



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 641 444**

⑮ Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2013 PCT/US2013/039003**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO13169532**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2013 E 13787192 (7)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2870178**

④ Título: **Procedimiento de preparación de cloruros de 4-[[[benzoil]amino]sulfonil]benzoílo y preparación de acilsulfamoilbenzamidas**

⑩ Prioridad:

**09.05.2012 US 201261644591 P
13.03.2013 US 201361778806 P**

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.11.2017

⑦ Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

⑦ Inventor/es:

**BEUERLEIN, GREGORY;
DAVIES, JULIAN;
DENNING, IRENE JENNIFER;
LIU, LING;
LU, JIRONG y
VAILLANCOURT, PETER EDWARD**

⑦ Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 641 444 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 cloruros de 4-[[[benzoil]amino]sulfoni]benzoílo y preparación de acilsulfamoilbenzamidas

La invención se refiere a un procedimiento mejorado para preparar cloruros de 4-[[[benzoil]amino]sulfoni]benzoílo.

5 Más en particular, la invención se refiere a un procedimiento mejorado para preparar cloruro de 4-[[[2-metoxibenzoil]amino]sulfoni]benzoílo y al uso del mismo para preparar N-[4-(ciclopropilcarbamoi)fenilsulfoni]-2-metoxibenzamida.

10 La N-[4-(ciclopropilcarbamoi)fenilsulfoni]-2-metoxibenzamida (N-[4-(ciclo-propilcarbamoi)fenilsulfoni]-o-anisamida) también se denomina ciprosulfamida. La ciprosulfamida se usa como un protector junto con un herbicida o con una pluralidad de diferentes herbicidas. Un protector sirve para mejorar la selectividad de los herbicidas usados con respecto a las plantas de cultivo del cultivo particular que se trata. El término "selectividad" se refiere a la compatibilidad de la planta de cultivo de un herbicida.

15 El documento WO 99/16744 desvela derivados de acilsulfamoilbenzamida y la preparación y uso de los mismos como protectores. Sin embargo, los procedimientos de preparación desvelados en el documento WO 99/16744 se refieren a la escala de laboratorio y se encuentra que no son particularmente adecuados para la preparación industrial de los compuestos.

20 Un procedimiento de dos etapas que análogamente se ha desarrollado para su uso a escala industrial para la preparación de acilsulfamoilbenzamidas se conoce del documento WO 2005/000797 A1. Son disolventes propuestos para la realización del procedimiento conocido del documento WO 2005/000797 A1, así como los aceites siliconados no polares, son disolventes orgánicos no polares y polares.

25 Son disolventes orgánicos mencionados explícitamente hidrocarburos alifáticos y aromáticos, a saber, alcanos, por ejemplo, heptano, octano o bencenos alquilados, por ejemplo, tolueno, dimetilbenceno (xileno), trimetilbenceno o aceite de parafina. El documento WO 2005/000797 A1 también desvela hidrocarburos alifáticos halogenados, por ejemplo, diclorometano o hidrocarburos aromáticos halogenados, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno o haloalquilbencenos, por ejemplo, benzotrifluoruro.

30 Por el contrario, no se mencionan ésteres carboxílicos en el documento WO 2005/000797 A1 como disolventes adecuados y, en consecuencia, no se prevén para la realización del procedimiento de dos etapas. Tampoco se prevén cetonas, acetamidas, nitrilos o éteres como disolventes para la realización del procedimiento de dos etapas conocido del documento WO 2005/000797 A1. Sobre la base de los ejemplos de síntesis desvelados en el documento WO 2005/000797 A1, en el que solo se usan los dos disolventes orgánicos no polares clorobenceno y tolueno, el clorobenceno y el tolueno se deben considerar disolventes preferidos de acuerdo con el contenido del documento WO 2005/000797 A1.

35 Existen diversas razones para el problema de los rendimientos reducidos o el problema de los rendimientos variables, en la preparación de cloruro de 4-[[[2-metoxibenzoil]amino]sulfoni]benzoílo. Dos de las razones probablemente significativas en particular se elucidan en lo sucesivo en el presente documento.

40 La primera razón se refiere a la formación de dímeros no deseados. Solo después de un análisis exhaustivo de la primera etapa de síntesis, que sirve para proporcionar el precursor de cloruro de 4-[[[2-metoxibenzoil]amino]sulfoni]benzoílo requerido para la formación de ciprosulfamida, se encontró que los reactivos usados para la síntesis de dicho precursor, es decir, los compuestos de ácido orto-metoxibenzoico de fórmula (III) y los compuestos de ácido 4-sulfamoilbenzoico de fórmula (IV), no se convierten completamente debido a la formación de dímeros cuando se usa el disolvente clorobenceno.

45 La segunda razón se refiere a los otros problemas relacionados con la formación de dímeros en caso del uso del cloruro de 4-[[[2-metoxibenzoil]amino]sulfoni]benzoílo preparado en el procedimiento conocido del documento WO 2005/000797 A1 en la posterior etapa de procedimiento para la preparación del protector de ciprosulfamida. De este modo, la conversión incompleta de los reactivos antes mencionados usados para la síntesis del precursor en la etapa de procedimiento que sirve para la preparación de ciprosulfamida promueve la formación de subproductos no deseados que consisten en el ingrediente activo ciprosulfamida.

50 Un subproducto no deseado adicional se forma probablemente a través de la condensación de ciprosulfamida con compuestos de ácido 4-sulfamoilbenzoico de fórmula (IV).

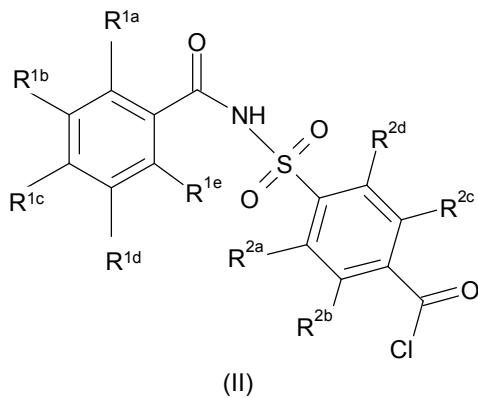
50 Para la síntesis de cloruro de 4-[[[2-metoxibenzoil]amino]sulfoni]benzoílo en clorobenceno, el documento WO 2005/000797 A1 (ejemplo 1) desvela un rendimiento del 93 %. No se proporcionan cifras en cuanto al grado de formación de dímeros en relación con el ejemplo 1, a pesar de que la página 6, líneas 21 a 22 de la descripción del documento WO 2005/000797 A1 aclara en términos generales que la formación de dímeros no deseados también se han de evitar por el procedimiento desvelado en el documento WO 2005/000797 A1.

Sin embargo, se ha encontrado en la práctica que el problema de la formación de dímeros de hecho no se evita en un grado óptimo por los procedimientos conocidos de la técnica anterior. Por ejemplo, se encontró que incluso la filtración del producto de reacción de fórmula (II) era problemática cuando se empleó el procedimiento conocido a escala industrial. Además, el procedimiento mejorado consistía en presentar una mayor robustez en comparación con los procedimientos conocidos. La robustez de un procedimiento empleable a escala industrial se refiere, por ejemplo, a la filtrabilidad de la solución de reacción en el caso de cantidades variables de producto y el requisito de que, al completar la reacción, los rendimientos no se reduzcan significativamente incluso si se continúa agitando la mezcla de reacción durante un período prolongado.

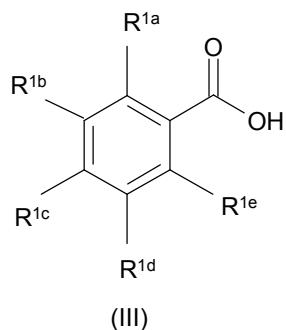
10 El requisito para la agitación continua de una mezcla de reacción no es esencial para la implementación a escala industrial de una reacción. Por ejemplo, puede ser inevitable en la práctica por razones solamente técnicas que una mezcla de reacción, al completar la reacción, se agite durante varias horas más, por ejemplo, durante la noche. En un caso de este tipo, la robustez de un procedimiento es importante.

Contra este trasfondo, el problema abordado por la invención consistía en proporcionar un procedimiento mejorado para preparar cloruros de 4-[[[benzoil]amino]sulfonil]benzoílo (compuestos de cloruro de amida) de fórmula (II) procedentes del ácido orto-metoxibenzoico de fórmula (III) y el ácido 4-sulfamointerbenzoico de fórmula (IV), donde el procedimiento mejorado consiste en presentar una alta robustez combinada con rendimientos simultáneamente elevados.

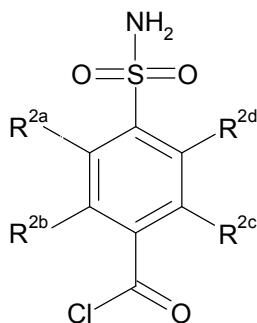
El problema se soluciona por medio de un procedimiento para preparar cloruros de 4-[[*(benzoil)amino*]sulfonil]benzoilo de fórmula (II)



20 (II) en la que los radicales R^{1a} a R^{1e} y los radicales R^{2a} a R^{2d} se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1 - C_6), haloalquilo (C_1 - C_6), alcoxi (C_1 - C_6), cicloalquilo (C_3 - C_7), alquil (C_1 - C_6)-tio, cicloalquil (C_3 - C_7)-tio, $S(O)_q$ -alquilo (C_1 - C_6) con $q = 0, 1$ o 2 , alquil (C_1 - C_6)-carbonilo, -CO-ariilo, ciano y nitro o en la que dos radicales adyacentes cualesquiera R^{1a} a R^{1e} forman un radical $-O-CH_2CH_2-$,
25 que procede de un compuesto de fórmula (III)



en la que los radicales R^{1a} a R^{1e} son cada uno como se han definido anteriormente, y un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en la que los radicales R^{2a} a R^{2d} son cada uno como se han definido anteriormente, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (III) y (IV) como reactivos

- 5 - en un disolvente seleccionado entre el grupo de los disolventes polares apróticos
 - en una composición disolvente que comprende al menos un disolvente seleccionado entre el grupo de los disolventes polares apróticos.

10 La invención se refiere a la optimización del rendimiento y a la mejora de la robustez del procedimiento. Debido a las cantidades comparativamente grandes de producto en la fabricación industrial, incluso solo una ligera mejora en el rendimiento es de gran importancia desde un punto de vista económico. Una mejora en la pureza del producto también puede ser de gran importancia en términos económicos. Por tanto, la mejora de un procedimiento realizable a escala industrial por variación de todos los parámetros de reacción en la preparación industrial de ingredientes activos es fundamentalmente un esfuerzo constante. Sin embargo, la variación de los parámetros, a pesar del procedimiento sistemático, con frecuencia no es cuestión de ensayos sistemáticos. De hecho, la optimización del procedimiento no es de ninguna manera raramente un procedimiento de prueba y error.

15 Específicamente, la influencia inesperadamente fuerte de un grupo disolvente particular sobre una reacción química solo se puede reconocer y explicar de forma retrospectiva.

20 De este modo, en la variación de los parámetros de reacción en relación con la presente invención, solo quedaba claro retrospectivamente que la selección del disolvente sea, sorprendentemente, de una gran importancia. La relevancia del disolvente se volvió particularmente clara por medio de la comparación de los rendimientos de reacciones que se realizaron usando diversos disolventes, con una agitación continua prolongada de las respectivas soluciones de reacción.

25 También se encontró que, cuando se usan los dos disolventes tolueno y clorobenceno usados con particular idoneidad en la técnica anterior para la preparación de cloruro de 4-[(2-metoxibenzoil)amino]-sulfonil]benzoilo, se encuentra mayor formación de dímeros que cuando se usa uno de los disolventes polares apróticos usados de acuerdo con la invención. Las ventajas del uso de los disolventes polares apróticos son obvias en la visión de conjunto de la Tabla 1.

30 Lo que es particularmente sorprendente es que, a pesar del intercambio de disolventes por un disolvente polar aprótico, también se pueden evitar simultáneamente diversos problemas asociados a la formación de dímeros.

35 Los problemas posteriores incluyen problemas de filtración en una etapa de cloruro de amida, es decir, se encuentra que la filtración de la solución de reacción que surge en la preparación de cloruro de 4-[(2-metoxibenzoil)amino]sulfonil]benzoilo es difícil en la práctica.

40 Un problema adicional es la reducción del rendimiento tanto para la etapa de preparación de cloruro de amida como para la etapa de preparación de ciprosulfamida y el deterioro simultáneo de la calidad, es decir, la pureza, de los dos productos.

35 Estos problemas se pueden evitar a través del uso de disolventes polares apróticos.

Los disolventes polares apróticos (dipolares) son compuestos químicos que tienen la característica de que no eliminan ningún protón y simultáneamente son polares.

45 En un sentido formal, los ésteres carboxílicos también se asignan en la literatura, a pesar de su polaridad, al grupo de los disolventes no polares apróticos. En relación con la presente invención, por tanto, por razones de claridad, se establece que, en el caso de la presente invención, los ésteres carboxílicos, especialmente los ésteres de ácido propiónico y de ácido acético, por ejemplo, acetato de isopropilo, se cuentan como parte del grupo de los disolventes polares apróticos. El disolvente clorobenceno, por el contrario, a pesar de su alto momento dipolar, es hidrofóbico en agua y, por tanto, poco soluble, es decir, el clorobenceno es no polar. El tolueno también forma parte del grupo de

los disolventes no polares.

El núcleo de la invención se refiere al hallazgo de que los disolventes específicamente apróticos y simultáneamente polares suprimen la formación de dímeros en la preparación de cloruro de amida, de manera que es posible, a través del régimen de reacción mejorada, obtener compuestos de fórmula (II) con mayores rendimientos.

5 Los compuestos polares apróticos adecuados como disolventes de acuerdo con la invención deben ser químicamente estables y destilables y no deberían tener una masa molecular (peso molecular) inferior a 200. Debido al límite superior de peso molecular, estos disolventes se caracterizan por un punto de ebullición comparativamente bajo. De este modo, la selección de los disolventes útiles fija simultáneamente un límite superior para la temperatura de reacción. Este límite de temperatura superior da como resultado simultáneamente una función de salvaguarda y 10 constituye una ventaja adicional en la implementación del procedimiento de preparación a escala técnica y a escala industrial con respecto al régimen de la reacción.

El procedimiento de acuerdo con la invención se puede emplear, con preferencia, para la preparación de compuestos de fórmula (II), en la que los radicales R^{1a} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo,

15 alquilo (C_1 - C_6), donde el radical alquilo está ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi (C_1 - C_4) y cicloalquilo (C_3 - C_7), haloalquilo (C_1 - C_6), donde el radical alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo,

20 cicloalquilo (C_3 - C_7), donde el radical cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C_1 - C_4) o cicloalquilo (C_3 - C_7) o alcoxi (C_1 - C_4), alcoxi (C_1 - C_6), donde el radical alcoxi está ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi (C_1 - C_4) y cicloalquilo (C_3 - C_7),

25 cicloalcoxi (C_3 - C_7), donde el radical cicloalcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C_1 - C_4) y alcoxi (C_1 - C_4), alquil (C_1 - C_6)-tio, donde el radical alquiltio está ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C_1 - C_4) y alcoxi (C_1 - C_4),

30 cicloalquil (C_3 - C_7)-tio, donde el radical cicloalquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C_1 - C_4) y alcoxi (C_1 - C_4), siendo empleable el procedimiento, más preferentemente, para la preparación de compuestos de fórmula (II), en la que el radical R^{1a} es un radical alcoxi (C_1 - C_4) no sustituido.

Se da particular preferencia al empleo del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de cloruro de 4-[(2-metoxibenzoil)amino]sulfonil]benzoilo, es decir, se da particular preferencia a la conversión de la invención de ese compuesto de fórmula (II), en la que el radical R^{1a} es metoxi ($-O-CH_3$) y, al mismo tiempo, los radicales R^{1b} a R^{1e} son cada uno hidrógeno (H).

35 En el grupo definido anteriormente de disolventes apróticos y simultáneamente polares, se prefieren los disolventes polares apróticos particulares en la realización del procedimiento de acuerdo con la invención.

Son clases preferidas de disolvente polar aprótico las cetonas de cadena abierta, cetonas cíclicas, ésteres, amidas, nitrilos o éteres, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido, donde las moléculas de disolvente particulares no están sustituidas o están sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que 40 consiste en

- flúor, cloro, bromo, yodo, y
- alquilo (C_1 - C_4).

Se da preferencia a la conversión de los reactivos de fórmula (III) y de fórmula (IV) en una mezcla de disolventes polares apróticos que tienen un peso molecular inferior a 200 en cada caso, comprendiendo la mezcla al menos dos disolventes del grupo que consiste en ciclohexanona, metilisobutilcetona, diisobutilcetona, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, propionato de etilo, butirato de etilo, propionato de propilo, propionato de isopropilo, dialquilacetamida, cicloalquilacetamida, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, valeronitrilo, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano y metiltetrahidrofurano.

50 Con mayor preferencia, los reactivos de fórmula (III) y de fórmula (IV) se convierten exclusivamente en un disolvente específico, estando seleccionado el disolvente entre el grupo que consiste en ciclohexanona, metilisobutilcetona, diisobutilcetona, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, propionato de etilo, butirato de etilo, propionato de propilo, propionato de isopropilo, dialquilacetamida, cicloalquilacetamida, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, valeronitrilo, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano y metiltetrahidrofurano.

55 Los disolventes más preferidos son los dos disolventes acetato de isopropilo y acetato de isobutilo.

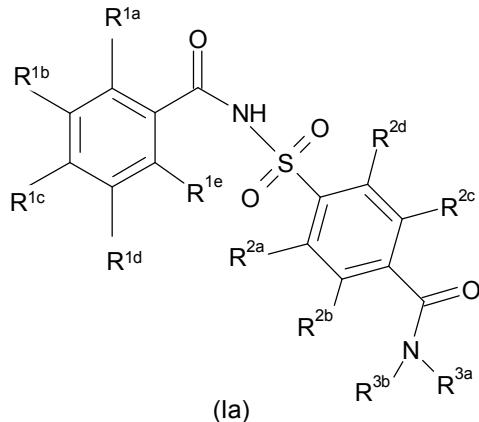
Sin embargo, también está dentro del ámbito de la invención que la conversión de los reactivos de fórmula (III) y de fórmula (IV) se efectúe no solo en un disolvente polar aprótico específico, sino en una mezcla de diferentes

- disolventes. En este caso, la composición disolvente comprende al menos dos disolventes seleccionados entre el grupo que consiste en ciclohexanona, metilisobutilcetona, diisobutilcetona, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, propionato de etilo, butirato de etilo, propionato de propilo, propionato de isopropilo, dialquilacetamida, cicloalquilacetamida, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, valeronitrilo, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano y metiltetrahidrofurano.
- 5
- Mucho más preferentemente, los reactivos de fórmula (III) y de fórmula (IV) se convierten en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en el grupo de los ésteres carboxílicos o en una composición disolvente que comprende al menos dos disolventes seleccionados entre el grupo de los ésteres carboxílicos.
- 10
- Otra ventaja significativa del uso de ésteres carboxílicos como disolventes es que la recuperación de los mismos es menos compleja que la recuperación de un disolvente aromático, por ejemplo, la recuperación de clorobenceno o tolueno. La recuperación mejorada del disolvente reduce distintivamente las cantidades de desechos en general, en interés de la sostenibilidad.
- 15
- Sin embargo, la mayor ventaja es que se evita la formación de dímeros en el caso de la realización de la reacción en un éster carboxílico o una mezcla de ésteres carboxílicos como disolvente.
- 20
- Si la conversión se efectúa en solo un disolvente, el acetato de isopropilo es el disolvente que tiene la mejor idoneidad. En el caso del uso de acetato de isopropilo como disolvente, el compuesto de fórmula (II) se puede preparar por conversión de los reactivos de fórmula (III) y de fórmula (IV) con buen rendimiento particular y buena calidad.
- 25
- Se encontró también que otra ventaja del acetato de isopropilo era que, cuando se usa acetato de isopropilo como disolvente, la recuperación del agente clorante usado en exceso en la reacción es eficaz en particular.
- 30
- Los agentes clorantes útiles en relación con el procedimiento de acuerdo con la invención son todos los agentes clorantes conocidos por el experto en la materia por ser apropiados y también es concebible usar una mezcla que consista en una pluralidad de diferentes agentes clorantes.
- 35
- Se seleccionan agentes clorantes preferidos entre el grupo de los agentes clorantes a base de azufre o fósforo. Éstos incluyen cloruro de tionilo, oxicloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo o agentes clorantes a base de carbono tales como cloruro de oxalilo o fosgeno. Éstos últimos son útiles para convertir un ácido carboxílico en un cloruro de ácido correspondiente.
- 40
- Los agentes clorantes particularmente preferidos son Cl_2 , SO_2Cl_2 , SOCl_2 (cloruro de tionilo), N-clorosuccinimida, siendo el agente clorante más preferido el cloruro de tionilo. También es concebible usar una mezcla que consista en al menos dos de los agentes clorantes mencionados anteriormente.
- 45
- Son agentes clorantes útiles adicionales, en cada caso alternativamente o en combinación, tetracloruro de silicio, triclorometilsilano, díclorometilsilano, triclorofenilsilano, tricloruro de aluminio, tricloruro de boro, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, dícloruro de zinc o tricloruro de bismuto o una mezcla de éstos.
- 50
- Es posible usar mezclas de halosilanos y tricloruro de aluminio o dícloruro de zinc, por ejemplo, mezclas de tetracloruro de silicio y tricloruro de aluminio, donde el tricloruro de aluminio o el dícloruro de zinc sirven como catalizadores y se usan en cantidades del 1 % al 3 % en peso, basadas en el tetracloruro de silicio.
- Cuando se realiza el procedimiento de acuerdo con la invención, para cada equivalente de fórmula (III o IV), se usan entre 2,5 y 3,0 equivalentes de átomos de cloro intercambiables en un agente clorante o una mezcla de agentes clorantes. Se da preferencia al uso de 2,5 eq. de cloruro de tionilo.
- Los compuestos de las fórmulas (III) y (IV) se usan en cantidades equimolares.
- El uso de un catalizador no se requiere ventajosamente en el caso de la reacción de la invención.
- Las temperaturas de reacción en la realización del procedimiento de acuerdo con la invención se pueden variar dentro de los intervalos que se estipulan a continuación. En general, las temperaturas empleadas están en el intervalo de 20 °C a 90 °C. Se da preferencia a temperaturas en el intervalo de 40 °C a 90 °C. Se da particular preferencia a las temperaturas en el intervalo de 80 °C a 90 °C.
- El procedimiento de acuerdo con la invención se realiza en general a presión convencional. Sin embargo, también es posible trabajar a presión elevada o reducida. El intervalo de presión preferido para la realización de la reacción de la invención está entre 0,1 bar (0,01 MPa) y 10 bar (1,00 MPa).

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento mejorado para preparar acilsulfamoilbenzamidas de fórmula (Ia), que se puede realizar como una reacción en una sola etapa. Más en particular, el aspecto mencionado anteriormente se refiere a una reacción en un recipiente para la preparación de ciprosulfamida (N-[4-(ciclopropilcarbamoil)fenilsulfonil]-2-metoxibenzamida), que procede de cloruro de 4-[(2-metoxibenzoyl)amino]sulfonilbenzoilo sin aislamiento previo del precursor de cloruro de amida particular que, a su vez, se obtiene empleando uno de los procedimientos mencionados anteriormente. De este modo, este aspecto de la invención se refiere a una reacción en una sola etapa implementable a escala industrial.

5

En consecuencia, este aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento realizable como una "reacción en una sola etapa" a escala industrial para la preparación de compuestos de fórmula (Ia)



10

en la que

R^{1a} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} son cada uno como se han definido anteriormente en relación con la elucidación de la reivindicación 1,

15

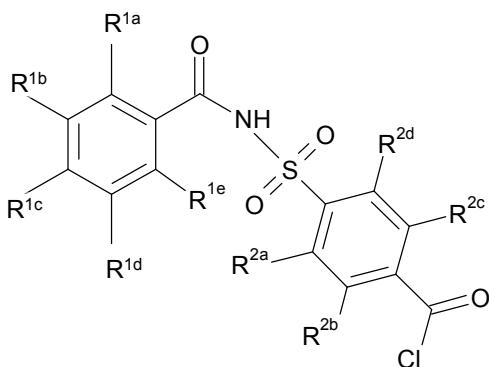
R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y los siguientes radicales: alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-tio, cicloalquil (C₃-C₇)-tio, -(CH₂)p-heterociclico, donde cada uno de ellos no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), ciano y nitró, y

20

R^{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y los siguientes radicales: alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquenil (C₂-C₆)-oxi, -(CH₂)p-heterociclico, donde cada uno de ellos no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-tio, o

R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de nitrógeno de conexión forman un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros,

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II), en la que R^{1a} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} son cada uno como se han definido anteriormente



25

(II)

con una amina de fórmula R^{3a}R^{3b}NH, en la que los radicales R^{3a} y R^{3b} son cada uno como se han definido anteriormente, caracterizado porque un compuesto de fórmula (II) preparado por uno de los procedimientos descritos con anterioridad en cada caso se carga inicialmente

- para la reacción con la amina $R^{3a}R^{3b}NH$, sin aislamiento previo,
- en una solución acuosa de NaOH.

En la preparación de ciprosulfamida, el precursor de cloruro de amida, es decir, el compuesto de fórmula (II) se obtiene por reacción del ácido orto-metoxibenzoico con ácido 4-sulfamoilbenzoico.

5 El procedimiento de acuerdo con la invención permite la preparación de ciprosulfamida que procede de cloruro de 4-[[2-metoxibenzoil]amino]sulfonil]benzoílo como reactivo, en el que el reactivo obtenido de la conversión del ácido orto-metoxibenzoico y el ácido 4-sulfamoilbenzoico, anterior a la siguiente reacción con una amina para proporcionar el producto objetivo de ciprosulfamida, se puede convertir adicionalmente directamente sin aislamiento previo.

Por supuesto, el previo aislamiento de dicho reactivo no se descarta, es decir, también es posible el aislamiento.

10 En la recuperación del reactivo de cloruro de 4-[[2-metoxibenzoil]amino]sulfonil]benzoílo requerido para la preparación de ciprosulfamida, como se ha explicado anteriormente, se reconoció que la elección del disolvente tiene, inesperadamente, una gran importancia.

Este hallazgo se refiere al hecho de que puede evitarse el problema de la formación de dímeros elucidada anteriormente, a condición de que la conversión se efectúe en un disolvente seleccionado entre el grupo de los disolventes polares apróticos o en una composición disolvente que comprenda al menos un disolvente seleccionado entre el grupo de los disolventes polares apróticos.

15 También se reconoció que la conversión incompleta de los reactivos mencionados anteriormente usados para la síntesis del precursor de cloruro de 4-[[2-metoxibenzoil]amino]sulfonil]benzoílo promueve la formación de subproductos no deseados en la etapa posterior de procedimiento que sirve para la preparación de ciprosulfamida. Uno de los subproductos no deseados se forma probablemente a través de la condensación de ciprosulfamida con compuestos de ácido 4-sulfamoilbenzoico de fórmula (IV).

20 La conversión del precursor de cloruro de 4-[[2-metoxibenzoil]amino]sulfonil]benzoílo aislado (o, como alternativa, no aislado) en ciprosulfamida se efectúa, preferentemente, por el procedimiento de reacción química conocida que lleva el nombre de Schotten y Baumann (procedimiento de Schotten-Baumann).

25 En general, el procedimiento de Schotten-Baumann se refiere a la reacción de aminas, alcoholes o fenoles con cloruros de carbonilo en presencia de una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino como base. La base neutraliza los protones liberados en la reacción.

30 De acuerdo con el contenido de este procedimiento, la base, en relación con la amida o el éster obtenidos, se ha usar al menos en una relación estequiométrica porque, de otro modo, la reacción se detiene. Las reacciones por el procedimiento de Schotten-Baumann se realizan con frecuencia en un sistema bifásico, con una fase acuosa y una fase orgánica. En este caso, los protones liberados en la reacción están presentes en la fase acuosa y se neutralizan por la solución de hidróxido de metal alcalino. Los reactivos y el producto de reacción, por el contrario, están presentes en la fase orgánica.

35 En un procedimiento conocido realizable a escala industrial para preparar ciprosulfamida, se usa acetonitrilo como disolvente y una base orgánica auxiliar N,N-dimetilciclohexil-amina (HDA). Aquí es desventajoso que la recuperación requerida de la base auxiliar costosa del producto sea inconveniente y dificultosa. Más aún, el uso del disolvente orgánico acetonitrilo, que se recupera por razones de protección ambiental y sostenibilidad, constituye una complejidad adicional.

40 Se ha encontrado que los enfoques previos en la preparación eficaz a escala industrial de ciprosulfamida usando el procedimiento de Schotten-Baumann con agua como único disolvente, es decir, prescindiendo de un disolvente orgánico adicional, son ineficaces debido a la sensibilidad a la hidrólisis de los reactivos y los productos.

45 Sin embargo, la mejora de un procedimiento de preparación empleado a escala industrial para un ingrediente activo tal como ciprosulfamida, por razones económicas y también debido a la protección ambiental, sigue siendo un objetivo constante e incluso una pequeña mejora en el rendimiento es de una relevancia económica muy grande debido a la gran cantidad molar.

50 La medida esencial para lograr esta mejora se refiere a la carga inicial de los reactivos en solución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH) como la etapa de procedimiento introductoria. La característica especial de esta etapa de procedimiento introductoria en la preparación de ciprosulfamida se basa en la observación del hecho de que la estructura química del intermedio de cloruro de 4-[[2-metoxibenzoil]amino]sulfonil]benzoílo tiene un protón ácido y la estructura química del producto final de ciprosulfamida realmente tiene dos protones ácidos. Por esta razón, la sensibilidad a la hidrólisis de los dos compuestos se debería clasificar como elevada. Sin embargo, la carga inicial de los compuestos en NaOH puede atenuar su sensibilidad a la hidrólisis en un grado inesperado.

En el contexto del desarrollo del procedimiento mejorado para la preparación de ciprosulfamida, los reactivos se cargaron primero inicialmente en la solución de hidróxido de sodio con el único objetivo de suprimir la formación de

ácido clorhídrico (HCl) en la mezcla de reacción desde el inicio.

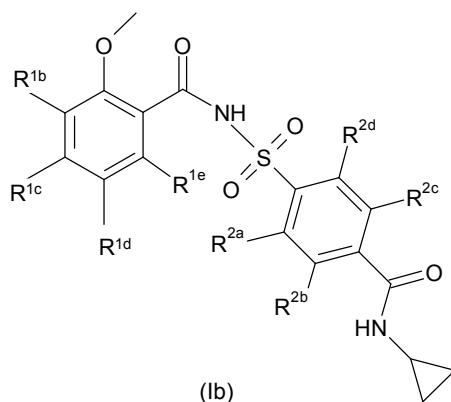
Durante la fase de ensayo del procedimiento mejorado, sin embargo, se reconoció que, debido a la presencia inicial de la solución de hidróxido de sodio, las condiciones de reacción no pueden pasar el intervalo de pH ácido y, como resultado, la hidrólisis del reactivo de cloruro de 4-[(2-metoxibenzoil)amino]sulfonil]benzoílo se puede suprimir en un grado inesperado.

Evitar la reacción de hidrólisis es muy ventajoso, porque esto suprime la formación de un ácido, a saber, el ácido 4-[(2-metoxibenzoil)amino]sulfonil]benzoico y, por tanto, lograr mayores rendimientos de ciprosulfamida es consecuentemente posible.

La mejora del procedimiento para preparar ciprosulfamida a escala industrial por una "reacción en una etapa" se refiere, de este modo, a varios aspectos:

- mejora del rendimiento en comparación con procedimientos conocidos, evitando las reacciones colaterales, y
- mejora de la eficacia general del procedimiento evitando los disolventes orgánicos y evitando adyuvantes que posteriormente deben ser aislados del producto final y
- tratamiento de los residuos de disolvente después de la conclusión de la reacción mediante etapas de elaboración menos complejas, por ejemplo, precipitación y filtración.

Se da particular preferencia a la realización de la reacción en una etapa con una amina de fórmula $R^{3a}R^{3b}NH$, en la que el radical R^{3a} es ciclopropilo y el radical R^{3b} es hidrógeno y un compuesto de fórmula (II), en la que R^{1a} es metoxi, para la preparación del compuesto (Ib)



20 es decir, para la preparación de ciprosulfamida.

Un aspecto adicional con respecto al procedimiento mejorado para la preparación de ciprosulfamida se refiere a un procedimiento en el que un compuesto de fórmula (II) se aísla antes de cargarlo inicialmente en una solución de hidróxido de sodio con el único objetivo de suprimir la formación de ácido clorhídrico (HCl) en la mezcla de reacción desde el inicio.

25 Con preferencia, el compuesto aislado de fórmula (II) se carga inicialmente en una solución de hidróxido de sodio en combinación con el educto adicional, por ejemplo, la amina $R^{3a}R^{3b}NH$.

Durante la fase de ensayo del procedimiento alternativo, caracterizada por el aislamiento previo del reactivo de cloruro de 4-[(2-metoxibenzoil)amino]sulfonil]benzoílo (cloruro de amida), se reconoció nuevamente que, debido a la presencia inicial de la solución de hidróxido de sodio, las condiciones de reacción no pueden pasar al intervalo de pH ácido y, como resultado, la hidrólisis del reactivo de cloruro de 4-[(2-metoxibenzoil)amino]sulfonil]benzoílo se puede suprimir en un grado inesperado. Como ya se explicó con anterioridad en el contexto con la "reacción en una etapa", evitar la reacción de hidrólisis es muy ventajoso, porque suprime la formación de un ácido, a saber, ácido 4-[(2-metoxibenzoil)amino]sulfonil]benzoico y, por tanto, lograr mayores rendimientos de ciprosulfamida es consecuentemente posible.

35 Además, la presencia de la base de hidróxido de sodio evita la protonación de la amina $R^{3a}R^{3b}NH$. La protonación de la amina es causada por el ácido producido durante la reacción. (Aproximadamente 1 equivalente de ácido se produce por la reacción). La prevención de la protonación es especialmente relevante si la amina se añade en una relación estequiométrica. El uso de la amina en una relación estequiométrica, por ejemplo, no el uso de un exceso de la amina, es deseable, dado que la amina es un reactivo costoso.

40 Ejemplos

Preparación de cloruro de 4-[(2-metoxibenzoil)amino]sulfonil]benzoílo

En una carga inicial de 1,02 eq. de compuestos de ácido orto-metoxibenzoico de fórmula (III) (MBA) y 1 eq. de compuestos de ácido 4-sulfamoilbenzoico de fórmula (IV) (SBA) en acetato de isopropilo se dosificaron 2,5 eq. de cloruro de tionilo a 80-90 °C en el plazo de 1-1,5 horas. Después de aproximadamente 1-2 horas con agitación a 90 °C, se obtuvo una solución transparente. Después de una hora adicional de tiempo de agitación continua, ya no

5 había ácidos libres presentes, sino solo los cloruros de ácido correspondientes y el producto. Había una solución transparente presente en este momento.

El exceso de cloruro de tionilo y una porción del disolvente (aproximadamente el 50 %) se destilaron a 10 aproximadamente 800 mbar (0,08 MPa). La suspensión concentrada se agitó a 90 °C durante otras 3 horas. La concentración de la mezcla de reacción aceleró la conversión de los cloruros de ácido de los compuestos de ácido orto-metoxibenzoico de fórmula (III) (MBCI) y de los cloruros de los compuestos de ácido 4-sulfamoilbenzoico de fórmula (IV) (SBCI) en el cloruro de amida (cloruro de 4-[[(2-metoxibenzoil)amino]sulfonil]benzoilo). Para los fines de una mejor agitabilidad y conversión, la suspensión espesa se volvió a diluir con acetato de isopropilo.

Esto fue seguido de enfriamiento a 0 °C y filtración. Para desplazar el licor madre, la torta del filtro se lavó con acetato de isopropilo (lavado de desplazamiento) y se secó a 60 °C a presión reducida.

15 El rendimiento aislado fue del 95-96 % del teórico a una pureza del > 98 %.

TABLA 1

Comparación tabular de los rendimientos basada en análisis por HPLC con el uso de diversos disolventes para la preparación de compuestos de fórmula (II), es decir, para la preparación de cloruros de 4-[(benzoil)-amino]sulfonilbenzoilo.

Exp. N.º	Disolvente	Agente clorante Cloruro de tionilo eq. mol.	Reacción h	Tiempo de reacción h	Agitación continua h	Peso final g	HPLC % en peso	Aislado % de t.	Agua residual % de t.	Sólidos		Especies dímericas*
										% de área	% de t.	
A1	acetato de isopropilo	2,5	3,5 (80-90 °C)	60 (90 °C)	180,2	99,5	91,4	2,9	0,08	0,08	0,14	
A2	acetato de isopropilo	2,5	7 (80-90 °C)	0	190,4	98,4	95,0	1,0	0,10	0,10	0,18	
A3	acetato de isopropilo	2,5	7 (80-90 °C)	0	192,3	96,5	95,7	1,5	0,10	0,10	0,19	
A4	acetato de isopropilo	2,5	7 (80-90 °C)	0	192,7	99,1	98,4	1,3	0,35	0,35	0,67	
B1	tolueno	2,5	5 (85 °C)	1 (85 °C)	162,5	96,4	88,6	3,1	1,05	1,05	1,85	
B2	tolueno	2,5	7 (85 °C)	1 (85 °C)	155,8	95,3	83,9	3,1	1,64	1,64	2,77	
B3	tolueno	3	4 (110 °C)	0	161,9	95,9	88,7	3,9	1,09	1,09	1,93	
C1	clorobenceno	3	4 (85-90 °C)	12 (85-90 °C)	150,2	88,2	75,6	8,3	5,87	5,87	9,65	
C2	clorobenceno	3	4 (85-90 °C)	12 (85-90 °C)	143,9	89,9	73,9	10,0	5,68	5,68	8,94	
C3	clorobenceno	3	4 (85-90 °C)	0	153,6	96,7	84,8	8,1	1,57	1,57	2,64	

* Factor de 1,5

La tabla anterior compara el disolvente acetato de isopropilo usado de acuerdo con la invención con los disolventes tolueno y clorobenceno, con el uso de cloruro de tionilo como agente clorante durante todo el tiempo y con un tiempo de reacción de varias horas en cada caso y con temperaturas de reacción dentro de un intervalo estrecho.

COMPARACIÓN de los RENDIMIENTOS

- 5 La comparación tabular demuestra, a través de los experimentos A2, A3, A4 y B3 y el experimento C₃, en primer lugar, que los rendimientos de la reacción son mayores en todos los disolventes y así, no tiene lugar una agitación continua de la solución de reacción. En la preparación industrial, sin embargo, la agitación continua de la solución de reacción es con frecuencia inevitable por razones técnicas.
- 10 De este modo, la tabla demuestra, a través de los experimentos A1 y B2 y C₁ y C₂ que continuar agitando la solución de reacción durante una hora después de un tiempo de reacción de varias horas (es decir, después de un tiempo de reacción de 3,5 a 7 horas) empeora claramente el rendimiento de la reacción. Solo el experimento B1 es una excepción y no confirma que se haya de esperar una reducción del rendimiento incluso cuando se continúa agitando durante solo una hora.
- 15 Además, se aprecia en comparación con los diversos disolventes que el deterioro del rendimiento es comparativamente menor a pesar de un tiempo de agitación continuo extremadamente largo de 60 horas (Experimento A1) cuando se usa acetato de isopropilo como disolvente y el rendimiento es, sin embargo, superior al 90 %, a saber, del 91,4 %. En comparación, el rendimiento en caso de usar los disolventes tolueno y clorobenceno es inferior al 90 % en ambos casos, a saber del 88,7 % (Experimento B3) y del 84,8 % (Experimento C₃), sin agitación continua en cualquiera de los últimos dos experimentos. Sin embargo, si la agitación se continúa en el caso de usar los disolventes tolueno y clorobenceno, el rendimiento es incluso peor, a saber, por ejemplo, del 83,9 % (Experimento B2) y del 73,9 % (Experimento C₂).

COMPARACIÓN de la FORMACIÓN DE DÍMEROS

Se encontró que una ventaja particular del procedimiento de acuerdo con la invención es la baja formación de dímeros cuando se usa acetato de isopropilo como disolvente.

- 25 Los Experimentos A2 y A3 demuestran, en comparación con el experimento A1, que incluso un tiempo de agitación continua extremadamente largo de 60 horas (Experimento A1) cuando se usa acetato de isopropilo como disolvente no tiene ninguna influencia significativa sobre la formación no deseada de dímeros.

Una excepción es el experimento A4 con un valor de 0,67. Sin embargo, el valor de 0,67 es aún mucho menor que los correspondientes valores cuando se usan tolueno y clorobenceno como disolventes. Los valores correspondientes cuando se usan tolueno y clorobenceno están en el intervalo de 1,85 a 9,65. La formación de dímeros es marcadamente alta cuando se usa clorobenceno como disolvente en el caso de una agitación continua durante varias horas (comp. Experimentos C₁ y C₂).

35 En resumen, se puede establecer en relación con la Tabla 1 que, en el caso del uso comparativo de uno de los disolventes de la invención, a saber en caso de usar acetato de isopropilo en comparación con tolueno y clorobenceno, la mejora del rendimiento es inesperadamente alta y, al mismo tiempo, la formación no deseada de dímeros es sorprendentemente baja.

De este modo, el uso de acetato de isopropilo es ventajoso de dos formas y permite un procedimiento robusto que en particular también es apropiado y ventajoso para el uso industrial por razones económicas, debido al potencial de ahorro de diversos recursos.

- 40 La utilidad del cloruro de 4-[[2-metoxibenzoil]amino]sulfonil]benzoílo preparado de acuerdo con la invención para la preparación de ciprosulfamida se demuestra por medio de un ejemplo de preparación.

EJEMPLO DE SÍNTESIS

Preparación de ciprosulfamida que procede de cloruro de 4-[[2-metoxibenzoil]amino]-sulfonil]benzoílo

Una suspensión concentrada de cloruro de 4-[[2-metoxibenzoil]amino]sulfonil]benzoílo (cloruro de amida) preparada en la síntesis descrita anteriormente se diluyó con tolueno. El resto de acetato de isopropilo que se originó a partir de la síntesis precedente se retiró por destilación junto con una porción de tolueno. Esto fue seguido de enfriamiento a 20 °C. En una carga inicial compuesta por agua, trietilamina 0,5 eq., ciclopropilamina (CPA) 1,1 eq., solución de hidróxido de sodio 1,2 eq. y tolueno se dosificó la suspensión de cloruro de amida en tolueno a 10-30 °C en el plazo de aproximadamente 1 hora. En el curso de ello, el pH se mantuvo a 8,5-9,0 por medio de una solución al 32 % de hidróxido de sodio. Después de que finalizara la adición, la mezcla se calentó a 80 °C. En el curso de ello, se dejó que el pH cayera a aproximadamente 8,0. A 80 °C, el pH se ajustó a 10, con el fin de forzar a la trietilamina por completo dentro de la fase orgánica. Con el fin de prevenir reacciones secundarias no deseadas, por ejemplo, la hidrólisis del acetato de isopropilo restante, la separación de fases se debía efectuar de inmediato.

La fase acuosa se sometió a una breve destilación incipiente a 80 °C y aproximadamente 800 mbar (0,00 MPa).

Posteriormente, a 80 °C, se usó ácido clorhídrico al 37 % para reducir el pH de 10 a pH aproximadamente 8,5, con precipitación parcial del producto de N-[4-(ciclopropilcarbamoyl)fenilsulfonil]-2-metoxibenzamida (ciprosulfamida). El cambio del pH era necesario para asegurar la estabilidad del acetato de isopropilo que se añadió nuevamente en este punto.

- 5 En el curso de la adición de acetato de isopropilo, la temperatura se dejó caer a 70 °C. A 70 °C, el ingrediente activo se precipitó cuantitativamente por medio de HCl (37 %) a pH 5,3-5,7. La suspensión de ingrediente activo se enfrió a 50 °C y se filtró. Puesto que el producto flotaba por completo en la fase orgánica superior cuando se apagó el agitador, la fase acuosa inferior se podía descargar en primer lugar a través del filtro de succión. La torta del filtro se lavó primero con acetato de isopropilo como lavado de desplazamiento y después con agua como agua de resuspensión. El secado se efectuó a 60 °C a presión reducida.

10 Preparación de ciprosulfamida que carga la forma sólida aislada de cloruro de amida en hidróxido de sodio acuoso:

- 15 En una carga inicial compuesta por agua, solución de hidróxido de sodio (1,2 eq., al 32 %) y ciclopropilamina 1,1 eq., se introdujo cloruro de 4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]sulfonil]-benzoílo (cloruro de amida) en forma sólida a 20-30 °C en un plazo de aproximadamente 30 min. Durante la adición (después de haber dosificado aproximadamente la mitad del cloruro de amida), el pH se mantuvo en 8-9 en paralelo con solución al 32 % de hidróxido de sodio.

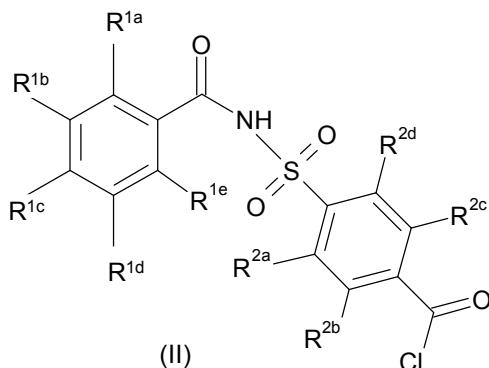
- 20 La mezcla se agitó a 30 °C durante otros 30 min y después se calentó a 80 °C. Durante la fase de calentamiento, el pH se reguló adicionalmente con solución al 32 % de hidróxido de sodio y se mantuvo a 8-9. En estas condiciones de reacción, el ingrediente activo pasó primero por completo a la solución en forma de la sal de sodio. A 80 °C, el exceso de CPA se sometió a una breve destilación incipiente. La formación de espuma se pudo evitar por adición de un poco de tolueno.

25 El ingrediente activo después se separó por precipitación de esta solución por medio de ácido clorhídrico al 10 % a pH 5,8-6,2. Los sólidos se filtraron a 80 °C y después se lavaron dos veces con agua. Primero se realizó un lavado de desplazamiento a 80 °C y después un lavado de resuspensión a 80 °C. El filtrado de lavado del lavado de resuspensión era reutilizable. El ingrediente activo se secó a 60 °C.

- 25 El rendimiento aislado fue del 98-99 % del teórico.

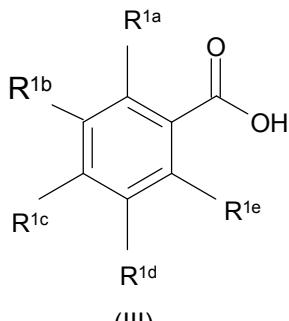
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de cloruros de 4-[[[benzoil]amino]sulfonil]benzoilo de fórmula (II)



en la que

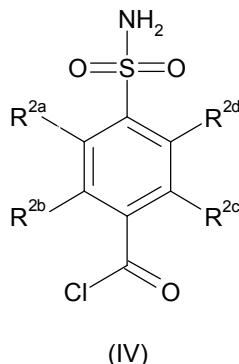
- 5 R^{1a} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1 - C_6), haloalquilo (C_1 - C_6), alcoxi (C_1 - C_6), cicloalquilo (C_3 - C_7), alquil (C_1 - C_6)-tio, cicloalquil (C_3 - C_7)-tio, $S(O)_q$ -alquilo (C_1 - C_6) con $q = 0, 1$ o 2 , alquil (C_1 - C_6)-carbonilo, -CO-arilo, ciano y nitro, o en la que dos radicales adyacentes cualesquiera R^{1a} a R^{1e} forman un radical $-O-CH_2CH_2-$, que procede de un compuesto de fórmula (III)



10

en la que

R^{1a} a R^{1e} son cada uno como se han definido anteriormente y un compuesto de fórmula (IV)



- 15 en la que R^{2a} a R^{2d} son cada uno como se han definido anteriormente, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (III) y (IV)
- en un disolvente seleccionado entre el grupo de los disolventes polares apróticos o
 - en una composición disolvente que comprende al menos un disolvente seleccionado entre el grupo de los disolventes polares apróticos.
- 20 2. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R^{1a} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en

hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo (C₁-C₆), donde el radical alquilo está ramificado o no está ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₇), haloalquilo (C₁-C₆), donde el radical alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, cicloalquilo (C₃-C₇), donde el radical cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇) o alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), donde el radical alcoxi está ramificado o no está ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalcoxi (C₃-C₇), donde el radical cicloalcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₆)-tio, donde el radical alquiltio está ramificado o no está ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-tio, donde el radical cicloalquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄).

3. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en radicales alcoxi (C₁-C₄) no sustituidos y R^{1b} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} son cada uno hidrógeno.

4. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** R^{1a} es metoxi (-O-CH₃) y R^{1b} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} son cada uno hidrógeno.

5. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** los disolventes usados son cetonas de cadena abierta, cetonas cíclicas, ésteres, amidas, nitrilos o éteres, cada uno de los cuales no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₆).

6. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado porque** los disolventes tienen cada uno un peso molecular de menos de 200.

7. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** los disolventes se seleccionan entre el grupo que consiste en ciclohexanona, metilisobutilcetona, diisobutilcetona, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, propionato de etilo, butirato de etilo, propionato de propilo, propionato de isopropilo, dialquilacetamida, cicloalquilacetamida, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, valeronitrilo, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano y metiltetrahidrofurano.

8. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** los disolventes se seleccionan entre el grupo de los ésteres de ácido acético o ácido propiónico.

9. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, **caracterizado porque** el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en acetato de isopropilo, acetato de isobutilo y propionato de etilo.

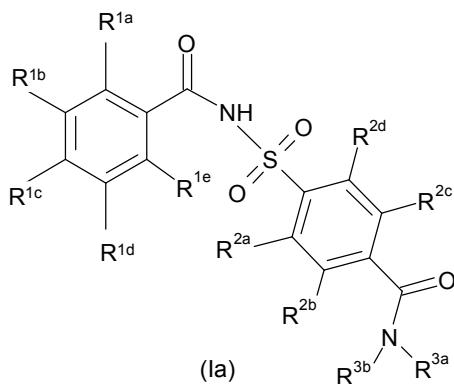
10. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, **caracterizado porque** los reactivos de fórmula (III) y de fórmula (IV) se hacen reaccionar en una composición disolvente que comprende al menos dos disolventes seleccionados entre el grupo que consiste en acetato de isopropilo, acetato de isobutilo y propionato de etilo.

11. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado porque** el agente de cloración usado es cloruro de tionilo.

12. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado porque** la reacción de los reactivos se efectúa

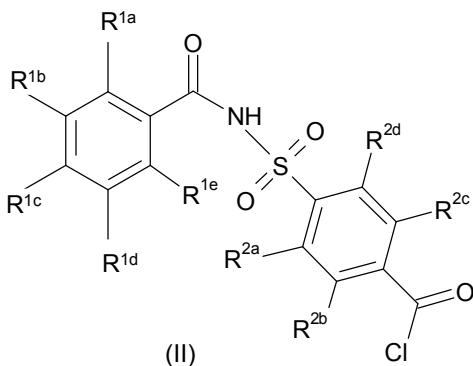
- dentro de un intervalo de temperaturas de 20 ° a 90 ° y
- dentro de un intervalo de presiones de 0,1 a 10 bar.

13. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (Ia)



en la que

R^{1a} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} son cada uno como se definen en la reivindicación 1 y R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y los siguientes radicales: alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-tio, cicloalquil (C₃-C₇)-tio, -(CH₂)p-heterociclico, donde cada uno de ellos no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), ciano y nitrógeno, y R^{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y los siguientes radicales: alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquenil (C₂-C₆)-oxi, -(CH₂)p-heterociclico, donde cada uno de ellos no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-tio, o R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de nitrógeno de conexión forman un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)



15 con una amina de fórmula R^{3a}R^{3b}NH, en la que los radicales R^{3a} y R^{3b} son cada uno como se han definido anteriormente, **caracterizado porque** un compuesto de fórmula (II) preparado por un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en cada caso se carga inicialmente

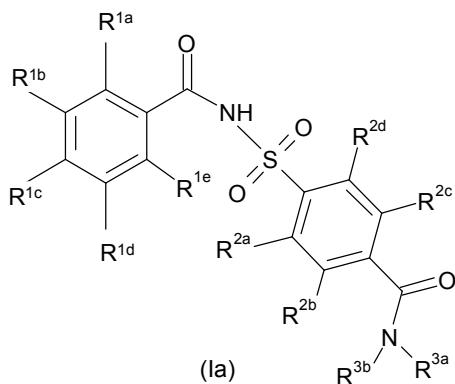
- para la reacción con la amina R^{3a}R^{3b}NH, sin aislamiento previo,
- en una solución acuosa de NaOH.

20 14. Procedimiento de preparación de una N-[4-(ciclopropilcarbamoyl)fenilsulfonil]-2-metoxibenzamida de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado porque**

- R^{1a} del reactivo de fórmula (II) es metoxi (-O-CH₃) y
- el radical R^{3a} de la amina de fórmula R^{3a}R^{3b}NH es ciclopropilo y R^{3b} es hidrógeno.

25 15. Procedimiento de preparación de una N-[4-(ciclopropilcarbamoyl)fenilsulfonil]-2-metoxibenzamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13, **caracterizado porque** la reacción se efectúa en presencia de tolueno.

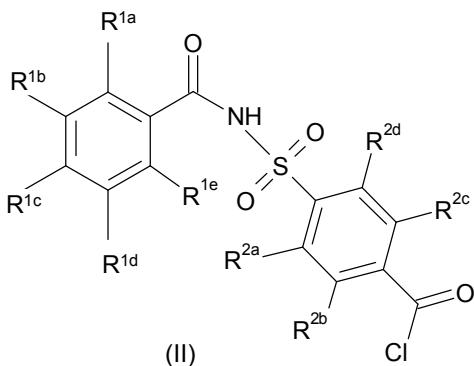
16. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (Ia)



en la que

R^{1a} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} son cada uno como se definen en la reivindicación 1 y R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y los siguientes radicales: alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-tio, cicloalquil (C₃-C₇)-tio, -(CH₂)_p-heterociclico, donde cada uno de ellos no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), ciano y nitrógeno, y R^{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y los siguientes radicales: alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquenil (C₂-C₆)-oxi, -(CH₂)_p-heterociclico, donde cada uno de ellos no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-tio, o R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de nitrógeno de conexión forman un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros,

haciendo reaccionar un compuesto aislado de fórmula (II)



- 15 con una amina de fórmula R^{3a}R^{3b}NH, en la que los radicales R^{3a} y R^{3b} son cada uno como se han definido anteriormente, **caracterizado porque** un compuesto de fórmula (II) se carga inicialmente
- para la reacción con la amina R^{3a}R^{3b}NH,
 - en una solución acuosa de NaOH.
- 20 17. Procedimiento de preparación de una N-[4-(ciclopropilcarbamoyl)fenilsulfonil]-2-metoxibenzamida de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado porque**
- R^{1a} del reactivo de fórmula (II) es metoxi (-O-CH₃) y
 - el radical R^{3a} de la amina de fórmula R^{3a}R^{3b}NH es ciclopropilo y R^{3b} es hidrógeno.
- 25 18. Procedimiento de preparación de una N-[4-(ciclopropilcarbamoyl)fenilsulfonil]-2-metoxibenzamida de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (II) se prepara por un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.