

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 727**

51 Int. Cl.:

C07C 303/40 (2006.01)

C07C 311/51 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2016 PCT/EP2016/057322**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2016 WO16162299**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2016 E 16717855 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2019 EP 3280699**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de acilsulfamoilbenzamidas**

30 Prioridad:

08.04.2015 EP 15162810

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

03.03.2020

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**FARIDA, TARANEH;
ESSER, MICHAEL y
STAKEMEIER, HUBERTUS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 745 727 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 para la preparación de acilsulfamoilbenzamidas

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de acilsulfamoilbenzamidas; más particularmente, la invención se refiere a un procedimiento mejorado para preparar N-[4-(ciclopropilcarbamoil)fenilsulfonil]-2-metoxibenzamida.

N-[4-(Ciclopropilcarbamoil)fenilsulfonil]-2-metoxibenzamida (o de modo alternativo: N-[4-(ciclopropilcarbamoil)fenilsulfonil]-o-anisamida) también se denomina mediante el nombre común de cipsulfamida. Cipsulfamida se usa como un protector en la agricultura en combinación con un herbicida, o con una pluralidad de herbicidas diferentes. Un protector sirve para mejorar la selectividad de los herbicidas usados con respecto a las plantas cultivadas del cultivo que se está tratando en cada caso. El término "selectividad" se refiere a la compatibilidad de un herbicida con las plantas cultivadas.

El documento WO 99/16744 divulga derivados de acilsulfamoilbenzamida y la preparación y el uso de los mismos como protector. Sin embargo, los procedimientos de preparación divulgados en la publicación WO 99/16744 se refieren a la escala de laboratorio y se ha encontrado que no son particularmente adecuados para la preparación industrial de los compuestos.

El documento CN 101 838 227 A divulga isómeros constitucionales de cipsulfamida y un procedimiento alternativo para su preparación.

Un procedimiento de dos etapas que ha sido desarrollado para la preparación de acilsulfamoilbenzamidas a escala industrial se conoce por el documento WO 2005/000797 A1.

Otro procedimiento de dos etapas que también incluye la preparación de un precursor de cloruro de amida requerido para la síntesis de cipsulfamida y que también puede emplearse de modo alternativo como un procedimiento de una sola etapa (es decir, sin aislamiento previo del precursor (intermediario) en el contexto de una síntesis en un solo reactor se describe en la solicitud internacional de patente PCT/EP2014/071388 (WO 2015/052156 A1).

El procedimiento descrito en la solicitud de patente antes mencionada WO 2015/052156 A1 es igualmente adecuado para la preparación de acilsulfamoilbenzamidas (Ia) a escala industrial, sin usar un disolvente orgánico. En otras palabras, la conversión (reacción) de un cloruro de amida con una amina secundaria como reactantes procede en una solución acuosa sin el uso de disolventes orgánicos.

La fecha de solicitud del documento WO 2015/052156 A1 es anterior a la fecha de solicitud de la presente solicitud, aunque la solicitud de patente WO 2015/052156 A1 todavía no había sido publicada para la fecha de presentación de la presente solicitud.

Aminación – Opción I

En una opción de procedimiento conocido de acuerdo con Schotten-Baumann (opción I), la carga inicial contiene ambos reactantes, es decir el cloruro de amida de la fórmula (II) y la amina secundaria de la fórmula RRNH, mientras que la solución acuosa de hidróxido de metal alcalino (solución de hidróxido de sodio o solución de hidróxido de potasio) se adicionan gota a gota en el transcurso de la reacción.

Sin un disolvente orgánico, no obstante, el régimen de reacción conocido según la opción I no es posible. Sin disolventes orgánicos, la mezcla de reacción forma un bloque sólido que casi no puede agitarse, puesto que una cantidad pequeña de amina líquida, en términos de masa, se topa con una gran cantidad de cloruro de amida sólido. Por razones ecológicas y económicas, no obstante, la meta es impedir el uso de disolventes orgánicos en la producción a escala industrial.

Aminación – Opción II

El uso de agua como diluyente sería posible en principio en el caso del régimen de procedimientos según la opción I, pero hidrolizaría el cloruro de amida de la fórmula (II) en una reacción secundaria no deseada y como resultado conduciría a rendimientos peores.

En un segundo régimen alternativo de reacción, conocido de acuerdo con Schotten-Baumann (opción II), la amina secundaria de la fórmula RRNH se carga inicialmente en una base auxiliar (por ejemplo NaOH o KOH), mientras que el cloruro de amida de la fórmula (II) se dosifica en forma sólida.

La carga inicial simultánea de las dos bases no perturba el curso de la reacción porque las aminas son nucleófilos más fuertes que los iones hidróxido en la solución de hidróxido de metal alcalino, lo cual significa que los iones hidróxido de la solución de hidróxido de metal alcalino no afectan la reacción, pero sirven solo para neutralizar el ácido liberado.

Sin embargo, se encontró que el empleo de la opción II antes mencionada para la preparación de compuestos de la

fórmula (Ia) especificada más adelante a escala industrial no tenía eficiencia adecuada. El pH de la mezcla de reacción en el régimen de reacción según la opción II se encuentra en el intervalo de pH 13 a 14.

Aminación – Opción III

5 Otro régimen alternativo de reacción (opción III) se describe en la solicitud internacional antes mencionada PCT/EP2014/071388 (WO 2015/052156 A1) de Farida et al. En el caso de esta opción III, inicialmente se carga una amina secundaria junto con el cloruro de amida de la fórmula (II) especificada más adelante en una solución acuosa de NaOH.

De manera sorprendente, en el caso del régimen del procedimiento según la opción III para la preparación de acilsulfamoilbenzamidas, se logran altos rendimientos incluso sin el uso de un disolvente orgánico.

10 En comparación con las reacciones (opciones I y II) conocidas previamente, por lo tanto, una característica del procedimiento de acuerdo con la solicitud de patente PCT/EP2014/071388 (WO 2015/052156 A1) (opción III) es que no se usa disolvente orgánico para la preparación del compuesto objetivo de la fórmula (Ia), lo que significa que la reacción se efectúa solo en una solución acuosa.

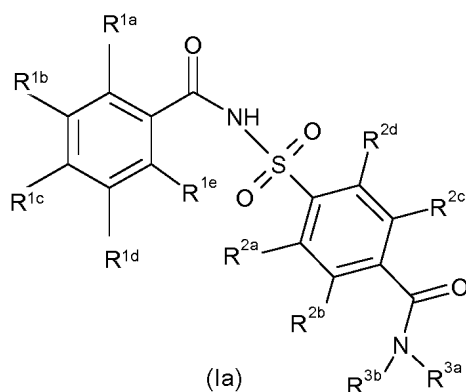
15 En el contexto de la presente invención que incluye la puesta en práctica del procedimiento divulgado en la solicitud de patente PCT/EP2014/071388 (WO 2015/052156 A1) en la industria química (es decir, preparación a escala industrial), no obstante, se ha reconocido que la carga inicial de la cantidad estequiométrica de una amina secundaria de la fórmula RRNH en su totalidad en el inicio de la reacción puede dar lugar a un incremento no deseado del pH.

20 Además, se ha reconocido que el incremento no deseado del pH después de adicionar el cloruro de amida (II) produce más tarde en la reacción la formación del ácido correspondiente del cloruro de amida (II). El ácido no deseado del cloruro de amida (II) es el ácido 4-[[2-metoxibenzoil]amino]sulfonil]benzoico, que forma la sal correspondiente en presencia de iones de metal alcalino (iones de sodio o iones de potasio). Esta sal ya no reacciona en un grado suficiente con la amina secundaria de la fórmula RRNH para generar el producto final. Esto conduce a grandes pérdidas de rendimiento.

25 Debido a los grandes volúmenes de producción que son normalmente el objetivo cuando se emplea un procedimiento escala industrial, mejoras a un procedimiento, que aparentemente son pequeñas, pueden ser muy relevantes, incluso por razones ambientales.

30 Frente a estos antecedentes, el objetivo de la invención consiste en proporcionar un procedimiento mejorado alternativo para preparar acilsulfamoilbenzamidas, y el procedimiento alternativo es presentar alta robustez simultáneamente con altos rendimientos.

El problema se resuelve mediante un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (Ia)



en la que

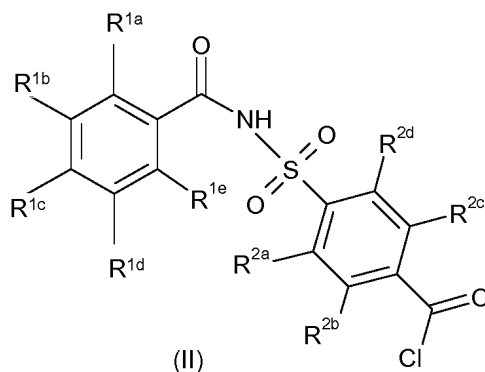
35 R^{1a} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} se seleccionan en cada caso independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo de (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₇), S(O)_q-alquilo (C₁-C₆) con q = 0, 1 o 2, alquilcarbonilo (C₁-C₆), -CO-arilo, ciano y nitro o en la que dos restos R^{1a} a R^{1e} adyacentes en cada caso forman un resto -O-CH₂CH₂-, y

40 R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y los siguientes restos alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₇), heterociclilo (CH₂)_p, donde estos, en cada caso, están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), ciano y nitro, y

R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y los siguientes restos alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alqueniloxi (C_2-C_6), heterocicliilo (CH_2)_p, donde estos, en cada caso, están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi (C_1-C_4) y alquiltio (C_1-C_4), o R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de nitrógeno conector forman un anillo de 3 a 8 miembros, saturado o insaturado,

5

haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



con una amina de la fórmula $R^{3a}R^{3b}NH$, en la que los restos R^{3a} y R^{3b} son cada uno tal como se definieron antes, en solución acuosa, en cuyo caso el pH se regula

- 10 - inicialmente cargando solo una porción de la amina de la fórmula $R^{3a}R^{3b}NH$ en agua al inicio de la reacción, y
 - adicionando la cantidad restante de la amina de la fórmula $R^{3a}R^{3b}NH$ a la mezcla de reacción en el transcurso de la reacción en una o más etapas.

El procedimiento de acuerdo con la presente invención se basa en el uso de agua como disolvente de acuerdo con la opción III antes mencionada, en cuyo caso la carga inicial de la reacción en el procedimiento de acuerdo con la invención no contiene solución de hidróxido de metal alcalino.

15

En comparación con el estado de la técnica según las opciones I y II, una característica del procedimiento de acuerdo con la invención es, por lo tanto, que el disolvente usado es agua y no un disolvente orgánico.

En comparación con el procedimiento descrito en la solicitud internacional de patente PCT/EP2014/071388 (WO 2015/052156 A1), el procedimiento de acuerdo con la invención es novedoso porque la carga inicial en la reacción en el procedimiento de acuerdo con la invención no contiene solución de hidróxido de metal alcalino, por ejemplo solución de hidróxido de sodio. En lugar de esto, en el procedimiento de acuerdo con la invención, inicialmente se carga una pequeña cantidad de la amina de la fórmula $R^{3a}R^{3b}NH$ en agua, en la que los restos $R^{3a}R^{3b}$ son tal como se definen en la fórmula (Ia) mencionada anteriormente.

20

La cantidad restante de amina se adiciona a la mezcla de reacción preferentemente durante (simultáneamente con) la adición del cloruro de amida de la fórmula (II). En otras palabras, la cantidad restante de amina se adiciona preferentemente en paralelo con la adición del cloruro de amida.

25

El efecto de la regulación temprana del pH en la carga inicial de la mezcla de reacción mediante adición dosificada de amina de acuerdo con la enseñanza del procedimiento de acuerdo con la invención, en comparación con los procedimientos previamente conocidos de los documentos WO 99/16744 y WO 2005/000797 A1, es una mejora considerable en el rendimiento de acilsulfamoylbenzamida.

30

La característica especial de esta etapa procedimental introductoria, es decir la regulación inicial del pH en la preparación de cipro sulfamida, se basa en la observación del hecho que la estructura química del reactante de la fórmula (II), cloruro de 4-[(2-metoxibenzoil)amino]sulfonil]benzoílo, tiene un protón ácido y la estructura química del producto final de cipro sulfamida usualmente tiene dos protones ácidos. Por esta razón, la sensibilidad a la hidrólisis de ambos compuestos se clasifica como alta. Sin embargo, la sensibilidad a la hidrólisis es altamente dependiente del pH de la solución, en la que se encuentran presentes los compuestos mencionados.

35

Se ha reconocido de acuerdo con la invención que incluso la carga inicial de amina básica de la fórmula $R^{3a}R^{3b}NH$ puede atenuar la sensibilidad a la hidrólisis del reactante de la fórmula (II) cloruro de 4-[(2-metoxibenzoil)amino]sulfonil]benzoílo (y la de la cipro sulfamida formada) hasta un grado inesperado.

40

La evitación o disminución de la reacción de hidrólisis es ventajosa porque esto suprime la formación de ácido 4-[(2-metoxibenzoil)amino]sulfonil]benzoico (presente en la solución de reacción como una sal relativamente no reactiva debido a la presencia de iones de metal alcalino) y, por lo tanto, permite en consecuencia el logro de rendimientos superiores de cipro sulfamida.

La invención se refiere, por lo tanto, a la optimización del rendimiento y a la mejora de la robustez del procedimiento. Debido a los volúmenes de producto relativamente grandes en la fabricación industrial, incluso apenas una pequeña 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 económica.

5 Por lo tanto, la mejora de un procedimiento que puede llevarse a cabo a escala industrial variando todos los parámetros de reacción en la preparación industrial del ingrediente activo es fundamentalmente un esfuerzo constante. Sin embargo, a pesar de la estrategia sistemática, la variación de los parámetros no es frecuentemente un asunto simplemente rutinario de prueba y error.

10 De manera específica, la influencia inesperadamente fuerte de la regulación de pH inicial (y de la posterior) mediante adición dosificada de la amina a la reacción química puede reconocerse con frecuencia y explicarse solo de modo retrospectivo.

15 Se da preferencia al procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de compuestos de la fórmula (Ia) en la que los restos R^{1a} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, y alcoxi (C_1-C_6).

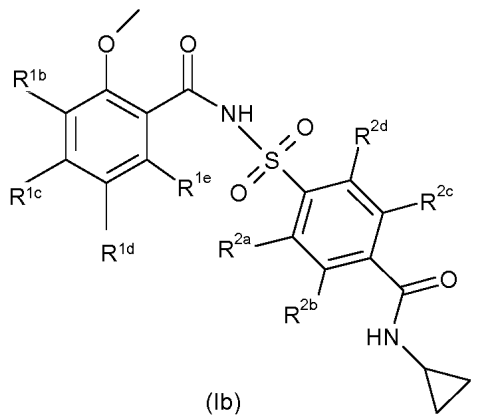
Se da preferencia particular a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (Ia) en la que R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en restos alcoxi (C_1-C_4) no sustituidos y R^{1b} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} son en cada caso hidrógeno.

20 Se da preferencia muy particular a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (Ia) en la que R^{1a} es metoxi ($-O-CH_3$), y R^{1b} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} son en cada caso hidrógeno.

El más preferido es un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (Ia) en la que

- R^{1a} es metoxi ($-O-CH_3$) y R^{1b} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} son en cada caso hidrógeno y, en la que
- amina de la fórmula $R^{3a}R^{3b}NH$, el resto R^{3a} es ciclopropilo y R^{3b} es hidrógeno.

El producto formado en el procedimiento más preferido antes mencionado es ciprosulfamida y tiene la fórmula (Ib)



25

en la que los restos R^{1b} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} son en cada caso hidrógeno.

30 En una forma de realización preferida de la invención está previsto que el pH de la carga inicial al inicio de la reacción no es de más de 11,5 ($pH \leq 11,5$). Esto se logra cargando inicialmente una cantidad apropiada de la amina de la fórmula $R^{3a}R^{3b}NH$ en agua. Solamente después de este ajuste inicial del pH en la carga inicial de reacción a $pH \leq 11,5$ se adiciona el reactante de la fórmula (II).

35 La adición del cloruro de amida presente en forma sólida, es decir del reactante de la fórmula (II), a la solución acuosa de amina que forma la carga inicial de reacción puede ser cuantitativa. Sin embargo, el cloruro de amida (cloruro de ácido) se adiciona preferentemente mediante adición dosificada, es decir en varias etapas. Se da preferencia a una adición que se extiende durante un período de aproximadamente 4 horas en 20 a 30 etapas (porciones). En el contexto de la producción industrial se da preferencia muy particular a la adición continua del cloruro de amida por medio de un tornillo de dosificación.

De acuerdo con la enseñanza de la presente invención, la adición de la amina de la fórmula $R^{3a}R^{3b}NH$ se efectúa en al menos dos etapas en total.

40 La primera etapa de adición se refiere a la adición de amina al inicio de la reacción con el objetivo de ajustar el pH

en la carga inicial de reacción a $\text{pH} \leq 11,5$. La adición de la cantidad restante de la amina de la fórmula $\text{R}^{3a}\text{R}^{3b}\text{NH}$ se efectúa ya sea en una etapa (adición de 2 etapas de amina) o en una pluralidad de etapas (adición de amina de al menos 3 etapas).

5 La adición de la cantidad restante de la amina de la fórmula $\text{R}^{3a}\text{R}^{3b}\text{NH}$ en una pluralidad de etapas (es decir adición de amina de al menos 3 etapas) también incluye por supuesto la adición dosificada de la amina en cantidades muy pequeñas, por ejemplo mediante adición de la amina a la mezcla de reacción usando uno o más conductos de alimentación.

10 En una producción a escala industrial, se da preferencia muy particular a la adición continua de la amina en muchas etapas, por ejemplo adicionando gota a gota con el pH regulado o adicionando mediante bombeo la amina a la mezcla de reacción.

En una forma particularmente preferida de realización de la invención, la adición de la cantidad de lámina de la fórmula $\text{R}^{3a}\text{R}^{3b}\text{NH}$ que no se carga inicialmente al inicio de la reacción se efectúa en varias etapas de modo que el pH durante la adición durante el subsiguiente transcurso de la reacción se encuentra en el intervalo de 7 a 10,5 ($\text{pH} = 7-10,5$).

15 La adición con pH regulado de la amina de la fórmula $\text{R}^{3a}\text{R}^{3b}\text{NH}$ a la mezcla de reacción en el transcurso de la adición de al menos 3 etapas se efectúa preferentemente hasta lograr 1,1 equivalentes, con base en la cantidad de cloruro de amida (cloruro de ácido) inicialmente cargada.

Dentro del alcance de la invención se encuentra que la adición subsiguiente con pH regulado de la amina se efectúa gota a gota o mediante bombeo.

20 La adición con pH regulado de la amina de la fórmula $\text{R}^{3a}\text{R}^{3b}\text{NH}$ a la mezcla de reacción se efectúa preferentemente de tal manera que el pH durante la adición en el transcurso subsiguiente de la reacción se encuentra en el intervalo de 9 a 10,5 ($\text{pH} = 9$ a 10,5), o de la manera más preferible en el intervalo de 9,0 a 9,6 ($\text{pH} = 9,0$ a 9,6).

25 Un pH por encima del valor de 10,5 ya tiene el efecto de una formación no deseada de ácido carboxílico y a pH 13 alrededor del 5% del cloruro de amida de la fórmula (II) ya se encuentra en forma de ácido carboxílico. Esto tiene el efecto de una reducción no deseada en el rendimiento del producto de la fórmula (Ia).

30 En una forma de realización muy particularmente preferida de la invención, el uso adicional de una base seleccionada del grupo que consiste en NaOH, KOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ y el grupo de las aminas terciarias, especialmente trietilamina, tiene el fin de regular el pH en la mezcla de reacción (regulación de pH), en cuyo caso el pH de la mezcla de reacción debe estabilizarse dentro del intervalo de 8 a 10 mediante la adición de la base. Más particularmente, la adición de NaOH debe prevenir una caída del pH por debajo de pH 8, lo que significa que el pH objetivo que es la meta de la adición de NaOH es ≥ 8 hacia el final de la reacción.

La base adicional seleccionada del grupo que consiste en NaOH, KOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ y del grupo de las aminas terciarias no se adicionan, por lo tanto, a la carga inicial de reacción; en lugar de esto, la base adicional se agrega a la mezcla de reacción que ya contiene el reactante deseado.

35 El uso adicional de una base seleccionada del grupo que consiste en NaOH, KOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ y del grupo de las aminas terciarias se efectúa durante la reacción, preferentemente al completarse la adición de la amina y después de la adición del 20% del cloruro de amida. De modo alternativo, la adición de la base también puede efectuarse como una adición final, es decir al completarse la adición del cloruro de amida.

Lo que más se prefiere es el uso de NaOH para ajustar un pH dentro del intervalo de 9 a 10 ($\text{pH} = 9$ a 10).

40 Se ha mostrado que la adición final de una pequeña cantidad de un disolvente orgánico, por ejemplo de tolueno, facilita la capacidad de agitar (y la capacidad de bombear) del producto que toma la forma de una suspensión que es difícil de bombear.

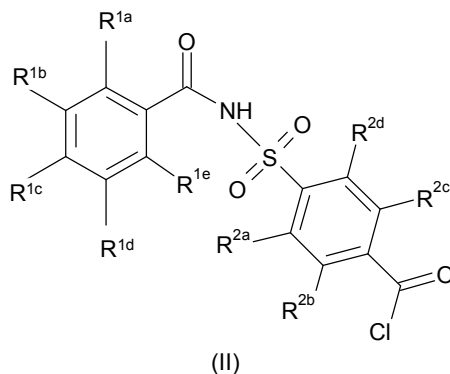
Por lo tanto, una manera preferida de realizar el procedimiento de acuerdo con la invención comprende las siguientes etapas procedimentales generales juntas:

- 45
- cargar inicialmente agua y una cantidad pequeña de ciclopropilamina (= CPA), de tal modo que el pH sea máximo de 11,5, y preferentemente en paralelo
 - adicionar el cloruro de amida (cantidad de sólido /h) y la amina a pH 7-10,5 hasta que se hayan obtenido 1,1 equivalentes, con base en cloruro de amida, y
 - adicionar finalmente o en paralelo solución de hidróxido de sodio a la adición dosificada de manera continua de
- 50 cloruro de ácido.

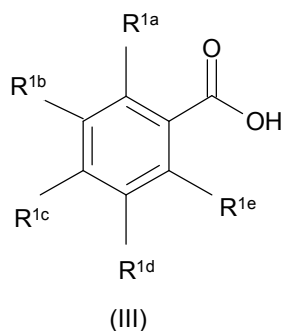
Solamente para apoyar la capacidad del procedimiento de acuerdo con la invención que se dirige a la preparación mejorada de acilsulfamoilbenzamidas, especialmente N-[4-(ciclopropilcarbamoil)fenilsulfonil]-2-metoxibenzamida, se

hace referencia en lo sucesivo a medios específicos de producción del reactante de la fórmula (II), es decir cloruro de 4-[(2-metoxibenzoil)amino]sulfonil]benzoilo.

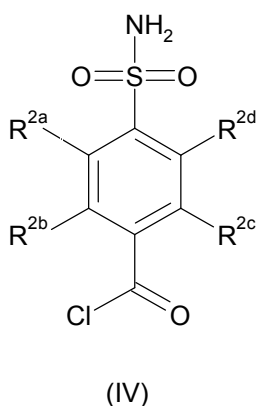
5 Un procedimiento mejorado para preparar el reactante de la fórmula (II) se describe en la solicitud internacional de patente PCT/EP2014/071388 (WO 2015/052156 A1). El procedimiento antes mencionado se refiere a la preparación de cloruros de 4-[(benzoil)amino]sulfonil]benzoilo de la fórmula (II),



10 en la que los restos R^{1a} a R^{1e} y los restos R^{2a} a R^{2d} se seleccionan en cada caso independientemente entre sí del 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), alquiltio (C_1-C_6), cicloalquiltio (C_3-C_7), $S(O)_q$ -alquilo (C_1-C_6) donde $q = 0, 1$ o 2 , alquilcarbonilo (C_1-C_6), $-CO$ -arilo, ciano y nitro o en la que dos restos R^{1a} a R^{1e} adyacentes forman en cada caso un resto $-O-CH_2CH_2-$, que proviene de un compuesto de la fórmula (III)



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



15 en la que los restos R^{2a} a R^{2d} son cada uno tal como se han definido antes, donde los compuestos de la fórmula (III) y (IV) como reactantes se convierten

- en un disolvente seleccionado del grupo de los disolventes polares apróticos, o
- en una composición de disolvente que comprende al menos un disolvente seleccionado del grupo de los disolventes polares apróticos.

20 El procedimiento antes mencionado puede emplearse preferentemente para la preparación de compuestos de la fórmula (II) en la que los restos R^{1a} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo y

alcoxi (C₁-C₆), donde el procedimiento puede emplearse preferentemente para la preparación de compuestos de la fórmula (II) en la que el resto R^{1a} es un resto alcoxi (C₁-C₄) no sustituido.

5 Se da preferencia particular al empleo del procedimiento antes mencionado para la preparación de cloruro de 4-[(2-metoxibenzoil)amino]sulfonil]benzoilo, es decir se da preferencia particular a la reacción de acuerdo con la invención de aquel compuesto de la fórmula (II) en la que el resto R^{1a} es metoxi (-O-CH₃) y, al mismo tiempo, los restos R^{1b} a R^{1e} son en cada caso hidrógeno (H).

10 También se explica posteriormente que se encuentra una formación de dímero superior en el caso de usar los disolventes tolueno y clorobenceno usados comúnmente para la preparación de N-[4-(ciclopropilcarbamoil)fenilsulfonil]-2-metoxibenzamidas que en el caso de uso de un disolvente polar aprótico. Las ventajas del uso de disolventes polares apróticos se desprenden del resumen de la tabla 1 más adelante y el análisis de la misma que le sigue.

Se encuentra que el intercambio de los disolventes por un disolvente polar aprótico también puede impedir simultáneamente diversos problemas asociados con la formación de dímero.

15 Estos problemas subsiguientes incluyen problemas de filtración en la etapa del cloruro de amida, es decir que se ha encontrado que la filtración de la solución de reacción que se presenta en la preparación de cloruro de 4-[(2-metoxibenzoil)amino]sulfonil]benzoilo es difícil en la práctica. Otro problema es la reducción en el 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 de la pureza, de ambos productos.

Los problemas mencionados pueden impedirse mediante el uso de disolventes polares apróticos.

20 Disolventes polares (dipolares) apróticos son compuestos químicos que se caracterizan porque no eliminan protones y son simultáneamente polares.

25 En un sentido formal, en la bibliografía los ésteres carboxílicos también se asignan al grupo de los disolventes apolares apróticos hasta cierto grado, a pesar de su polaridad. En conexión con la presente invención, por lo tanto, por razones de claridad se declara que en el caso de la presente invención, los ésteres carboxílicos, especialmente los ésteres de ácido propiónico y de ácido acético, por ejemplo el acetato de iso-propilo, se cuentan como parte del grupo de los disolventes polares apróticos. El disolvente diclorobenceno, en contraste, a pesar de su alto momento dipolar, es hidrófobo en el agua y, por lo tanto, poco soluble; es decir que el clorobenceno es apolar. El tolueno también forma parte del grupo de los disolventes apolares.

30 Puede declararse que los disolventes específicamente apróticos y simultáneamente polares suprimen la formación de dímeros en la preparación de cloruro de amida y de esta manera es posible por virtud del régimen de reacción mejorado, obtener compuestos de la fórmula (II) con rendimientos más altos.

35 Los compuestos polares apróticos adecuados como disolventes de acuerdo con la invención tienen que ser químicamente estables y destilables y también deben tener una masa molar (peso molecular) por debajo de 200. Debido al límite superior en el peso molecular, estos disolventes se caracterizan por un punto de ebullición relativamente bajo. Por lo tanto, la selección de los disolventes útiles fija simultáneamente un límite superior para la temperatura de reacción. Este límite superior de temperatura ejerce simultáneamente una función de aseguramiento y constituye una ventaja adicional en el caso de la puesta en marcha del procedimiento de preparación a escala técnica e industrial con respecto al régimen de reacción.

TABLA 1

Comparación tabular de los rendimientos con base en el análisis de HPLC en el caso de usar diferentes disolventes para la preparación de compuestos de la fórmula (II), es decir para la preparación de cloruros de 4-[[[benzoil]amino]sulfonil]benzofilo.

N.º de Ej.	Disolvente	Agente de cloración Cloruro de tionilo eq. mol.	Tiempo de reacción		Peso g	HPLC % en peso.	Rendimiento		Dímeros*	
			Reacción h	Mezclado adicional h			Aislado % de t.	Agua de lavado % de t.	% de área	Sólidos % 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	0,14
A2	acetato de isopropilo	2,5	7 (80-90°C)	0	190,4	98,4	95,0	1,0	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	0,19
A4	acetato de isopropilo	2,5	7 (80-90°C)	0	192,7	99,1	98,4	1,3	0,35	0,67
B1	tolueno	2,5	5 (85°C)	1 (85°C)	162,5	96,4	88,6	3,1	1,05	1,85
B2	Tolueno	2,5	7 (85°C)	1 (85°C)	155,8	95,3	83,9	3,1	1,64	2,77
B3	Tolueno	3	4 (110°C)	0	161,9	95,9	88,7	3,9	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	9,65
C2	Clorobenceno	3	4 (85-90°C)	12 (85-90°C)	143,9	89,9	73,9	10,0	5,68	8,94
C3	Clorobenceno	3	4 (85-90°C)	0	153,6	96,7	84,8	8,1	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 homogéneo de cloruro de tionilo como agente de cloración y con un tiempo de reacción de varias horas en cada caso y con temperaturas de reacción dentro de un intervalo estrecho.

COMPARACIÓN DE RENDIMIENTOS

5 La comparación tabular demuestra primero, a través de los experimentos A2, A3, A4 y B3 y el experimento C3, que los rendimientos de la reacción son superiores para todos los disolventes, siempre que no siga agitándose la solución de reacción. En la producción industrial, sin embargo, frecuentemente no puede evitarse seguir agitando la solución de reacción por razones técnicas.

10 Por ejemplo, la tabla demuestra por medio de los experimentos A1 y B2 y los experimentos C1 y C2, que seguir 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 horas a 7 horas) empeora ostensiblemente el rendimiento de la reacción. Solo el experimento B1 constituye una excepción y no confirma que deba esperarse una reducción en el rendimiento incluso en el caso de seguir agitando durante apenas una hora.

15 Además, en la comparación de los diversos disolventes puede apreciarse que el deterioro en el rendimiento es relativamente pequeño a pesar de un tiempo para agitar extremadamente largo de 60 horas (experimento A1) cuando se usa acetato de isopropilo como disolvente y el rendimiento está, no obstante, por encima del 90%, más precisamente del 91,4%. En comparación, el rendimiento cuando se usan los disolventes tolueno y clorobenceno se encuentra por debajo del 90% en ambos casos, más precisamente del 88,7% (experimento B3) y 84,8% (experimento C3), sin seguir agitando en los dos últimos experimentos. Si se sigue agitando en el caso de usar los disolventes tolueno y clorobenceno, el rendimiento es incluso peor, más precisamente de, por ejemplo, del 83,9% (experimento B2) y del 73,9% (experimento C2).

COMPARACIÓN DE FORMACIÓN DE DÍMERO

Se ha encontrado que una ventaja particular del procedimiento de acuerdo con la invención es el nivel bajo de formación de dímero cuando se usa acetato de isopropilo en calidad de disolvente.

25 Los experimentos A2 y A3 demuestran que en comparación con el experimento A1, cuando se usa acetato de isopropilo en calidad de disolvente, incluso un tiempo extremadamente largo para agitar de 60 horas (experimento A1) no tiene un efecto significativo en la formación no deseada de dímero.

30 Constituye una excepción el experimento A4 con un valor de 0,67. Sin embargo, el valor de 0,67 es todavía mucho más bajo que los valores correspondientes en el caso de usar tolueno y clorobenceno en calidad de disolventes. Los valores correspondientes en el caso de usar tolueno y clorobenceno se encuentran en el intervalo de 1,85 a 9,65. La formación de dímero es notablemente alta cuando se usa clorobenceno en calidad de disolvente y se sigue agitando por varias horas (véanse experimentos C1 y C2).

35 En resumen, puede enunciarse en relación con la Tabla 1 que en el caso de uso comparativo de uno de los disolventes de la invención, más precisamente en el caso de uso de acetato de iso-propilo en comparación con tolueno y clorobenceno, la mejora en el rendimiento es inesperadamente alta y al mismo tiempo la formación de dímero es sorprendentemente baja.

De esta manera, el uso de acetato de iso-propilo es ventajoso de dos maneras y permite un procedimiento robusto que es particularmente adecuado y ventajoso para uso industrial por razones económicas como también por el potencial para ahorrar diversos recursos.

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

45 Las clases preferidas de disolvente apróticos polares son cetonas de cadena abierta, cetonas cíclicas, ésteres, amidas, nitrilos o éteres, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido y las moléculas del disolvente particular no están sustituidas o están sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

- flúor, cloro, bromo, yodo, y
- alquilo (C₁-C₄).

50 Preferentemente, la reacción de los reactantes de la fórmula (III) y la fórmula (IV) se efectúa en una mezcla de disolventes apróticos polares que tienen, cada uno, un peso molecular por debajo de 200 y la mezcla comprende al menos dos o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en ciclohexanona, metil-isobutil-cetona, diisobutil-cetona, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, acetato de iso-propilo, acetato de isobutilo, propionato de etilo, butirato de etilo, propionato de propilo, propionato de iso-propilo, dialquilacetamida, cicloalquilacetamida, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, valerionitrilo, éter metil terc-butílico, tetrahidrofurano y metiltetrahidrofurano.

Más preferentemente, la reacción de los reactantes de la fórmula (III) y la fórmula (IV) se efectúa exclusivamente en un disolvente específico y el disolvente se selecciona del grupo que consiste en ciclohexanona, metil-isobutil-cetona, diisobutil-cetona, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, acetato de iso-propilo, acetato de isobutilo, propionato de etilo, butirato de etilo, propionato de propilo, propionato de iso-propilo, dialquilacetamida, cicloalquilacetamida, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, valeronitrilo, éter metil terc-butílico, tetrahidrofurano y metiltetrahidrofurano. Más preferentemente, los dos disolventes son acetato de iso-propilo y acetato de isobutilo.

Igualmente es posible que la reacción de los reactantes de la fórmula (III) y la fórmula (IV) no se efectúe solamente en un disolvente aprótico polar específico sino en una mezcla de diversos disolventes. En este caso, la composición del disolvente comprende al menos dos disolventes, cada uno seleccionado del grupo que consiste en ciclohexanona, metil-isobutil-cetona, diisobutil-cetona, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, acetato de iso-propilo, acetato de isobutilo, propionato de etilo, butirato de etilo, propionato de propilo, propionato de iso-propilo, dialquilacetamida, cicloalquilacetamida, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, valeronitrilo, éter metil terc-butílico, tetrahidrofurano y metiltetrahidrofurano.

De manera muy particularmente preferible, la reacción de los reactantes de la fórmula (III) y la fórmula (IV) se efectúa en un disolvente seleccionado del grupo de los ésteres carboxílicos o en una composición de disolvente que comprende al menos dos disolventes seleccionados del grupo de los ésteres carboxílicos.

Otra ventaja significativa del uso de ésteres carboxílicos como disolvente es que su recuperación es menos compleja que la recuperación de un disolvente aromático, por ejemplo la recuperación de clorobenceno o tolueno. En interés de la sostenibilidad, la recuperación mejorada de disolvente reduce ostensiblemente las cantidades de residuos totales.

Sin embargo, la ventaja más importante es que la formación de dímeros se impide cuando la reacción se realiza en un éster carboxílico o una mezcla de ésteres carboxílicos en calidad de disolvente.

La más preferida es la reacción de los reactantes de la fórmula (III) y la fórmula (IV) en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en acetato de iso-propilo, acetato de isobutilo y propionato de etilo o en una composición de disolventes que comprende al menos dos disolventes seleccionados del grupo que consiste en acetato de iso-propilo, acetato de isobutilo y propionato de etilo.

Si la reacción se efectúa solamente en un disolvente, el acetato de iso-propilo es el disolvente de mejor aptitud. En caso de usar acetato de iso-propilo como disolvente, el compuesto de la fórmula (II) puede prepararse con un rendimiento particularmente bueno y buena calidad mediante reacción de los reactantes de la fórmula (III) y la fórmula (IV).

Como una ventaja adicional del acetato de iso-propilo, también se encontrado que cuando se usa acetato de iso-propilo como disolvente la recuperación del agente de cloración usado en exceso en la reacción es particularmente eficiente. Esto es en interés del medio ambiente y también es importante por razones de costes.

Agentes de cloración que pueden usarse en conexión con el procedimiento de acuerdo con la invención son teóricamente agentes de cloración cualesquiera que se conocen por ser adecuados por parte de aquellos expertos en la materia, y también es concebible que se use una mezcla que consiste en una pluralidad de diferentes agentes de cloración.

Agentes de cloración preferidos se seleccionan del grupo de los agentes de cloración a base de azufre y de fósforo. Estos incluyen cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo o pentacloruro de fósforo; o agentes de cloración a base de carbono tales como cloruro de oxalilo o fosgeno. Estos últimos pueden usarse para conversión de un ácido carboxílico a un cloruro de ácido correspondiente.

Agentes de cloración particularmente preferidos son Cl_2 , SO_2Cl_2 , SOCl_2 (cloruro de tionilo), N-clorosuccinimida, y el agente de cloración más preferido es cloruro de tionilo. También es concebible el uso de una mezcla que consiste en al menos dos de los agentes de cloración antes mencionados.

Otros agentes de cloración que pueden usarse, en cada caso como alternativa o en combinación, son tetracloruro de silicio, triclorometilsilano, diclorometilsilano, triclorofenilsilano, tricloruro de aluminio, tricloruro de boro, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, dicloruro de zinc o tricloruro de bismuto, o una mezcla de los mismos. También es posible usar mezclas de halosilanos y tricloruro de aluminio o dicloruro de zinc, por ejemplo mezclas de tetracloruro de silicio y tricloruro de aluminio, en cuyo caso el tricloruro de aluminio o el dicloruro de zinc sirven como catalizador y se usan en cantidades del 1% al 3% en peso, con base en tetracloruro de silicio.

En la puesta en marcha del procedimiento de acuerdo con la invención, se usan entre 2,5 y 3,0 equivalentes de átomos de cloro intercambiables en un agente de cloración o mezcla de agentes de cloración por equivalente de la fórmula (III) o (IV). Se da preferencia a usar 2,5 equivalentes de cloruro de tionilo.

Los compuestos de las fórmulas (III) y (IV) se usan en cantidades equimolares.

De manera ventajosa, no se requiere el uso de un catalizador en la reacción de acuerdo con la invención.

- 5 En la puesta en marcha del procedimiento de acuerdo con la invención, las temperaturas de reacción pueden variar dentro de los intervalos estipulados más adelante. En general, las temperaturas empleadas se encuentran 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 preferencia particular a temperaturas en el intervalo de 80°C a 90°C.

El procedimiento de acuerdo con la invención se realiza generalmente a presión normal. Sin embargo, también es posible un trabajo a presión elevada o reducida. El intervalo preferido de presión para la realización de la reacción de acuerdo con la invención se encuentra entre 0,1 bar y 10 bar.

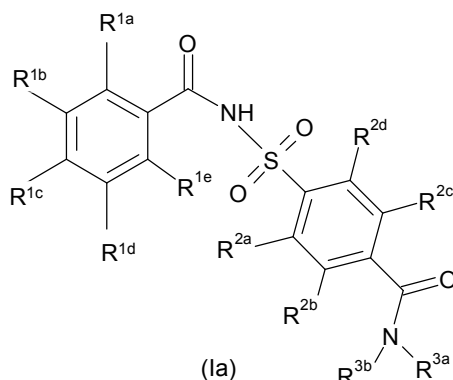
EJEMPLO DE SÍNTESIS

- 10 Preparación de cipsulfamida que proviene de cloruro de 4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]sulfonyl]benzoil]o
- 1,8 l/eq. de agua y 0,10 eq. (equivalentes) de ciclopropilamina se cargan inicialmente a aproximadamente 20°C. (Inicialmente se carga un máximo de 0,10 eq. de ciclopropilamina (CPA), es decir $\leq 0,10$ eq. de ciclopropilamina. La CPA inicialmente cargada puede originarse opcionalmente de la recuperación de la tanda anterior).
- 15 Cloruro de 4-[[[(metoxibenzoil)amino]sulfonyl]benzoil]o (cloruro de amida) se adiciona en porciones (24 porciones) a 20°C-35°C por un período de 4 h (4 horas). En paralelo, se dosifican 1,1 eq. de CPA de una manera tal que el pH se mantiene en 9,0-9,6. Después de aproximadamente el 20% de la cantidad de cloruro de amida, la cantidad de CPA ha sido dosificada completamente.
- Después, adicionalmente en paralelo, se dosifican 2 eq. de NaOH al 32% de tal manera que el pH se mantiene en 9,2-9,8. Después de adicionar aproximadamente 2/3 de la cantidad de cloruro de amida, el producto se precipita.
- 20 Al completar la adición de cloruro de amida y NaOH, la suspensión se calienta a 80°C dentro de 1 h (esto da una solución turbia).
- Luego se destila el exceso de CPA a 80°C y 400-300 mbar (la mezcla de CPA/agua puede reusarse nuevamente).
- Para la precipitación del producto (para mejorar la capacidad de bombeo del producto) se adiciona agua y la mezcla se acidifica a pH 5,8-6,2 a 80°C con aproximadamente 1 eq. de ácido clorhídrico al 10% dentro de 3 h.
- 25 La suspensión se agita a 80 °C y aproximadamente un pH de 6 durante 30 minutos y luego se enfría a de 20 °C a 30°C. En el transcurso de esto, se reajusta el pH a aproximadamente pH 6 con ácido clorhídrico al 10%. La suspensión se filtra a través de un filtro de succión. La torta del filtro se lava con agua y se prensa en seco. El sólido se seca a 45 °C y a menos de 50 mbar. El rendimiento es del 98,7% de la teoría (contenido: 98,8% (HPLC comparado con un patrón)).

30

REIVINDICACIONES

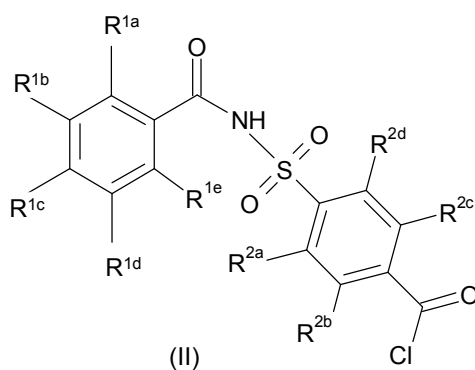
1. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (Ia)



en la que

- 5 R^{1a} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} se seleccionan cada caso independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₇), S(O)_q-alquilo (C₁-C₆) con q = 0, 1 o 2, alquil(C₁-C₆)carbonilo, -CO-arilo, ciano y nitro o en donde dos restos R^{1a} a R^{1e} adyacentes en cada caso forman un resto -O-CH₂CH₂-, y
- 10 R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y los siguientes restos alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₇), -(CH₂)_p-heterociclilo, en donde cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), ciano y nitro, y
- 15 R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y los siguientes restos alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquenoxi (C₂-C₆), -(CH₂)_p-heterociclilo, en donde cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi (C₁-C₄) y alquiltio (C₁-C₄), o
- R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de nitrógeno conector forman un anillo de 3 a 8 miembros, saturado o insaturado,

haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



- 20 con una amina de la fórmula R^{3a}R^{3b}NH en la que los restos R^{3a} y R^{3b} son tal como se han definido antes, en solución acuosa, en donde el pH se regula
- cargando inicialmente una porción de la amina de la fórmula R^{3a}R^{3b}NH en agua al inicio de la reacción, y
 - añadiendo la cantidad restante de la amina de la fórmula R^{3a}R^{3b}NH a la mezcla de reacción durante el transcurso de la reacción en una o varias etapas.
- 25 2. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R^{1a} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, y alcoxi (C₁-C₆),
- 30 3. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en restos alcoxi (C₁-C₄) no sustituidos y R^{1b} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} son en cada caso hidrógeno.

4. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** R^{1a} representa metoxi (-O-CH₃), y R^{1b} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} representan cada uno de ellos hidrógeno.
5. Procedimiento para la preparación de una N-[4-(ciclopropilcarbamoil)fenilsulfonil]-2-metoxibenzamida de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque**, en la fórmula (II),
- R^{1a} representa metoxi (-O-CH₃) y R^{1b} a R^{1e} y R^{2a} a R^{2d} representan cada uno de ellos hidrógeno y, en donde en
 - amina de la fórmula $R^{3a}R^{3b}NH$, el resto R^{3a} representa ciclopropilo y R^{3b} representa hidrógeno.
6. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (Ia) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** al comienzo de la reacción se carga inicialmente en agua la cantidad de amina de la fórmula $R^{3a}R^{3b}NH$ que se requiere para producir el ajuste del pH de la carga inicial de reacción a un máximo de 11,5 ($pH \leq 11,5$).
7. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** la adición de la cantidad de amina de la fórmula $R^{3a}R^{3b}NH$ que no se carga inicialmente al inicio de la reacción se efectúa en varias etapas, de modo que el pH durante la adición se encuentra en el intervalo de 7 a 10,5 ($pH = 7-10,5$).
8. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado porque** la adición de la cantidad de amina de la fórmula $R^{3a}R^{3b}NH$ que no se carga inicialmente al inicio de la reacción se efectúa en varias etapas, de modo que el pH durante la adición se encuentra en el intervalo de 9 a 10,5 ($pH = 9 a 10,5$).
9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (Ia) de acuerdo con las reivindicaciones 6, 7 u 8, **caracterizado porque** se añade una base seleccionada del grupo que consiste en NaOH, KOH, Ca(OH)₂ y del grupo de las aminas terciarias a la mezcla de reacción con el fin de impedir que el pH descienda por debajo de 8.
10. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado porque** la adición de la base NaOH mantiene el pH en el intervalo de 9 a 10 ($pH = 9 a 10$).