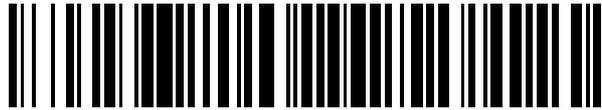


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 234**

51 Int. Cl.:

C07D 261/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2005 E 05727095 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 1728786**

54 Título: **Proceso en un recipiente para producir 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida**

30 Prioridad:

25.03.2004 US 556073 P

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

03.03.2016

73 Titular/es:

**SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.
(100.0%)
6-8, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8524, JP**

72 Inventor/es:

**UENO, YOSHIKAZU y
ISHIKURA, TSUTOMU**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 562 234 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso en un recipiente para producir 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un proceso para producir 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida que es útil como agente antiepiléptico a partir de 4-hidroxicumarina como compuesto de partida sin aislar intermedios en forma sólida.

10 Técnica anterior

La Bibliografía de Patente 1 divulga un proceso para producir 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida a partir de ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético como compuesto de partida. En este proceso, el intermedio, 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonato de sodio, se aísla en forma sólida a partir de una fase acuosa, y existe un procedimiento de retirada de materiales insolubles a partir de una mezcla de reacción. Los procesos para producir 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida que comprenden una reacción de 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonato de sodio en forma sólida se divulgan en la Bibliografía de Patente 2, Bibliografía de Patente 3 y Bibliografía que No es Patente 1. La Bibliografía que No es Patente 2, la Bibliografía que No es Patente 3, Bibliografía que No es Patente 4, Bibliografía que No es Patente 5, la Bibliografía de Patente 4 y la Bibliografía de Patente 5 divulgan un proceso para producir ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético o sus derivados a partir de 4-hidroxicumarina o sus derivados. No obstante, estas bibliografías no divulgan ni una reacción que usa únicamente agua como disolvente ni tampoco una reacción que implique la adición de un agente quelante. La Bibliografía de Patente 6 y la Bibliografía de Patente 7 divulgan un proceso para producir 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonato de sodio a partir de ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético. La Bibliografía de Patente 8 divulga un proceso para producir cloruro de 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonilo a partir de 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonato de sodio, y un proceso para producir 1,2-bencisoxazol-3-metano-sulfonamida a partir de cloruro de 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonilo. En la Bibliografía que No es Patente 6, un proceso industrial para producir 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida por medio de ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético, 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonato de sodio y cloruro de 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonilo como intermedios se divulga usando 4-hidroxi-cumarina como compuesto de partida. No obstante, estas bibliografías no divulgan un proceso en un recipiente para producir 1,2-bencisoxazol-3-metano-sulfonamida usando 4-hidroxicumarina o ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético como compuesto de partida sin aislar intermedios en forma sólida.

Bibliografía de Patente 1: JP-A-53-77057

Bibliografía de Patente 2: USP 4.172.896

35 Bibliografía de Patente 3: JP-A-54-163823

Bibliografía de Patente 4: US 2002/0183525 A1

Bibliografía de Patente 5: US 2004/0049053A1

Bibliografía de Patente 6: US 2003/0114682 A1

Bibliografía de Patente 7: US 2003/0144527 A1

40 Bibliografía de Patente 8: US 2004/0014983 A1

Bibliografía que No es Patente 1: UNO et al., J. Med. Chem., 22, 180 (1979)

Bibliografía que No es Patente 2: A. Mustafa et. al., Tetrahedron, 19, 1831 (1963)

Bibliografía que No es Patente 3: G. Casini, et. al., J. Heterocycl. Chem., 6, 279 (1969)

Bibliografía que No es Patente 4: M. Giannella, et. al., Phytochemistry, 10, 539 (1971)

45 Bibliografía que No es Patente 5: P. Thourel, et. al., J. Labell. Compd. Radiopharm., 25, 1235 (1988)

Bibliografía que No es Patente 6: Shimizu, et al., Yakugaku-Zasshi, vol. 116, p.533-547 (1996)

Divulgación de la invención**50 Problemas que deben resolverse por la invención**

Los presentes inventores han estudiado intensamente un proceso industrial eficiente para producir 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida, que sea económicamente excelente y capaz de proporcionar operaciones eficientes, y se ha descubierto que cuando se usa 1,2-dicloroetano como disolvente, se puede producir 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida en un sistema de un recipiente a partir de ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético como compuesto de partida sin aislar intermedios (por ejemplo, 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonato de sodio, etc.) en forma sólida en cada etapa, y cuando se usan agua y 1,2-dicloroetano como disolventes, se puede producir 1,2-bencisoxazol-3-metano-sulfonamida a partir de 4-hidroxicumarina como compuesto de partida sin aislar intermedios en forma sólida en cada etapa, y han logrado la presente invención. Además, los presentes inventores también han estudiado de forma intensa un proceso para producir ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético, que es una primera etapa del presente proceso, y han descubierto un proceso donde el ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético deseado se puede obtener con elevado rendimiento haciendo reaccionar 4-hidroxicumarina e hidroxilamina usando únicamente agua como disolvente, y además han descubierto que se puede evitar una descomposición rápida de hidroxilamina, que de lo contrario puede suceder de forma inesperada, cuando esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente quelante, por medio del cual se puede controlar fácilmente la temperatura de la reacción de forma que el presente proceso pueda hacerse incluso más deseable.

La presente invención proporciona un proceso para producir 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida que comprende:

- 5 (a) hacer reaccionar 4-hidroxicumarina, hidroxilamina o una de sus sales de adición ácida, y una base en agua para proporcionar una primera mezcla;
- (b) acidificar la primera mezcla con un ácido, añadir 1,2-dicloroetano a la misma para proporcionar una segunda mezcla, y retirar una fase acuosa de la segunda mezcla para proporcionar una tercera mezcla que contiene ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético y 1,2-dicloroetano;
- 10 (c) retirar agua de la tercera mezcla por medio de destilación para proporcionar una cuarta mezcla, añadir ácido clorosulfónico a la cuarta mezcla y hacer reaccionar la mezcla para proporcionar una quinta mezcla, y añadir una base a la quinta mezcla para proporcionar una sexta mezcla que contiene una sal de metal alcalino de ácido 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfónico;
- (d) añadir cloruro de fosforilo (también conocido como oxiclورو de fósforo) a la sexta mezcla, y hacer reaccionar la mezcla para proporcionar una séptima mezcla que contiene cloruro de 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonilo;
- 15 (e) añadir amoníaco a la séptima mezcla y hacer reaccionar la mezcla para proporcionar una octava mezcla que contiene 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida; y
- (f) aislar 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida donde todo (a) a (e) se llevan a cabo sin aislar intermedios en forma sólida.
- 20

La reacción en (a) se lleva a cabo preferentemente en presencia de un agente quelante para proporcionar una primera mezcla.

Preferentemente, la primera mezcla se lava con 1,2-dicloroetano antes de acidificar la primera mezcla en (b).

- 25 La presente invención también proporciona un proceso en un recipiente para producir 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida, que comprende:

- 30 (i) hacer reaccionar ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético y ácido clorosulfónico en 1,2-dicloroetano para proporcionar una primera mezcla, y añadir una base a la misma para proporcionar una segunda mezcla que contiene una sal de metal alcalino de ácido 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfónico;
- (ii) añadir cloruro de fosforilo a la segunda mezcla, y hacer reaccionar la mezcla para proporcionar una tercera mezcla que contiene cloruro de 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonilo;
- 35 (iii) añadir amoníaco a la tercera mezcla y hacer reaccionar la mezcla para proporcionar una cuarta mezcla que contiene 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida; y
- (iv) aislar 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida, donde todo (i) a (iii) se llevan a cabo en un reactor individual sin aislar intermedios en forma sólida.

- 40 Se puede producir ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético haciendo reaccionar 4-hidroxicumarina, hidroxilamina o una de sus sales de adición ácida, y una base en agua, y acidificar la mezcla de reacción resultante con un ácido.

En el proceso anterior para producir ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético, la reacción de 4-hidroxicumarina, hidroxilamina o una de sus sales de adición ácida, y una base se lleva a cabo preferentemente en presencia de un agente quelante.

- 45 En una realización preferida, el proceso anterior para producir ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético además comprende lavar la mezcla de reacción de 4-hidroxicumarina, hidroxilamina o una de sus sales de adición ácida, y una base con 1,2-dicloroetano antes de acidificar con un ácido.

- 50 En una realización preferida, el proceso anterior para producir ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético comprende hacer reaccionar 4-hidroxicumarina, hidroxilamina o una de sus sales de adición ácida, y una base en agua en presencia de un agente quelante y lavar la mezcla de reacción resultante con 1,2-dicloroetano sin acidificar con un ácido.

Medios para solucionar los problemas

- 55 El proceso para producir 1,2-bencisoxazol-3-metano-sulfonamida de la presente invención es un proceso para producir 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida sin aislar intermedios en forma sólida, más particularmente, un proceso para producir 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida, que comprende usar 4-hidroxi-cumarina como compuesto de partida, y agua y 1,2-dicloroetano como disolventes, sin aislar intermedios en forma sólida.
- 60 Adicionalmente, el proceso de la presente invención puede llevarse a cabo en un reactor individual (un recipiente). No obstante, en el anterior (b), se retira una fase acuosa de la segunda mezcla que consiste en dos fases, es decir, la fase acuosa y la fase de 1,2-dicloroetano. En dicha extracción líquido-líquido por medio del método por lotes, normalmente se transfiere una fase inferior a otro recipiente. Por tanto, un proceso para producir 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida que usa recipientes múltiples, preferentemente dos recipientes, también se encuentra dentro del
- 65 alcance de la invención.

La "4-hidroxycumarina" se encuentra comercialmente disponible o se puede preparar por medio de un método comercial o uno de sus métodos modificados.

5 La "hidroxilamina" puede ser una solución de hidroxilamina acuosa comercialmente disponible, pero más preferentemente se prepara haciendo reaccionar una sal de adición ácida de hidroxilamina con una base en un reactor.

10 La "base" incluye, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc. Entre ellos, se prefieren hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y se prefiere más hidróxido de sodio. Normalmente, estas bases se usan en forma de una solución acuosa.

Los ejemplos de la "sal de adición ácida de hidroxilamina" son clorhidrato de hidroxilamina, sulfato de hidroxilamina, nitrato de hidroxilamina, fosfato de hidroxilamina, etc., y entre ellos, se prefiere sulfato de hidroxilamina.

15 El "agente quelante" incluye, por ejemplo, ácido etilendiaminotetracético, una sal de metal alcalino de ácido etilendiaminotetracético, una sal de amonio de ácido etilendiaminotetracético, una sal de metal alcalino de ácido hidroxietilendiaminotriacético, ácido 1,3-propanodiaminotetracético, ácido dietilentriaminopentacético, una sal de metal alcalino de ácido dietilentriaminopentacético, una sal de metal alcalino de ácido trietilentetraminohexacético, una sal de metal alcalino de ácido hidroxietiliminodiacético y sus hidratos. Los agentes quelantes preferidos son
20 ácido etilendiaminotetracético, una sal de sodio de ácido etilendiaminotetracético, una sal de potasio de ácido etilendiaminotetracético, una sal de amonio de ácido etilendiaminotetracético y sus hidratos. Entre ellos, se prefieren más una sal de ácido etilendiaminotetracético y sus hidratos.

25 En caso de que la mezcla de reacción contenga multitud de iones metálicos (por ejemplo, iones de hierro) y exista la posibilidad de una descomposición rápida de hidroxilamina, la temperatura de la reacción se puede controlar de forma sencilla por medio de la adición de un agente quelante. La temperatura de reacción del presente proceso está normalmente dentro del intervalo de 60 °C a 100 °C, preferentemente dentro del intervalo de 80 °C a 90 °C, más preferentemente dentro del intervalo de 84 °C a 86 °C.

30 Los ejemplos de "ácido" son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, etc., y entre ellos, se prefieren ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, y se prefiere más ácido sulfúrico.

35 Debido a que el agua está presente en la tercera mezcla de ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético y 1,2-dicloroetano en (b), el agua se retira por medio de destilación a partir de esta mezcla antes de la reacción con ácido clorosulfónico.

La reacción de ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético con ácido clorosulfónico puede transcurrir en presencia o ausencia de dioxano. Su temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de 60 °C a 80 °C.

40 La "sal de metal alcalino de ácido 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfónico" es preferentemente sal de sodio de ácido 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfónico".

45 En la preparación de una sal de metal alcalino de ácido 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfónico, normalmente se usa una solución acuosa de una base en la misma, y además, se retira agua por medio de destilación a partir de una mezcla que contiene una sal de metal alcalino de ácido 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfónico antes de la reacción posterior con cloruro de fosforilo.

50 En la reacción de una sal de metal alcalino de ácido 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfónico con cloruro de fosforilo, es preferible añadir una amina terciaria tal como trietilamina a la mezcla de reacción. Normalmente, la temperatura de reacción está dentro del intervalo de 75 °C a 85 °C.

El "amoníaco" es preferentemente gas de amoníaco, y la temperatura de reacción está preferentemente dentro del intervalo de 30 °C a 60 °C.

55 La etapa de aislamiento de 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida en (f) se lleva a cabo por medio de concentración de la mezcla de reacción, adición de agua a la misma, agitación de la mezcla, seguido de recogida de los cristales por medio de filtración. Los cristales de 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida aislados a partir del disolvente mixto de agua y 1,2-dicloroetano son de elevada pureza.

60 La 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida de (f) se purifica de forma adicional por medio de recristalización para aumentar su pureza. El disolvente para recristalización incluye, por ejemplo, etanol acuoso, isopropanol acuoso, etc., y entre ellos, se prefiere isopropanol acuoso, y se prefiere más isopropanol que contenga agua en una cantidad de un 45 a un 55 % en volumen. Llevando a cabo de forma adicional una destilación azeotrópica de 1,2-dicloroetano en la etapa de recristalización, se obtienen cristales de 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida que contienen 1,2-dicloroetano residual de no más de 5 ppm.

65

Efectos de la invención

De acuerdo con el presente proceso, se puede producir la 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida deseada en un sistema de un recipiente sin aislar intermedios en forma sólida, y además, la concentración de disolvente residual 1,2-dicloroetano restante en el mismo se puede evitar hasta 5 ppm o menos, y además se puede producir eficientemente 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida, que es útil como medicamento, con pureza bastante elevada.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se ilustra con más detalle en el Ejemplo siguiente, pero no debe interpretarse que la presente invención se limita al mismo. La pureza de los productos se midió por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento.

Ejemplo

1) Una mezcla de sulfato de hidroxilamina (43 g), agua (113 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25 % (57 ml) se agita, y se añaden a la misma 4-hidroxycumarina (21 g) y sal de disodio de ácido etilendiaminotetracético dihidratada (0,4 g) y la mezcla se agita con calentamiento a una temperatura de 84 °C a 86 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría, y se añaden a la misma 1,2-dicloroetano (30 ml) y agua (43 ml) y la mezcla se agita. La fase de 1,2-dicloroetano se retira, y el valor de pH de la fase acuosa se ajusta a un pH de 1-2 con ácido sulfúrico al 62,5 %. La mezcla se extrae dos veces con 1,2-dicloroetano (120 ml y 10 ml) para proporcionar una mezcla de ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético y 1,2-dicloroetano. La pureza del ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético en esta mezcla es de un 98 %.

2) Se retira agua por medio de destilación a partir de la mezcla anterior de ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético y 1,2-dicloroetano, y se añade a la misma a gota a gota ácido clorosulfónico (15,5 g) al tiempo que se mantiene la temperatura interna en 63 °C-79 °C. Tras la adición, la mezcla se agita durante 90 minutos al tiempo que se mantiene la temperatura de reacción en 63 °C-79 °C. Tras el enfriamiento, una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25 % se añade a la mezcla de reacción para ajustar su valor de pH hasta un pH de 11 o más. Se retira agua por medio de destilación de la mezcla de reacción para proporcionar una mezcla de 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonato de sodio y 1,2-dicloroetano. Se añaden trietilamina (2,4 g) y cloruro de fosforilo (17,5 g) a esta mezcla, y la mezcla se agita a una temperatura de 77 °C-83 °C durante 6 horas. Tras el enfriamiento, se añade 1,2-dicloroetano (80 ml) a la mezcla de reacción, y se insufla gas de amoníaco al interior de la mezcla hasta la saturación al tiempo que se mantiene la temperatura de reacción en 30 °C-60 °C. La mezcla de reacción se concentra, y se añade agua a la misma. La mezcla se agita, y los cristales precipitados se recogen por medio de filtración, y se lavan con agua para proporcionar cristales brutos de 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida. La pureza de los cristales brutos es de un 96 %.

3) Los cristales brutos anteriores se recrystalizan a partir de isopropanol acuoso al 50 %, y se secan a 80 °C durante 16 horas para proporcionar cristales de 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida que tiene una pureza de un 99 %.

Síntesis de ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético

Una mezcla de sulfato de hidroxilamina (344,0 g), agua (904 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio al 25 % (456 ml) se agita, y se añaden a la misma 4-hidroxycumarina (168,0 g) y sal de disodio de ácido etilendiaminotetracético dihidratada (3,2 g) y la mezcla se agita con calentamiento a una temperatura de 84 °C-86 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría, y se añade a la misma 1,2-dicloroetano (240 ml). La mezcla se agita, y la fase acuosa se recoge. El valor de pH de la fase acuosa se ajusta a un pH de 1-2 con ácido sulfúrico al 25 %, y los cristales precipitados se recogen por medio de filtración, se lavan con agua y se secan con aire a 60 °C durante 15 horas para proporcionar ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético (170,4 g).

Susceptibilidad de aplicación industrial

A partir de la descripción anterior, la presente invención proporciona un proceso para producir 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida usando ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético como compuesto de partida y 1,2-dicloroetano como disolvente o 4-hidroxycumarina como compuesto de partida y agua y 1,2-dicloroetano como disolventes, por medio del cual 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida se puede preparar eficientemente en un sistema de un recipiente sin aislar intermedios en forma sólida. Además, el proceso puede comprender producir ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético haciendo reaccionar 4-hidroxycumarina e hidroxilamina en agua en presencia de un agente quelante.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir 1,2-bencisoxazol-3-metano-sulfonamida, que comprende:
 - 5 (a) hacer reaccionar 4-hidroxycumarina, hidroxilamina o una de sus sales de adición de ácidos, y una base en agua para proporcionar una primera mezcla;
 - (b) acidificar la primera mezcla con un ácido, añadir 1,2-dicloroetano a la misma para proporcionar una segunda mezcla y retirar una fase acuosa de la segunda mezcla para proporcionar una tercera mezcla que contiene ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético y 1,2-dicloroetano;
 - 10 (c) retirar agua de la tercera mezcla por medio de destilación para proporcionar una cuarta mezcla, añadir ácido clorosulfónico a la cuarta mezcla y hacer reaccionar la mezcla para proporcionar una quinta mezcla, y añadir una base a la quinta mezcla para proporcionar una sexta mezcla que contiene una sal de metal alcalino de ácido 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfónico;
 - (d) añadir cloruro de fosforilo a la sexta mezcla y hacer reaccionar la mezcla para proporcionar una séptima mezcla que contiene cloruro de 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonilo;
 - 15 (e) añadir amoníaco a la séptima mezcla y hacer reaccionar la mezcla para proporcionar una octava mezcla que contiene 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida; y
 - (f) aislar 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida, donde la totalidad de (a) a (e) se realiza sin aislar intermedios en forma sólida.
- 20 2. Un proceso para producir 1,2-bencisoxazol-3-metano-sulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1, donde la reacción de (a) se realiza en presencia de un agente quelante para proporcionar la primera mezcla.
- 25 3. Un proceso para producir 1,2-bencisoxazol-3-metano-sulfonamida de acuerdo con la reivindicación 2, que además comprende lavar la primera mezcla con 1,2-dicloroetano antes de acidificar la primera mezcla en (b).
4. Un proceso en un recipiente para producir 1,2-bencisoxazol-3-metano-sulfonamida, que comprende:
 - 30 (i) hacer reaccionar ácido 1,2-bencisoxazol-3-acético y ácido clorosulfónico en 1,2-dicloroetano para proporcionar una primera mezcla y añadir una base a la misma para proporcionar una segunda mezcla que contiene una sal de metal alcalino de ácido 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfónico;
 - (ii) añadir cloruro de fosforilo a la segunda mezcla, y hacer reaccionar la mezcla para proporcionar una tercera mezcla que contiene cloruro de 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonilo;
 - (iii) añadir amoníaco a la tercera mezcla y hacer reaccionar la mezcla para proporcionar una cuarta mezcla que
 - 35 contiene 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida; y
 - (iv) aislar 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida, donde la totalidad de (i) a (iii) se realiza en un solo reactor sin aislar intermedios en forma sólida.
- 40 5. Un proceso en un recipiente de acuerdo con la reivindicación 4, donde la base es hidróxido de sodio, la sal de metal alcalino de ácido 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfónico es 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonato de sodio y el amoníaco es gas de amoníaco.