

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 515**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07827582 .3**

96 Fecha de presentación: **25.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2106397**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.10.2009**

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE ESOMEPRAZOL ENANTIOMERICAMENTE PURO.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2012

73 Titular/es:
**HETERO DRUGS LIMITED
HETERO HOUSE 8-3-166/7/1 ERRAGADDA
HYDERABAD 500 018 ANDHRAPRADES, IN**

72 Inventor/es:
**PARTHASARADHI REDDY, Bandi;
RATHNAKAR REDDY, Kura;
RAJI REDDY, Rapolu y
MURALIDHARA REDDY, Dasari**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 375 515 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 de preparación de esomeprazol enantioméricamente puro

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona un procedimiento comercialmente viable de preparación de esomeprazol sustancialmente enantioméricamente puro en forma neutra o en forma de sal farmacéuticamente aceptable o en forma de sus solvatos, incluidos hidratos.

Antecedentes de la invención

10 El omeprazol, químicamente 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol y sus usos terapéuticos se divulgan en el documento de patente europea N° 5129. El omeprazol es un inhibidor de la secreción de ácidos gástricos bien conocido y es útil como agente antiulceroso. El omeprazol tiene un centro estereogénico y, por lo tanto, presenta la forma de dos isómeros ópticos tales como R-omeprazol y S-omeprazol (esomeprazol).

15 Los procedimientos de resolución de racematos de 2-(2-piridinilmetilsulfinil)-1H-bencimidazoles sustituidos se han divulgado, por ejemplo, en el documento DE 4035455 y en la publicación PCT N° WO 94/27988. Según estos procedimientos se introduce un éter quiral tal como fenquioximetilo o un grupo aciloximetilo quiral tal como mandeloilo en la posición 1 del anillo de bencimidazol del compuesto de sulfóxido racémico para obtener una mezcla de diastereómeros, después los diastereómeros se separan y el isómero deseado se libera del diastereómero separado. El proceso requiere bien la preparación de cloruro de fenquioximetilo y después la reacción con el compuesto racémico, o bien la introducción del grupo clorometilo en la posición 1 del anillo de bencimidazol, seguido por la reacción con el compuesto auxiliar quiral. Encontramos que estos intermedios son difíciles de preparar e implican muchas etapas.

20 La publicación PCT N° WO 02/098423 se refiere a un complejo de inclusión de (S)-omeprazol con ciclodextrinas. El procedimiento comprende añadir una ciclodextrina a una solución acuosa de un isómero óptico sustancialmente puro de un compuesto de bencimidazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y aislar el complejo de inclusión formado de este modo de la solución.

25 La resolución de compuestos de sulfóxido que incluyen omeprazol racémico se describe en la publicación PCT N° WO 2004/002982. El procedimiento requiere reactivos caros tales como compuestos de titanio, dos reactivos quirales, concretamente D-tartrato de dietilo y ácido L-mandélico.

30 La síntesis enantioselectiva se describe, por ejemplo, en Euro. J. Biochem. 166 (1987) 453 y el documento US 5.948.789. Las desventajas de estos procedimientos son que debe mantenerse un control estricto de las condiciones y se requiere un control estricto de cantidades de agentes oxidantes para evitar la oxidación del sulfóxido deseado dando impurezas de sulfona. Además, estos procedimientos requieren reactivos caros tales como isopróxido de titanio y D-tartrato de dietilo.

35 Las sales alcalinas del (S)-enantiómero de omeprazol (esomeprazol), las preparaciones farmacéuticas de estas sales y el procedimiento de tratamiento de enfermedades relacionadas con ácido gástrico usando las mismas se divulgan en los documentos US 4.738.974, US 5.877.192 y US 5.714.504.

La publicación PCT N° WO 2004/099181 A1 describe una sal de bario del (S)-enantiómero de omeprazol, procedimientos para preparar dicha sal de bario, composiciones farmacéuticas que comprenden la sal y un procedimiento de tratamiento de úlceras gastrointestinales que comprende la administración de la sal.

40 La publicación PCT N° WO 2004/099182 A1 describe una sal de cinc del (S)-enantiómero de omeprazol, procesos para preparar dicha sal de cinc, composiciones farmacéuticas que comprenden la sal y un procedimiento de tratamiento de úlceras gastrointestinales que comprende la administración de la sal.

La publicación PCT N° WO 2006/120520 A1 describe una sal de estroncio de esomeprazol y un procedimiento para preparar la misma que comprende hacer reaccionar base libre de esomeprazol o una sal de sodio, potasio o litio de esomeprazol con una fuente de estroncio.

45 La publicación PCT N° WO 2005/105786 A1 divulga un procedimiento estereoselectivo para preparar sulfóxidos sustituidos que comprende hacer reaccionar omeprazol racémico con cloruro de (S)-canforsulfonilo para formar una mezcla diastereómera, separar los diastereómeros por cristalización fraccionada seguido de desprotección para dar esomeprazol.

50 La publicación PCT N° WO 2005/116011 A1 divulga un procedimiento de síntesis estereoselectiva de sulfóxidos sustituidos en el que se hace reaccionar 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil] metil]tio]-1H-bencimidazol con cloruro de (R)-canforsulfonilo para formar una mezcla de 1-(R)-canforsulfonil-5-(y 6-)metoxi-2-[[[3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil]metil]tio]-1H-bencimidazol, se oxida para obtener un exceso diastereomérico de 1-(R)-canforsulfonil-(5- y 6-)metoxi-2-[[[3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil]metil-(S)-sulfinil]-1H-bencimidazol sobre 1-(R)-canforsulfonil-(5- y 6-)metoxi-2-[[[3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil]-metil-(R)-sulfinil]-1H-bencimidazol, los diastereómeros se separan por cristalización

fraccionada y el 1-(R)-canforsulfonil-(5- y 6-)-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)-metil-(S)-sulfinil]-1H-bencimidazol separado se desprotege dando esomeprazol.

5 La publicación PCT N° WO 2007/013743 A1 divulga un procedimiento para preparar esomeprazol ópticamente puro que comprende disolver (S)-(-)-binol, una base débil y la forma racémica de omeprazol en una mezcla de un disolvente orgánico compatible con agua y agua a una temperatura elevada, enfriar la solución de mezcla para cristalizar el complejo de inclusión de esomeprazol y (S)-(-)-binol, y eliminar el resto de (S)-(-)-binol del complejo de inclusión cristalizado.

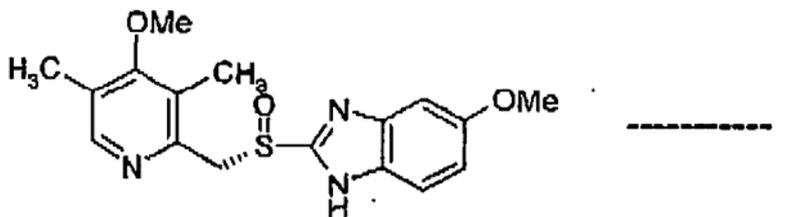
10 El documento WO 92/08716 A1 divulga piridilmetilsulfinil-1H-bencimidazoles configuracionalmente homogéneos, enantioméricamente puros, un procedimiento para preparar los mismos e intermedios necesarios para su preparación.

No obstante, existe todavía la necesidad de un procedimiento mejorado y comercialmente viable de preparación de esomeprazol enantioméricamente puro que debería resolver los problemas mencionados anteriormente asociados con los procedimientos descritos de la técnica anterior, que será adecuado para preparación a gran escala, en términos de simplicidad, rendimiento químico y pureza del producto.

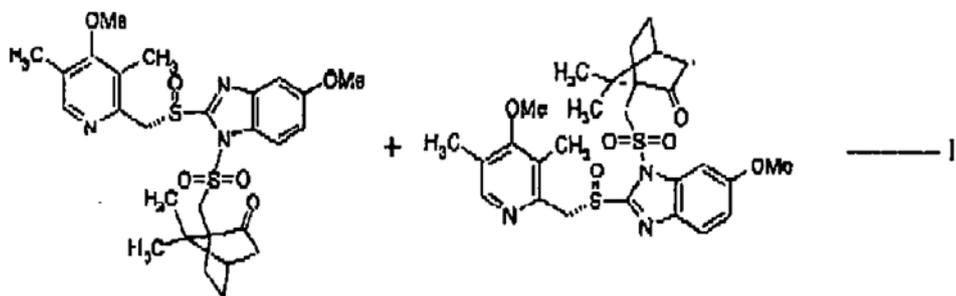
15 El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado y comercialmente viable para la preparación de esomeprazol sustancialmente enantioméricamente puro en forma neutra o en forma de sal farmacéuticamente aceptable o en forma de sus solvatos, incluidos hidratos.

Descripción detallada de la invención

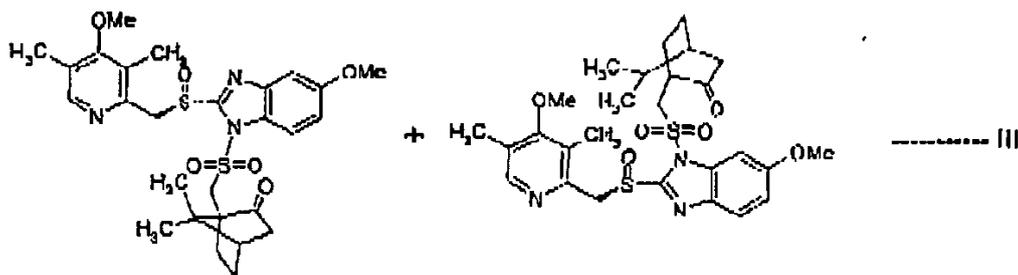
20 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de esomeprazol enantioméricamente puro de fórmula I:



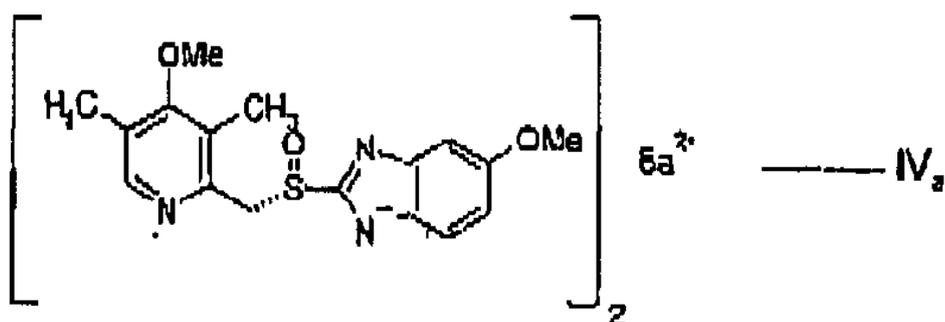
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende a) hidrolizar un compuesto diastereomérico que contiene una mezcla de 1-(S)-canforsulfonil-5-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil-(S)-sulfinil]-1H-bencimidazol y 1-(S)-canforsulfonil-6-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil-(S)-sulfinil]-1H-bencimidazol de fórmula II:



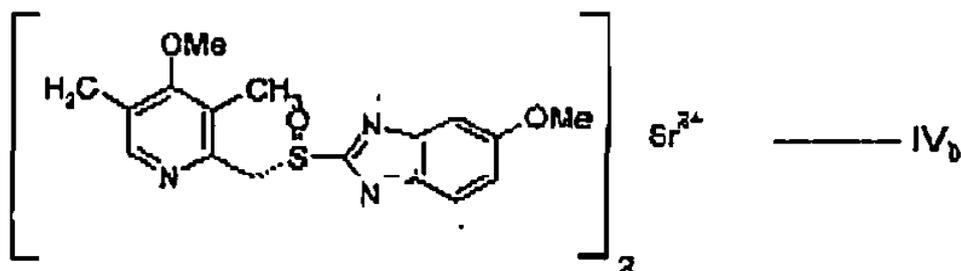
contaminado con un compuesto diastereomérico no deseado que contiene una mezcla de 1-(S)-canforsulfonil-5-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil-(R)-sulfinil]-1H-bencimidazol y 1-(S)-canforsulfonil-6-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil-(R)-sulfinil]-1H-bencimidazol de fórmula III:



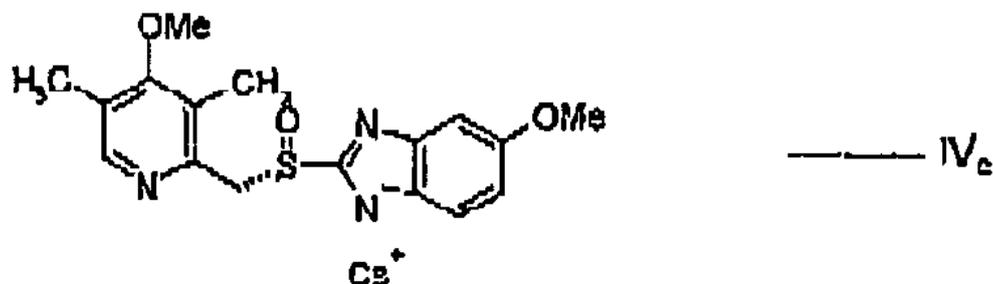
con una base de hidróxido seleccionada del grupo que consta de hidróxido de bario, hidróxido de estroncio e hidróxido de cesio, en un disolvente, dando las sales de esomeprazol correspondientes de fórmulas IVa, IVb o IVc:



5 (o)



(o)



b) aislar la sal formada en la etapa (a) en forma de un sólido cristalino; y

10 c) neutralizar la sal de esomeprazol formada en la etapa (b) con un ácido para obtener esomeprazol sustancialmente enantioméricamente puro de fórmula I y opcionalmente convertir el esomeprazol formado en sales de esomeprazol farmacéuticamente aceptables.

La expresión "esomeprazol enantioméricamente puro" se refiere al esomeprazol que tiene un contenido de impurezas isoméricas (R-omeprazol) inferior a aproximadamente el 0,1 % en peso medido por cromatografía líquida

de alto rendimiento (HPLC), preferentemente inferior al 0,05 % en peso y aún más preferentemente que no tenga trazas de la impureza isomérica.

La expresión "compuesto diastereomérico de fórmula II contaminado con el compuesto diastereomérico no deseado de fórmula III" se refiere a un compuesto de fórmula II que contiene un contenido de compuesto diastereomérico no deseado de fórmula III de aproximadamente más del 0,1 % o más y hasta el 45 % en peso.

La base de hidróxido preferente que se usa en la etapa (a) es hidróxido de bario o hidróxido de estroncio.

El compuesto diastereomérico de fórmula III que se usa como material de partida puede obtenerse mediante procedimientos descritos en la técnica, por ejemplo mediante procedimientos descritos en las publicaciones PCT N° WO 2005/105786 A1 y N° WO 2005/116011 A1.

El disolvente que se usa en la reacción en la etapa (a) se selecciona del grupo que consta de un disolvente de éster tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetato de terc-butil-metilo y formiato de etilo; un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol y alcohol isopropílico; acetonitrilo; tetrahidrofurano; dimetilformamida; dimetilsulfóxido; dioxano; un disolvente de hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, xileno; un disolvente de hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloruro de etileno; un disolvente cetónico tal como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, dietilcetona; un disolvente de éter tal como terc-butilmetil éter, dietil éter; carbonato de dietilo; y una mezcla de los mismos. El disolvente preferente es un disolvente alcohólico o un disolvente cetónico, y más preferentemente el disolvente es metanol, etanol o alcohol isopropílico.

La reacción de la etapa (a) puede llevarse a cabo a menos de 30 °C, preferentemente se lleva a cabo entre 0 °C y 20 °C y más preferentemente se lleva a cabo a 0 °C y 15 °C.

El aislamiento de la sal de esomeprazol de la etapa (b) puede realizarse usando procedimientos conocidos habitualmente en la técnica tales como enfriamiento, eliminación parcial del disolvente de la solución, adición de disolvente precipitante o una combinación de los mismos.

El ácido que se usa en la etapa (c) puede ser un ácido orgánico o inorgánico. Los ácidos orgánicos preferentes se seleccionan del grupo que consta de ácidos carboxílicos tales como ácido acético y ácido fórmico y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico. El ácido inorgánico más preferente es el ácido acético. El ácido inorgánico preferente es un ácido mineral tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido fosfórico.

Puede usarse preferentemente una solución acuosa del ácido para la neutralización y más preferentemente puede usarse un ácido acuoso diluido.

La reacción de neutralización de la etapa (c) puede realizarse preferentemente en un sistema de disolventes que contiene agua y un disolvente orgánico. El disolvente orgánico se selecciona del grupo que consta de disolventes de éster tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetato de terc-butilmetilo y formiato de etilo, disolventes de hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloruro de etileno y disolventes de hidrocarburo tales como benceno, tolueno, xileno. Los disolventes orgánicos más preferentes son cloruro de metileno, cloroformo o acetato de etilo.

La reacción de neutralización (c) puede realizarse preferentemente a menos de 40 °C, más preferentemente se realiza entre 0 °C y 30 °C y aún más preferentemente entre 0 °C y 20 °C:

El esomeprazol de fórmula I enantioméricamente puro obtenido en la etapa (c) puede convertirse en sales farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos convencionales.

Las sales farmacéuticamente aceptables de esomeprazol son las de litio, sodio, potasio magnesio y calcio y sus solvatos incluyen los hidratos de las mismas.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de ilustrar la presente invención y no deberían considerarse limitaciones del alcance de la invención.

Ejemplos de referencia

45 Ejemplo de referencia 1

Se disolvió un racemato de 5-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)-metilsulfonil]-1-H-bencimidazol (15 g) en diclorometano (150 ml) y se añadió a la solución N,N-diisopropiletilamina (8,5 g). La solución se enfrió a 0-5 °C, se añadió lentamente durante una hora a 0 °C - 5 °C cloruro de (S)-canforsulfonilo (13,3 g) disuelto en 25 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C - 5 °C durante 3 horas. El pH se ajustó a 6,0 - 6,5 con ácido acético, después se añadió agua enfriada con hielo (60 ml). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso al 10 %. La capa orgánica se destiló a presión reducida para obtener un residuo que contenía la mezcla diastereomérica de 1-(S)-canforsulfonil-5-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil-(R/S)-

sulfinil]-1H-bencimidazol y 1-(S)-canforsulfonil-6-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil-(R/S)-sulfinil]-1H-bencimidazol (23 g).

Ejemplo de referencia 2

5 El residuo (23 g) obtenido en el ejemplos de referencia 1 se agitó con alcohol isopropílico (60 ml) durante 2 horas a 25 °C y después se sometió a reflujo durante 1 hora. La solución se enfrió a 25 °C y se mantuvo durante 3 horas. El sólido obtenido se recogió por filtración. El sólido se agitó en metanol (90 ml) durante 30 min y se filtró, obteniéndose 8,1 g de una mezcla de 1-(S)-canforsulfonil-5-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil-(S)-sulfinil]-1H-bencimidazol y 1-(S)-canforsulfonil-6-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil-(S)-sulfinil]-1H-bencimidazol (contenido de la mezcla de 1-(S)-canforsulfonil-5-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil-(R)-sulfinil]-1H-bencimidazol y 1-(S)-canforsulfonil-6-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil-(R)-sulfinil]-1H-bencimidazol: 12 %).

Ejemplos

Ejemplo 1

Etapa I.

15 Se añade metanol (300 ml) a un compuesto que contiene una mezcla de 1-(S)-canforsulfonil-5-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil-(S)-sulfinil]-1H-bencimidazol y 1-(S)-canforsulfonil-6-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil-(S)-sulfinil]-1H-bencimidazol (30 g, obtenida como en el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 2) con agitación a 25 – 30 °C, el contenido se enfría a 0 - 5 °C y, después, se añade lentamente durante 30 minutos a 0 – 5 °C Ba(OH)₂ · 8H₂O (60 g) en metanol (300 ml). La masa resultante se agita durante 30 minutos a 0 – 5 °C, se filtra el sólido, se lava con metanol helado (15 ml) y se seca a 50 – 60 °C dando 15,2 g de sal de bario de esomeprazol (pureza enantiomérica: 100 %).

Etapa II:

25 Se añade cloruro de metileno (225 ml) y agua (90 ml) a la sal de bario de esomeprazol (15,2 g, obtenido en la etapa I) con agitación a 25 – 30 °C, el contenido se enfría a 15 °C y después se ajusta el pH de la masa a 6,5 – 7,0 con ácido acético. La masa resultante se agita durante 15 minutos, se separan las capas y la capa acuosa se extrae con cloruro de metileno (100 ml). La capa orgánica total se lava con solución de NaCl al 5 % (100 ml), se seca sobre sulfato de sodio y al capa orgánica resultante se destila al vacío a 40 °C y después se destila conjuntamente con metanol (100 ml) dando 13,1 g de esomeprazol puro como residuo (pureza enantiomérica: 100 %).

Etapa III:

30 Se añade metanol (26 ml) al residuo (13,1 g, obtenido en la etapa II) con agitación a 25 – 30 °C, el contenido se enfría a 10 – 15 °C y después se añade la solución de hidróxido de sodio (3,25 g) en metanol durante 15 - 30 minutos a 10 °C. La masa resultante se agita durante 20 minutos, la temperatura de la masa se eleva a 25 – 30 °C y después se agita durante 10 horas a 25 – 30 °C. La masa de reacción se enfría a 5 – 10 °C y después se agita durante 1 hora. Se filtra el sólido, se lava con metanol helado (13 ml) seguido de diisopropil éter (50 ml) y después se seca a 50 – 55 °C dando 10,2 g de sal de sodio de esomeprazol (pureza enantiomérica: 100 %).

Ejemplo 2

Etapa I.

40 Se añade metanol (300 ml) a un compuesto que contiene una mezcla de 1-(S)-canforsulfonil-5-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil-(S)-sulfinil]-1H-bencimidazol y 1-(S)-canforsulfonil-6-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil-(S)-sulfinil]-1H-bencimidazol (30 g, obtenida como en el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 2) con agitación a 25 – 30 °C, el contenido se enfría a 0 – 5 °C y, después, se añade lentamente durante 30 minutos a 0 – 5 °C Sr(OH)₂ · 8H₂O (51,4 g) en metanol (300 ml). La masa resultante se agita durante 30 minutos a 0 – 5 °C, se filtra el sólido, se lava con metanol helado (15 ml) y se seca a 50 – 60 °C dando 15,2 g de sal de estroncio de esomeprazol (pureza enantiomérica: 100 %).

45 Etapa II:

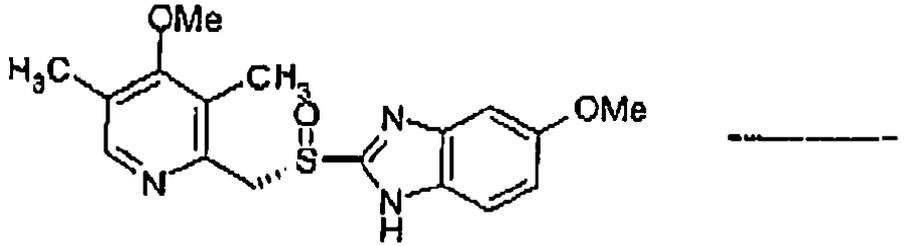
50 Se añade cloruro de metileno (235 ml) y agua (95 ml) a la sal de estroncio de esomeprazol (15,9 g, obtenido en la etapa I) con agitación a 25 – 30 °C, el contenido se enfría a 15 °C y después se ajusta el pH de la masa a 6,5 – 7,0 con ácido acético. La masa resultante se agita durante 15 minutos, se separan las capas y la capa acuosa se extrae con cloruro de metileno (100 ml). La capa orgánica total se lava con solución de NaCl al 5 % (100 ml), se seca sobre sulfato de sodio y al capa orgánica resultante se destila al vacío a 40 °C y después se destila conjuntamente con metanol (100 ml) dando 13,5 g de esomeprazol puro como residuo (pureza enantiomérica: 100 %).

Etapa III:

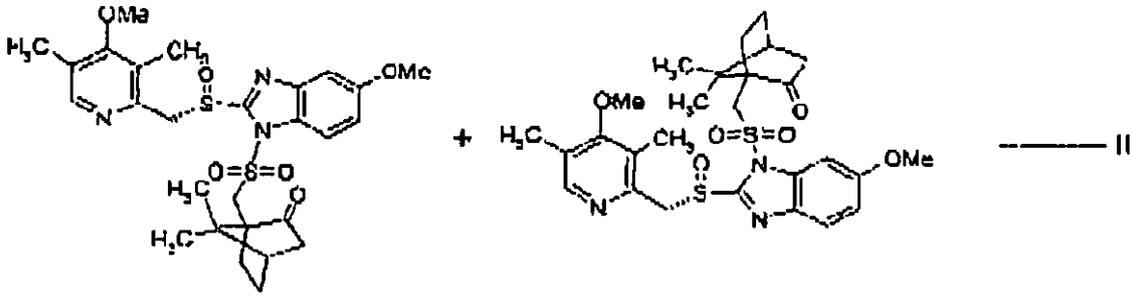
5 Se añade metanol (26 ml) al residuo (13,5 g, obtenido en la etapa II) con agitación a 25 – 30 °C, el contenido se enfría a 10 – 15 °C y después se añade la solución de hidróxido de sodio (3,25 g) en metanol durante 15 - 30 minutos a 10 °C. La masa resultante se agita durante 20 minutos, la temperatura de la masa se eleva a 25 – 30 °C y después se agita durante 10 horas a 25 – 30 °C. La masa de reacción se enfría a 5 – -10°C y después se agita durante 1 hora. Se filtra el sólido, se lava con metanol helado (13 ml) seguido de diisopropil éter (50 ml) y después se seca a 50 – 55 °C dando 10,4 g de sal de sodio de esomeprazol (pureza enantiomérica: 100 %).

REIVINDICACIONES

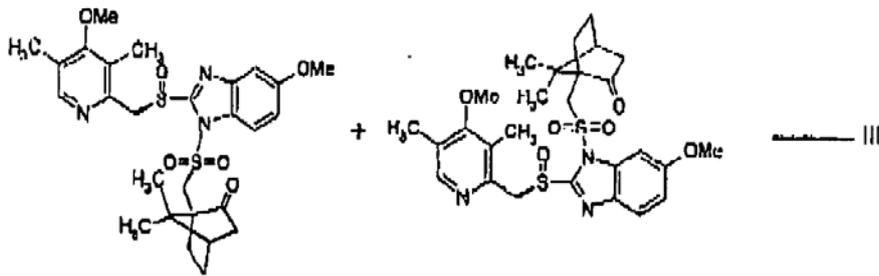
1. Procedimiento para la preparación de esomeprazol enantioméricamente puro de fórmula I



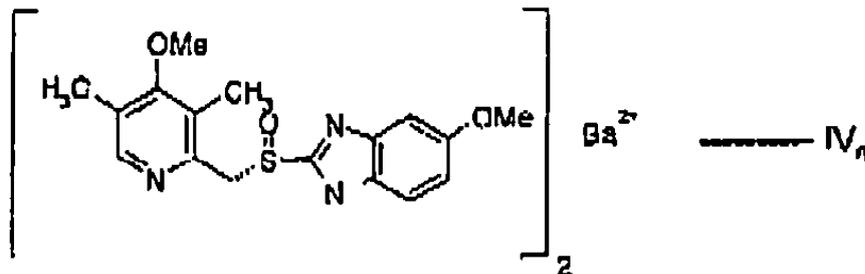
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende: a) hidrolizar un compuesto diastereomérico que contiene una mezcla de 1-(S)-canforsulfonil-5-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil-(S)-sulfinil]-1H-bencimidazol y 1-(S)-canforsulfonil-6-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil-(S)-sulfinil]-1H-bencimidazol de fórmula II:



10 contaminado con un compuesto diastereomérico no deseado que contiene una mezcla de 1-(S)-canforsulfonil-5-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil-(R)-sulfinil]-1H-bencimidazol y 1-(S)-canforsulfonil-6-metoxi-2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil-(R)-sulfinil]-1H-bencimidazol de fórmula III:

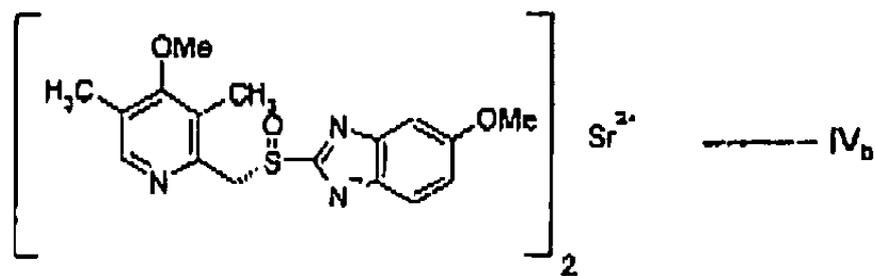


con una base de hidróxido seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de bario, hidróxido de estroncio e hidróxido de cesio, en un disolvente para dar las sales de esomeprazol correspondientes de fórmulas IVa, IVb o IVc:

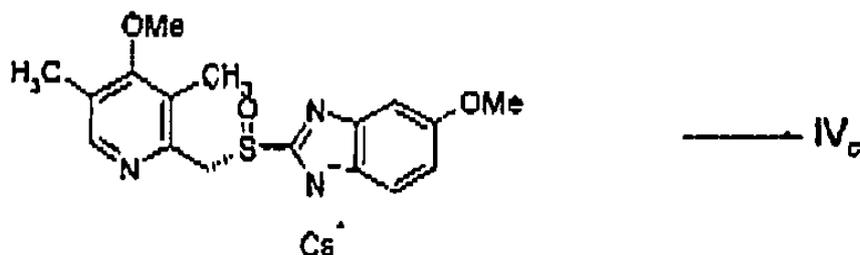


15

(o)



(o)



b) aislar la sal formada en la etapa (a) en forma de un sólido cristalino; y

- 5 c) neutralizar la sal de esomeprazol formada en la etapa (b) con un ácido para obtener esomeprazol enantioméricamente puro de fórmula I y opcionalmente convertir el esomeprazol formado en sales de esomeprazol farmacéuticamente aceptables.
2. El procedimiento reivindicado en la reivindicación 1, en el que la base de hidróxido es hidróxido de bario o hidróxido de estroncio.
- 10 3. El procedimiento reivindicado en la reivindicación 1, en el que el disolvente que se usa en la etapa (a) se selecciona del grupo que consiste en un disolvente de éster tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetato de terc-butil-metilo y formiato de etilo; un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol y alcohol isopropílico; acetonitrilo; tetrahidrofurano; dimetilformamida; dimetilsulfóxido; dioxano; un disolvente de hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, xileno; un disolvente de hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloruro de etileno; un disolvente cetónico tal como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, dietilcetona; un disolvente de éter tal como terc-butilmetil éter, dietil éter; carbonato de dietilo; y una mezcla de los mismos.
- 15 4. El procedimiento reivindicado en la reivindicación 3, en el que el disolvente es un disolvente alcohólico o un disolvente cetónico.
- 20 5. El procedimiento reivindicado en la reivindicación 4, en el que el disolvente es metanol, etanol y alcohol isopropílico.
6. El procedimiento reivindicado en la reivindicación 1, en el que la reacción de la etapa (a) se lleva a cabo por debajo de 30 °C.
7. El procedimiento reivindicado en la reivindicación 6, en el que la reacción se lleva a cabo entre 0 °C y 20 °C.
- 25 8. El procedimiento reivindicado en la reivindicación 7, en el que la reacción se lleva a cabo entre 0 °C y 15 °C.
9. El procedimiento reivindicado en la reivindicación 1, en el que el ácido que se usa en la etapa (c) es un ácido orgánico o inorgánico.
10. El procedimiento reivindicado en la reivindicación 9, en el que el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácidos carboxílicos tales como ácido acético y ácido fórmico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico.
- 30 11. El procedimiento reivindicado en la reivindicación 10, en el que el ácido orgánico es ácido acético.
12. El procedimiento reivindicado en la reivindicación 9, en el que el ácido inorgánico es un ácido mineral tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido fosfórico.

- 5
13. El procedimiento reivindicado en la reivindicación 1, en el que la reacción de neutralización de la etapa (c) se lleva a cabo en un sistema de disolventes que contiene agua y un disolvente orgánico.
 14. El procedimiento reivindicado en la reivindicación 13, en el que el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en disolvente tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetato de terc-butilmetilo y formiato de etilo, disolventes de hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloruro de etileno y disolventes de hidrocarburo tales como benceno, tolueno, xileno.
 15. El procedimiento reivindicado en la reivindicación 14, en el que el disolvente orgánico es cloruro de metileno, cloroformo o acetato de etilo.