente orgánico residual.

[0084] El pH de la fase acuosa se corrige hasta aproximadamente pH = 6,5-7,5 usando 25 ml de NaOH al 30 %.

[0085] No se observa la precipitación del producto. La agitación se lleva a cabo durante al menos una hora a 20-25 °C. La filtración se lleva a cabo por lavado de los sólidos utilizando 20 ml de agua purificada y 20 ml de THF.

[0086] El producto bruto se seca en un horno a 50 °C durante 8 horas para obtener 7,7 g de producto para un rendimiento molar equivalente al 87 %. Pureza por HPLC 85,9 % (A%) y la impureza '408' = 3,85 % (A%).

[0087] El (4-metilsulfonil)fenil acetato de fórmula (II-M=Na) usado en exceso se recupera como sigue. La fase orgánica obtenida como se describe anteriormente se lleva a pH = 11-12 por dosificación de una solución de 1,25 g de NaOH en forma de perlas o en escamas en 10 ml de metanol.

5 [0088] La mezcla se concentra hasta obtener un residuo a baja presión en Tmax = 40 °C.

[0089] El residuo se suspende a temperatura ambiente usando 10 ml de metanol. La agitación se lleva a cabo durante al menos 3 horas a temperatura ambiente.

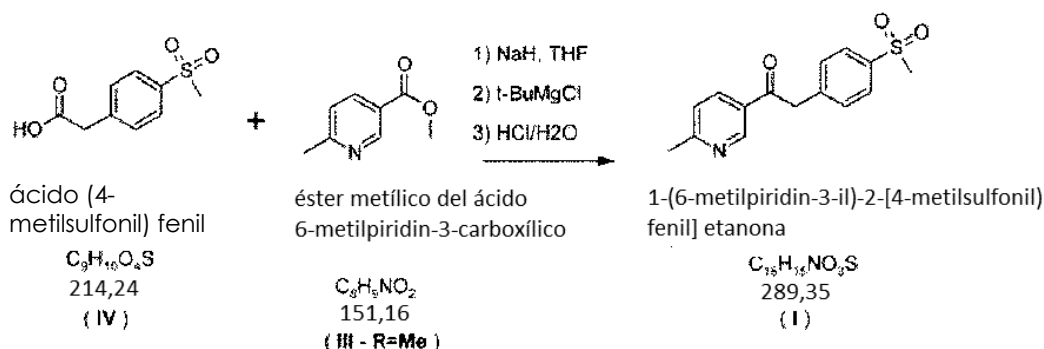
10 [0090] La filtración se lleva a cabo mediante lavado con 5 ml de metanol.

[0091] El producto bruto se seca en un horno a 50 °C durante 8 horas para dar 3,5 g de producto recuperado.

15 **Ejemplo 6 - Síntesis en una sola etapa de la 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etanona de fórmula (I) - comparativo de la invención - 3 adiciones secuenciales discontinuas.**

[0092]

### Esquema de síntesis



20

[0093] En un matraz de 4 bocas deshidratado se introdujeron a 20-25 °C 5,0 g de ácido (4-metilsulfonil)fenil acético de fórmula (IV) y 100 ml de THF anhidro y la agitación se llevó a cabo a 20-25 °C.

25 [0094] Se añadió en porciones en unos 5 minutos, asegurando que la temperatura no exceda los 45-50 °C, 1,0 g de dispersión de hidruro de sodio en aceite mineral (60 % p/p, PM: 24,00, 1,1 equivalentes molares).

30 [0095] Después de completar la adición, la mezcla se calienta a 65-70 °C durante 1 h. Manteniendo a T = 65 a 70 °C, se añaden rápidamente 21 g (1,0 equiv.) de solución de t-BuMgCl 1,0 M en THF (PM 116,87) (23 ml). La mezcla se deja en agitación durante 1 hora a 65-70 °C y luego se añade rápidamente, todavía a 65-70 °C, una solución de 1,78 g (0,5 equiv.) de éster metílico del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III R=Me) en 5 ml de THF anhidro. Después de completar la adición, la mezcla se mantiene a 65-70 °C durante 1 hora.

35 [0096] Manteniendo a T = 65 a 70 °C, se añaden rápidamente 10,5 g (0,5 equiv.) de solución de t-BuMgCl 1,0 M en THF (PM 116,87) (11,5 ml).

[0097] La mezcla se deja en agitación durante 1 hora a 65-70 °C y luego se añade rápidamente, todavía a 65-70 °C, una solución de 260 mg (0,075 equiv.) de éster metílico del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III - R=Me) en 1 ml de THF anhidro. Después de completar la adición la mezcla se mantiene a 65-70 °C durante 1 h.

40 [0098] Manteniendo a T = 65 a 70 °C, se añaden rápidamente 10,5 g (0,5 equiv.) de solución de t-BuMgCl 1,0 M en THF (PM 116,87) (11,5 ml).

[0099] La mezcla se deja en agitación durante 1 hora a 65-70 °C y luego se añade rápidamente, todavía a 65-70 °C, una solución de

45

[0100] 260 mg (0,075 equiv.) de éster metílico del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III - R=Me) en 1 ml de THF anhidro. Después de completar la adición la mezcla se mantiene a 65-70 °C durante 1 h.

50 [0101] El enfriamiento se lleva a cabo a 20-25 °C. El rendimiento se calcula en solución mediante titulación: 80 %. El producto se aisló de acuerdo con el ejemplo anterior. Se obtiene un rendimiento molar equivalente al 73 % y con

94,4 % de pureza HPLC (A%) y la cantidad de impureza '408' = 2,02 % (A%) (véase la figura 4).

**Ejemplo 7 - Síntesis de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etanona de fórmula (I) - tabla comparativa.**

5

**[0102]** Se llevaron a cabo las pruebas que se resumen en la tabla de la figura 5. La reacción se lleva a cabo en todas las pruebas a T = 65 °C y 20 volúmenes de disolvente. La dosificación de los reactivos, para los ensayos donde se dosificaron simultáneamente, se llevó a cabo en 1 hora. Las 5 primeras pruebas se llevaron a cabo utilizando 3 adiciones no simultáneas de los dos reactivos y, por lo tanto, son comparativos con respecto a la

10 invención.

**Ejemplo 8 - Método de HPLC para determinar el contenido de la impureza de fórmula (XII) en el compuesto de fórmula (I):**

**15 Condiciones cromatográficas:**

**[0103]**

Columna:	Waters SymmetryShield RP18, 150 x 4,6 mm, 3,5 µm		
Temperatura de la columna:	25 °C		
Fase móvil A:	Tampón fosfato pH 3,5		
Fase móvil B:	Acetonitrilo		
Gradiente	Tiempo (min)	% A	% B
	0	90	10
	18	10	90
Tiempo postanálisis:	5 minutos		
Flujo:	1,0 ml/min		
Detector:	UV 230 nm		
Volumen de inyección:	5 µl		
Automuestreador:	25 °C		
Duración del análisis:	18 min		
Diluyente:	Agua/ACN	70:30	

20 **[0104]** La impureza de fórmula (XII) o impureza '408' tiene un tiempo de retención relativo equivalente a 1,17 en estas condiciones cromatográficas.

**[0105]** La determinación cuantitativa se lleva a cabo en porcentaje de área de acuerdo con los métodos usuales conocidos por los analistas químicos de laboratorio.

25

**[0106]** La impureza '408' de fórmula (XII) puede ser aislada de las fracciones del eluato correspondiente al tiempo de retención de 1,17 (el pico cromatográfico)

**Ejemplo 9 - Espectros de la impureza de fórmula (XII) o impureza '408':**

30

**[0107]** RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,13 (s, 1H); 9,04 (s, 1H); 8,15 (2dd, 2H); 7,88 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 7,47 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 7,31 (m, 2H); 4,74 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); 4,40 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,65 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>).

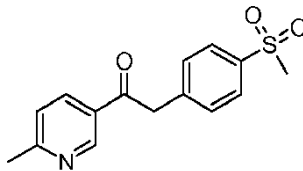
**[0108]** RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 194,73, 186,85, 164,78, 164,07, 150,29, 141,01, 137,44, 136,81, 136,10, 130,72, 128,88, 127,78, 123,42, 63,58, 45,18, 24,96, 24,89.

35

## REIVINDICACIONES

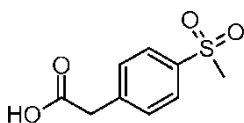
1. Procedimiento para la preparación de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (I) o de una sal de la misma:

5



(I)

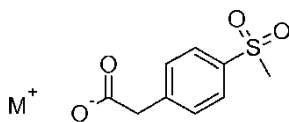
que comprende la reacción del ácido (4-metilsulfonyl)fenilacético de fórmula (IV):



(IV)

10

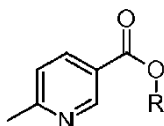
o de la sal alcalina del ácido (4-metilsulfonyl)fenilacético de fórmula (II):



(II)

15

en la que  $M^+$  es un ion de un metal alcalino, con el éster del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III):



(III)

20

en la que R es un alquilo C1-C5 lineal o ramificado o un arilo o un arilo sustituido o un bencilo o un bencilo sustituido, en presencia de un reactivo de Grignard,

**caracterizado por que** la adición de los dos reactivos tales como el éster del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III) y el reactivo de Grignard al ácido (4-metilsulfonyl)fenilacético de fórmula (IV) o a la sal alcalina del ácido (4-metilsulfonyl)fenilacético de fórmula (II) se lleva a cabo de forma simultánea.

25

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal alcalina del ácido (4-metilsulfonyl)fenilacético de fórmula (II) es la sal de litio.

30 3. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el éster del ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico de fórmula (III) se selecciona entre éster metílico y etílico.

4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que el procedimiento se realiza con un reactivo de Grignard de alquilo C1-C5.

35

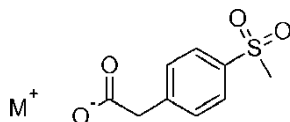
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el reactivo de Grignard es cloruro de t-butilmagnesio.

6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que la cantidad del reactivo de Grignard usada en caso de que se use una sal alcalina del ácido (4-metilsulfonyl)fenilacético de fórmula (II), está

comprendida entre 1,6 y 1,8 equivalentes molares.

7. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones de 1 a 6, en el que la sal alcalina del ácido (4-metilsulfonil)fenilacético de fórmula (II) se prepara a partir del ácido correspondiente de fórmula (IV) y se usa directamente sin realizar el aislamiento.

8. El compuesto sal alcalina del ácido (4-metilsulfonil)fenilacético de fórmula (II):



(II)

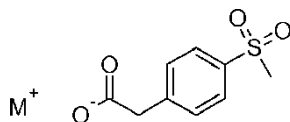
10

en la que  $M^+$  es un ion de un metal alcalino.

9. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el metal es litio, es decir, el compuesto (II) es el (4-metilsulfonil)fenilacetato de litio.

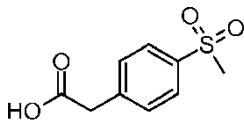
15

10. Procedimiento para la preparación de la sal alcalina del ácido (4-metilsulfonil)fenilacético de fórmula (II):



(II)

20 que comprende la conversión del ácido (4-metilsulfonil)fenilacético de fórmula (IV):



(IV)

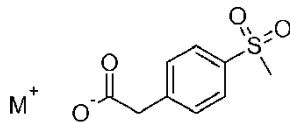
realizada por medio de una sal básica de un metal alcalino.

25

11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la sal básica de un metal alcalino se selecciona del grupo que consiste en hidróxido, hidruro, alcoxi C1-C5.

12. Uso del compuesto sal alcalina del ácido (4-metilsulfonil)fenilacético de fórmula (II):

30

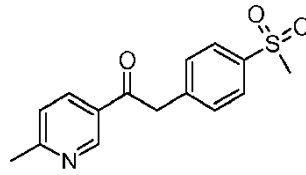


(II)

en la que  $M^+$  es un ion de un metal alcalino, para la preparación de la 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etanona de fórmula (I) o de una sal de la misma:

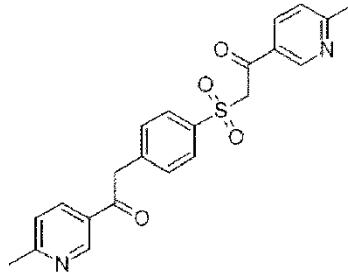
35





(I) .

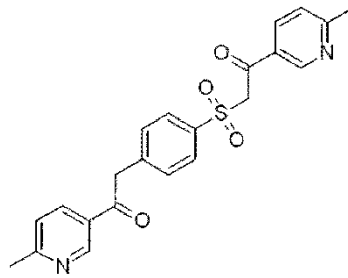
13. Compuesto 1,3-bis (6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil] propano-1,3-diona de fórmula (XII):



(XII) .

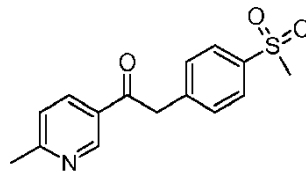
5

14. Uso del compuesto de fórmula (XII)



10

para la identificación y la cuantificación del mismo en el compuesto 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (I)

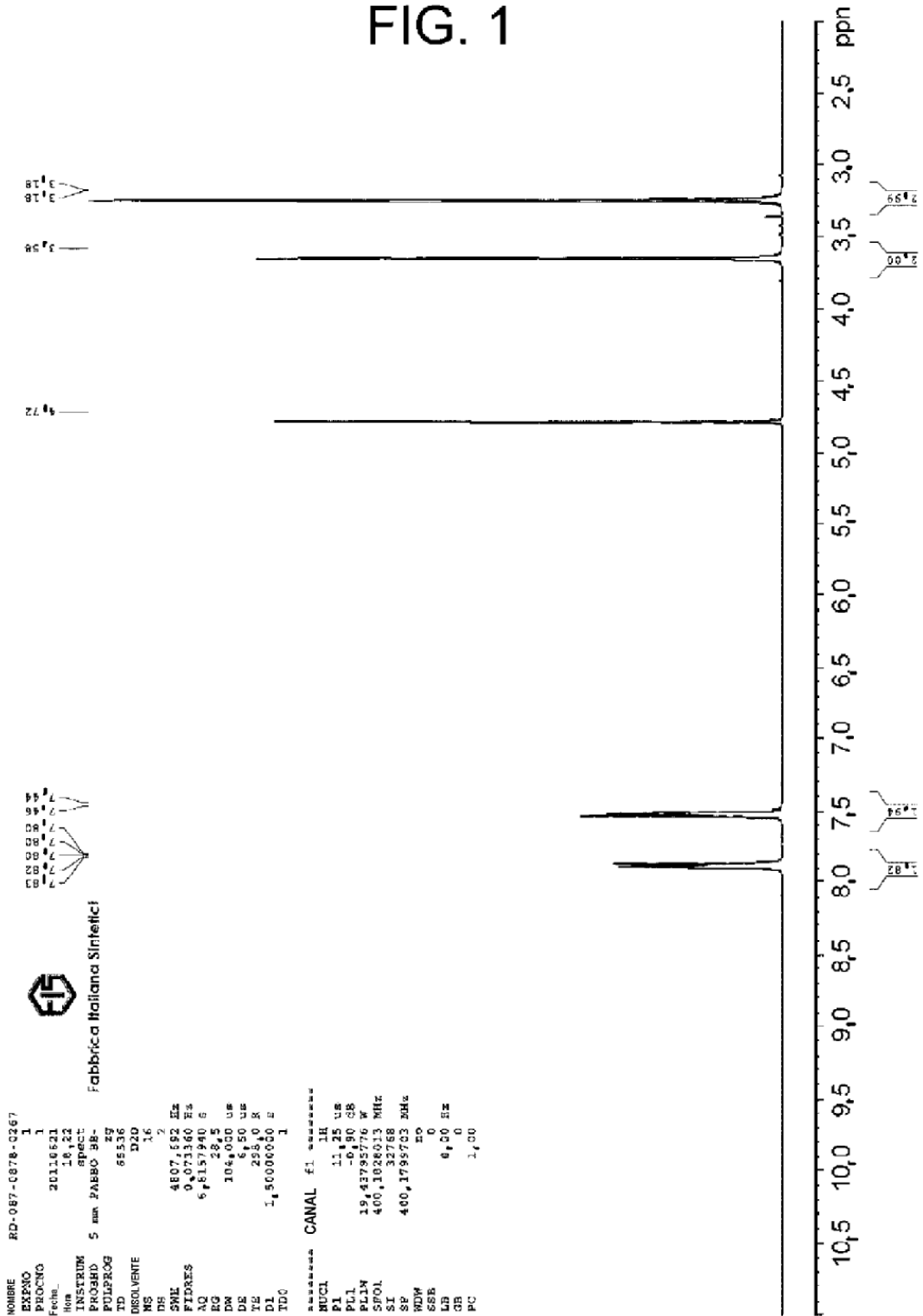


(I)

15

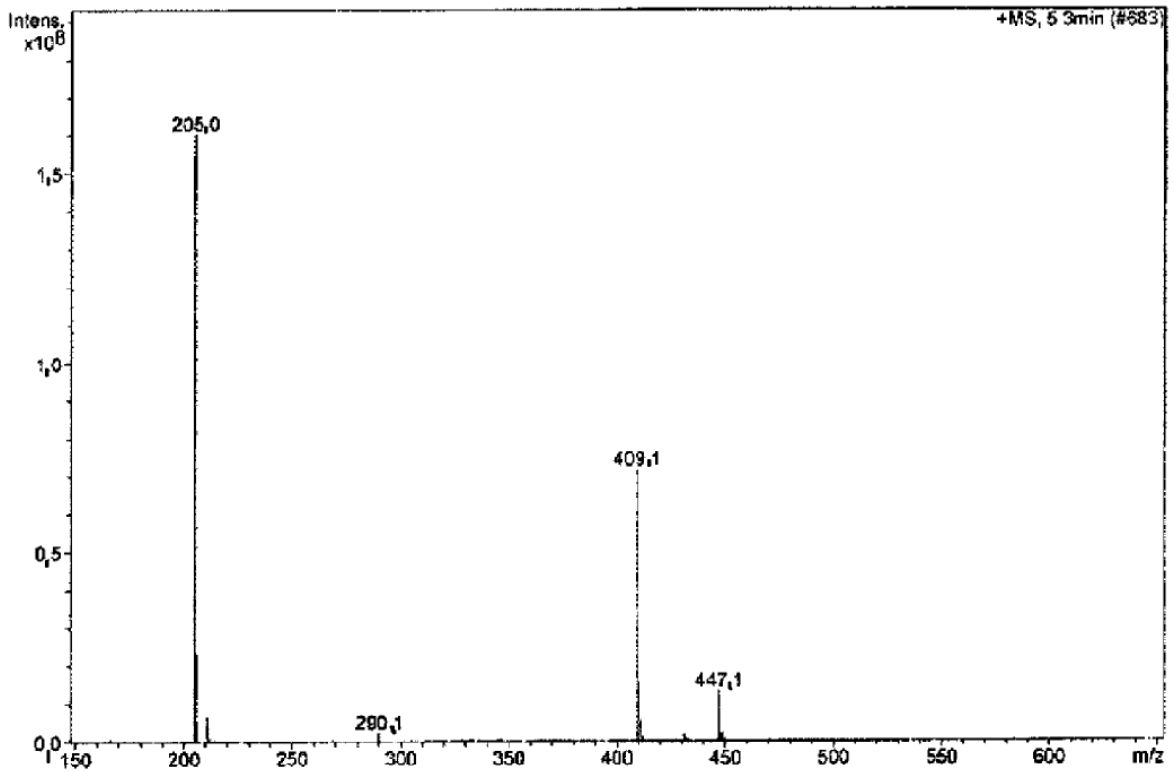
o una sal de la misma.

FIG. 1



Análisis: KETO0036.D Instrumento: LC-MSD-Trip-SL Fecha de impr: 07/27/11 09:25:48  
 Método: Copia de KETOISO.M Técnico: anna Fecha de adq: 05/09/11 12:19:51  
 Nombre muestra: RD139-08

Parámetro de adquisición					
Modo interv. masa	Estánd/Normal	Trap Drive	42,9	Inicio scan	150 m/z
Polaridad iónica	Positivo	Skim 1	40,0 Volt	Fin scan	650 m/z
Tipo fuente iónica	ESI	Skim 2	-5,0 Volt	Promedios	5 espectros
Temp sec (ajuste)	350 °C	Amplitud octopolo RF	150,0 Volt	Tiempo máx carga	300000 µs
Nebulizador (ajuste)	70,00 psi	Salida capilar	121,0 Volt	ICC Objetivo	30000
Gas secado (ajuste)	12,00 l/min			Control de carga	on



Condiciones cromatográficas:

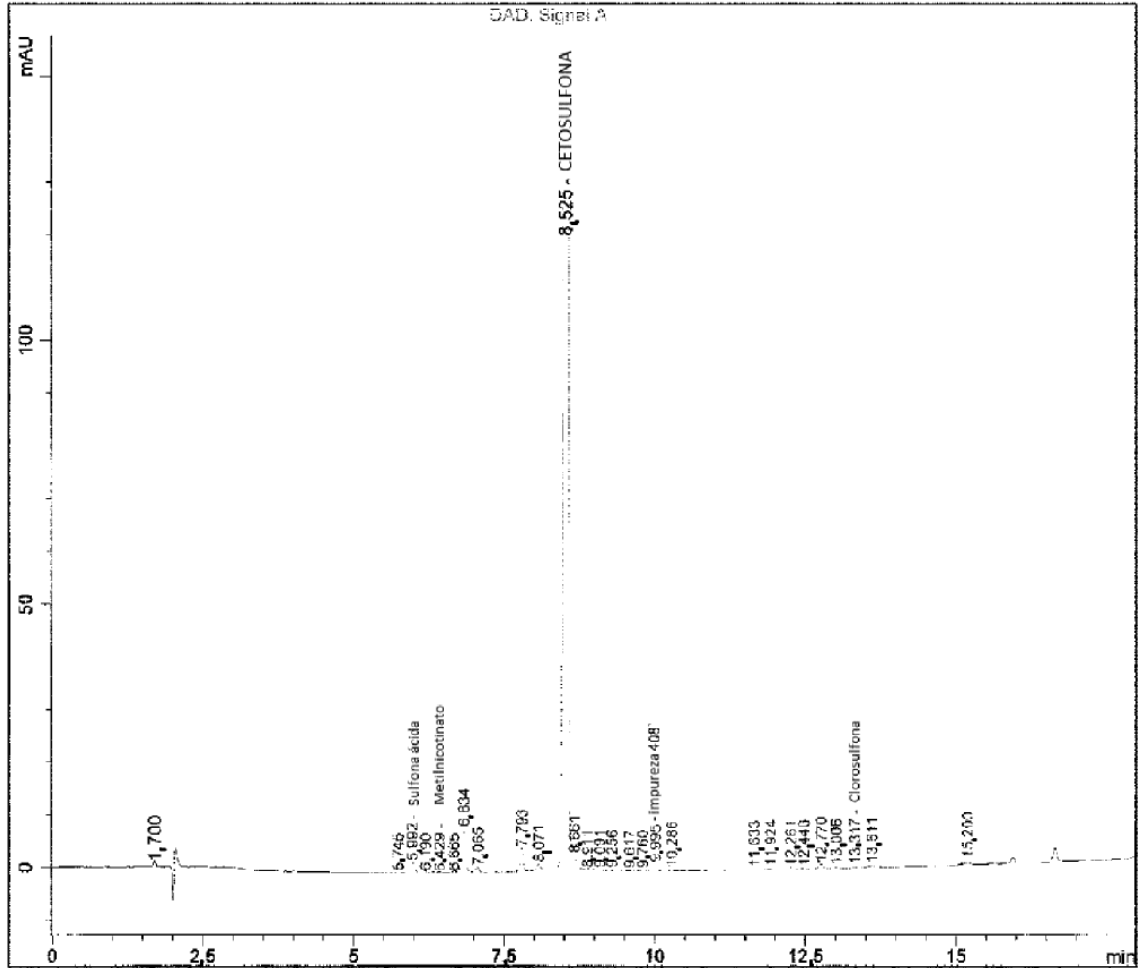
Columna: Waters SymmetryShield RP18, 250 x 4,6 mm, 5 µm  
 Temperatura de la columna: 25 °C  
 Fase móvil A: Agua + ácido fórmico al 0,1%  
 Fase móvil B: Acetonitrilo  
 Isocrático:

Tiempo	%A	%B
0,0	65	35
20	65	35

Flujo: 1,0 ml/min  
 Detector: UV a 230 nm  
 Volumen de inyección: 10 µl  
 Pico 447 = M + K  
 Pico 409 = M + H

FIG. 2

FIG. 3



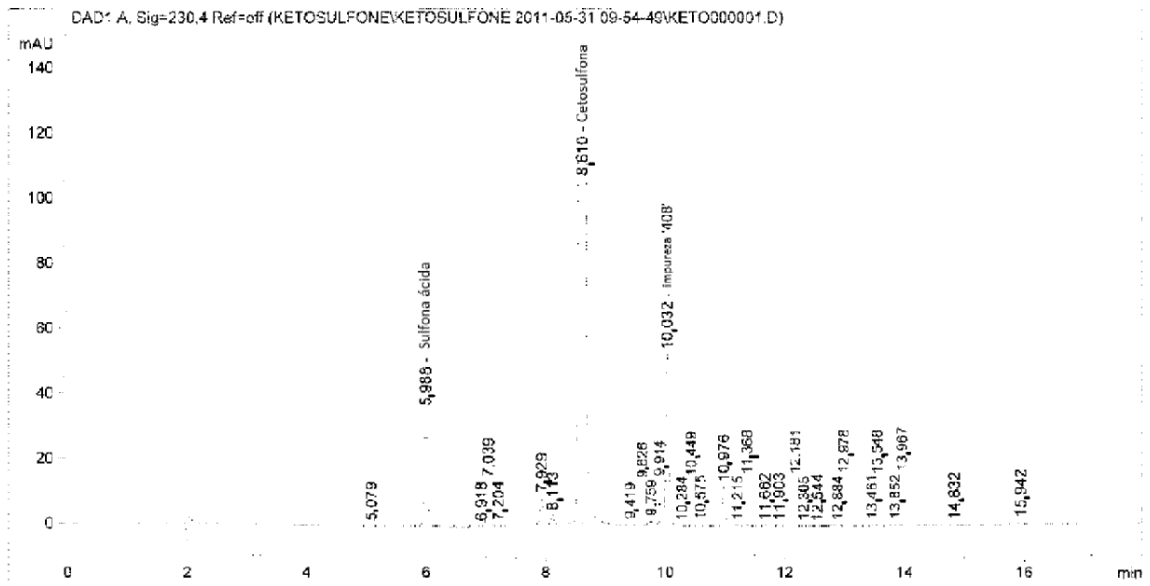
Compuesto de fórmula (I), tiempo de retención = 8,525 min,  
 Porcentaje del área 96,9%

Impureza '408' de fórmula (XII), tiempo de retención = 9,995  
 min., porcentaje del área 0,21%

A [ 5,745  
 5,992 - Sulfona ácida  
 6,190  
 6,429 - Metilnicotinato  
 6,665  
 6,834  
 7,065

B [ 8,661  
 8,911  
 9,091  
 9,256  
 9,617  
 9,760  
 9,995  
 10,286

C [ 11,633  
 11,924  
 12,261  
 12,446  
 12,770  
 13,006  
 13,317 - Clorosulfona  
 13,611



Compuesto de fórmula (I), tiempo de retención = 8,610 min  
 Porcentaje del área 94,4%  
 Impureza '408' de fórmula (XII), tiempo de retención = 10,032 min., porcentaje del área 2,02%

A	9,419 9,626 9,759 9,914 10,284 10,449 10,575 10,976 11,215 11,368 11,662	A	11,903 12,181 12,305 12,544 12,884 12,870 13,461 13,548 13,852 13,967
---	--	---	--

FIG. 4

Prueba	Reacción							Control de la reacción			Producto aislado (I)		
	(II) o (IV)	Tamaño del lote (g)	(II) o (IV)	(III)	18uMgCl	dosis	Pureza (I) A%	Imp. (XII)	Rendim (I)	Pureza (I) A%	Imp. (XII)		
	VI	9,2 g	1,0 eq	0,65 eq	3,0 eq	3 porciones	67,12%	3,00%	73%	94,39%	2,02%		
RD/216	VI	9,2 g	1,0 eq	0,65 eq	3,0 eq	3 porciones	67,12%	3,00%	73%	94,39%	2,02%		
RD/310	II; M = Li	4,6 g	1,0 eq	0,65 eq	1,8 eq	3 porciones	61,00%	0,56%	88%	95,23%	0,77%		
RD/263	II; M = Na	2,3 g	1,0 eq	0,65 eq	2,0 eq	3 porciones	62,79%	2,22%	-	-	-		
RD/267	II; M = Na	4,6 g	1,0 eq	0,65 eq	2,0 eq	3 porciones	60,20%	2,76%	87%	85,90%	3,85%		
RD/311	II; M = Na	4,6 g	1,2 eq	0,65 eq	2,0 eq	3 porciones	57,00%	2,16%	90%	92,13%	3,25%		
RD/365	VI	4,6 g	1,0 eq	0,65 eq	3,0 eq	contemporáneo	72,05%	0,26%	-	-	-		
RD/358	II; M = Li	4,6 g	1,0 eq	0,65 eq	1,8 eq	contemporáneo	65,55%	0,30%	78%	96,85%	0,21%		
RD/364	II; M = Li	4,6 g	1,0 eq	0,65 eq	1,6 eq	contemporáneo	58,54%	0,36%	-	-	-		
RD/420	II; M = Na	2,4 g	1,0 eq	0,65 eq	1,6 eq	contemporáneo	62,40%	0,59%	-	-	-		

FIG. 5



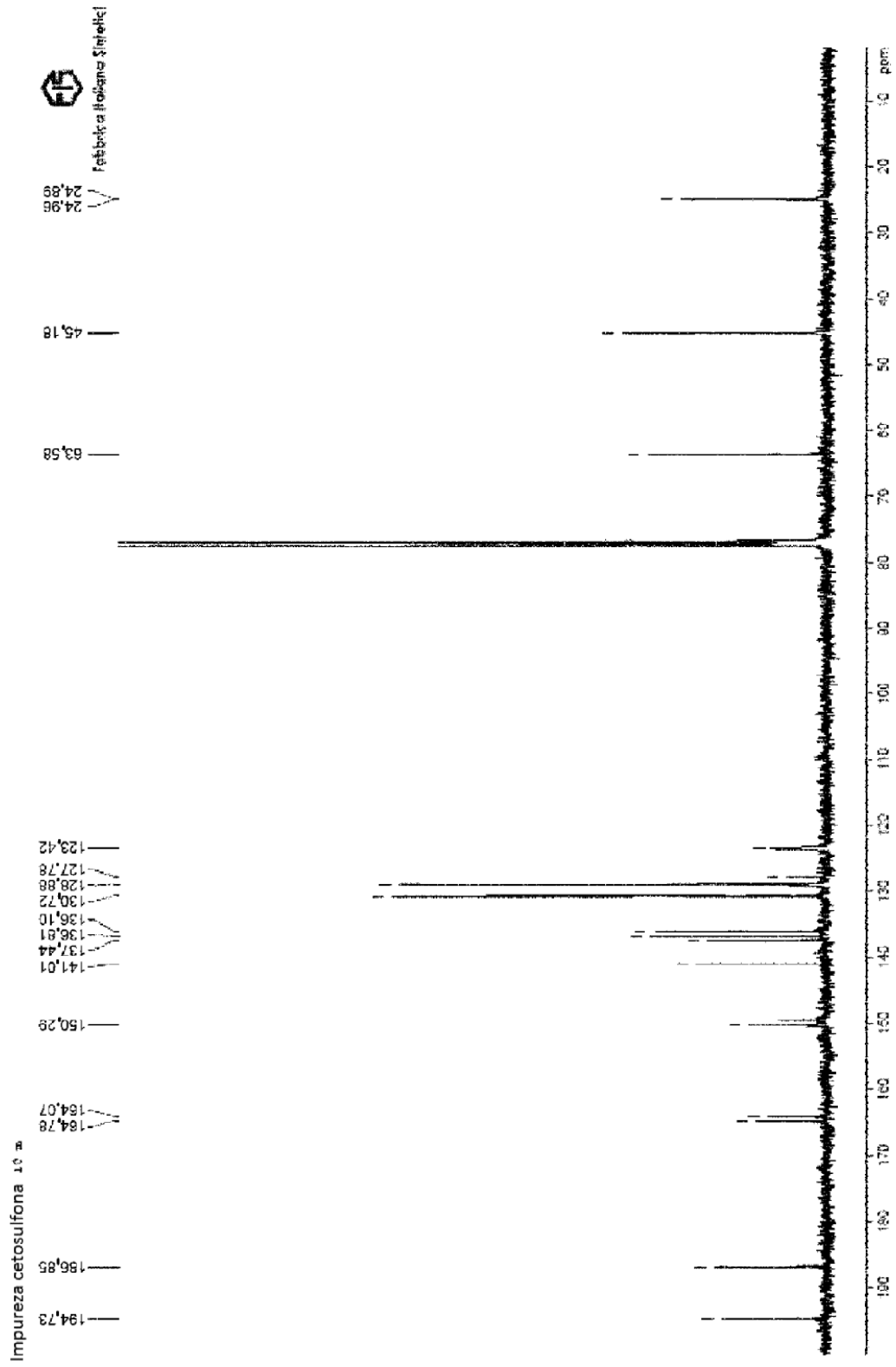


FIG. 7