



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 334 119**

51 Int. Cl.:
C07D 209/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02808153 .7**

96 Fecha de presentación : **20.11.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1599446**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.11.2005**

54 Título: **Procedimiento mejorado para la fabricación de gabalactama.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.03.2010

73 Titular/es: **Hikal Ltd.**
6, Nawab Building, 327,
Dr. D N Road Fort
400001 Mumbai, IN
Nagarajan Kuppuswamy,
Sivaramakrishnan Hariharan y
Arulselvan Mariadas

72 Inventor/es: **Kuppuswamy, Nagarajan;**
Hariharan, Sivaramakrishnan y
Mariadas, Arulselvan

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

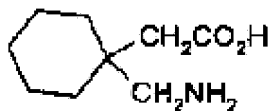
Procedimiento mejorado para la fabricación de gabalactama.

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la fabricación de gabalactama. La gabalactama es químicamente conocida como 2-azaspiro(4,5)decano-3-ona. La gabalactama tiene la fórmula estructural 1 que se indica a continuación.



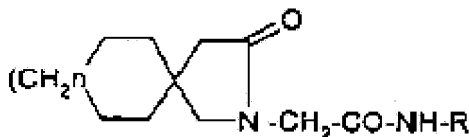
1

La gabalactama es útil como material de partida para el bien conocido antiepiléptico y analgésico, ácido 1-amino-metilciclohexano-1-acético, conocido comúnmente como gabapentín que tiene la fórmula estructural 2.



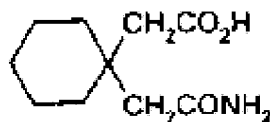
2.

También es un material de partida para algunos de los compuestos con fórmula estructural 3



3

en la que (R) es un átomo de hidrógeno o un radical alifático de cadena corta saturado o insaturado y (n) es 0, 1 o 2, tal como se indica en el documento USA 4228179, con actividad antiepiléptica. La gabalactama de fórmula 1 fue sintetizada por primera vez por Sircar en el laboratorio en 1928 (J. Ind. Chem. Soc., 1928, 5, 549; Chem. Abstracts, 1929, 23, 818). De manera específica, Sircar llevó a cabo una reacción de Hofmann sobre la monoamida del ácido ciclohexano-1,1-diacético de la fórmula 4



4

con hipobromito sódico alcalino a 55 grados C durante 2 horas. La solución de reacción fue acidificada con HCl y evaporada hasta estado seco. El residuo fue lavado con éter para eliminar ácidos orgánicos libres y, a continuación, extraído con acetona. El extracto de acetona fue evaporado hasta estado seco. El residuo fue neutralizado con un álcali y extraído en éter. Se indicó que la evaporación de este extracto había proporcionado gabalactama con un rendimiento de 46%.

ES 2 334 119 T3

El procedimiento publicado por Sircar (1928) si bien no es peligroso, tiene como resultado un rendimiento de 46% de gabalactama solamente. El procedimiento no es útil para la fabricación comercial de gabalactama a causa del número de etapas involucradas y del bajo rendimiento en gabalactama, haciendo el proceso caro y poco viable para la producción comercial de gabapentín para el que la gabalactama es el penúltimo y crucial intermediario.

No obstante, algunos procedimientos comerciales de preparación han aparecido más tarde (patentes USA nº 4152326 & nº 5091567 equivalentes a solicitud internacional PCT 9914184A & patente USA nº 5068413) que se explican a continuación.

La patente USA nº 4152326 da a conocer el tratamiento de la imida del ácido N-benceno sulfonilo-1,1-ciclohexano diacético con una solución alcohólica de etilato sódico que proporciona gabalactama.

La patente USA nº 5091567 (y la solicitud de patente internacional PCT 9914184A) da a conocer que la gabalactama puede ser fabricada a partir de ciclohexanona en 3 etapas:

1. Adición del reactivo de Wittig procedente de trietilfosfona acetato a ciclohexanona para proporcionar acetato de etil ciclohexilideno.

2. Adición de nitrometano al etil ciclohexilideno obtenido para formar acetato de etil 1-nitrometilciclohexano y

3. Reducción catalítica del derivado de nitrometilo.

La patente USA 5068413 da a conocer que la gabalactama puede ser obtenida a partir de ciclohexanona en 4 etapas, tal como se indica a continuación:

1. Conversión de la ciclohexanona en dietil ciclohexilideno malonato.

2. Adición de cianuro para formar dietil 1-cianociclohexil malonato.

3. Hidrólisis de dietil 1-cianociclohexil malonato a ácido 1-cianociclohexil malónico y

4. Hidrogenación catalítica del ácido 1-cianociclohexil malónico a temperatura elevada, resultando en una lactamización decarboxilativa.

De este modo, en los procesos descritos en la patente USA 5091567 y solicitud de patente internacional PCT 9914184A, se utilizaron nitrometano que es peligroso y reactivos de Wittig que son costosos. En la tercera etapa se utiliza hidrógeno gaseoso que es explosivo e inflamable y un catalizador pirofórico, tal como 10% Pd-C.

En la patente USA 5068413, existen las desventajas de manipular un cianuro sódico altamente tóxico en la segunda etapa y la utilización de rodio o níquel de Raney pirofórico que son caros como catalizador en la etapa final.

La patente USA 4152326 adolece del defecto de que se necesita manipular cloruro de benceno sulfonilo corrosivo y etóxido sódico, que son reactivos inflamables y tóxicos.

La patente USA 4024175 da a conocer la formación de gabalactama como subproducto en la reestructuración de Curtius de monometilciclohexano-1,1-diacetato. De este modo, el monometil ester es convertido en anhídrido mixto con etilclorofomato y trietil amina, que se expone a continuación a la azida sódica. La azida resultante es recogida en tolueno y sometida a descomposición térmica y la solución es evaporada. El acetato de metil 1-isocianato-1-ciclohexano residual es calentado con ácido clorhídrico al 20% y el extracto hidrolizado con cloroformo para eliminar la gabalactama como subproducto, mientras que el clorhidrato de gabapentín permanece en la solución acuosa.

Una reestructuración similar de Curtius del monometil ester del ácido cicloheptano-1,1-diacético proporciona el ácido 1-aminometil-1,1-cicloheptano. La formación de su lactama no ha sido observada.

Además, se ha descrito la reestructuración de Hofmann de la monoamida del ácido ciclopentano-1,1-diacético con hipobromito sódico. La reacción conduce al ácido 1-aminometilciclopentano-1-acético. La formación de la lactama correspondiente en la reacción no ha sido observada. El mismo ácido es asimismo obtenido por la reestructuración de Lossen del monohidroxamato diácido, sin que se forme lactama en la reacción.

Muy recientemente se ha dado a conocer un procedimiento para la fabricación de gabapentín en la patente india 186285. En el ejemplo 1 de dicha patente, para la preparación de clorhidrato del ácido 1 (amino metil) ciclohexano acético en crudo (conocido comúnmente como clorhidrato de gabapentín), se ha hecho referencia a la preparación de 2-aza espiro (4,5) decano-3 ona (conocido comúnmente como gabalactama) utilizando las condiciones estándar de la reacción de Hofmann empezando por la amida de la fórmula 4. Cuando los inventores siguieron dicho procedimiento

ES 2 334 119 T3

para la preparación de 2-aza espiro (4,5) decano-3 ona (conocido habitualmente como gabalactama), el proceso dio resultados muy insatisfactorios, tal como se explica más adelante.

Los inventores llevaron a cabo la reacción de Hofmann sobre la amida de fórmula 4 utilizando bromo y variando las concentraciones de la solución de hidróxido sódico. Al final de la reacción, la solución fue acidificada con HCl. La solución ácida fue extraída con cloruro de metileno y la capa de cloruro de metileno fue evaporada hasta estado seco. El residuo, que se ha indicado que es gabalactama en el ejemplo 1 de dicha patente, era realmente una goma densa que muestra la presencia de gabalactama por métodos analíticos tales como HPLC. Este producto no solidifica incluso con sembrado con gabalactama estándar, que es un sólido muy cristalino, con punto de fusión en 88-92 grados C. El material gomoso se observó también que era fuertemente ácido y en la neutralización con un álcali, se liberó gabalactama de forma sólida. Se apreció, por lo tanto, que el producto extraído de la solución acidificada de la reacción de Hofmann podía ser el clorhidrato de gabalactama y no gabalactama propiamente, tal como se ha indicado en el ejemplo 1 de dicha patente. El producto gomoso fue sometido a HPLC. Si bien se encontró gabalactama como componente principal, otras impurezas se encontraban presentes, una de ellas más polar con un RRT (Tiempo de Retención Relativo) en medida significativa. Fue determinada la pureza de área en % en tres experimentos y en uno (a saber en el ejemplo nº 1) se determinó también el contenido de gabalactama (% peso). Los resultados se indican a continuación:

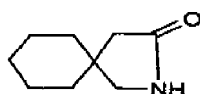
Nº	Amida de fórmula 4 en gramos	Peso (gramos) y concentración (% peso/peso) de solución de NaOH	Bromo en ml	Producción de producto gomoso	Pureza como área de gabalactama %
1.	100	215 40	26	49	85*
2.	200	430 50	52	73	72
3.	100	215 73	26	70	85

* Contenido de gabalactama 42 gramos.

Los resultados de los experimentos anteriores indican muy claramente que en las condiciones descritas en la patente india 182285 el rendimiento y la pureza de 2-aza espiro (4,5) decano-3 ona (conocida habitualmente como gabalactama) que se obtuvo no es mejor que el de los experimentos iniciales descritos por Sarcar en 1928. Además, el experimento no indica nada sobre el rendimiento y la pureza de la 2-aza espiro (4,5) decano-3 ona. Por lo tanto, dicha patente india no cumple con la necesidad de un proceso para sintetizar el importante y crucial intermedio gabalactama en rendimientos elevados (más del 70%) y con elevada pureza (más del 95%), que son condiciones esenciales para su fabricación comercial de manera que el proceso pueda ser utilizado directamente para la fabricación de gabapentín.

Después de investigaciones más detalladas, los inventores observaron, de manera sorprendente que la solución altamente alcalina (pH 11-13) de la reacción de Hofmann ya contenía gabalactama libre de la fórmula 1 que podía ser convenientemente extraída en disolventes de hidrocarburo no polares tales como tolueno, dicloruro de etileno, dicloruro de metileno y hexano. El lavado acuoso de la capa orgánica seguido de evaporación dio una recogida importante (más del 55%) de gabalactama. La capa alcalina fue calentada nuevamente y sometida a disolventes orgánicos para proporcionar una cantidad mayor de la lactama ofreciendo un rendimiento total de más del 70% teórico. Dado que la lactama fue extraída a partir de una solución altamente alcalina, las impurezas ácidas, que son contaminantes significativas en la manipulación ácida que se ha dado a conocer anteriormente de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1 de la patente india mencionada, se evitan, consiguiendo la ventaja adicional de pureza más elevada (superior al 95% por HPLC).

De acuerdo con lo anterior, la presente invención da a conocer un procedimiento mejorado para la preparación de gabalactama de fórmula 1

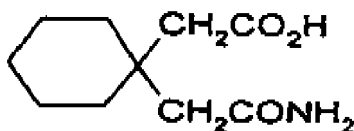


1

Que comprende

(i) Preparación de una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo en una concentración comprendida entre 10 y 20% en peso, añadiendo bromo a la solución resultante para conseguir la solución de hipobromito de metal alcalino o alcalinotérreo apropiada que tiene una concentración comprendida entre 5 y 10% en peso,

(ii) Añadir una parte en peso de una amida de la fórmula 4



4

a 7,5-9,5 partes en peso, de la solución del hipobromito de metal alcalino/alcalinotérreo obtenida en la etapa (1) durante un periodo de 1-4 horas, a una temperatura de -10 a +10 grados C,

(iii) Mantener la mezcla resultante para descanso en una temperatura de -10 a +10 grados C durante un periodo de 0,5 a 2 horas,

(iv) Calentar la mezcla gradualmente a una temperatura de 80 a 100 grados C durante un periodo de 3 a 8 horas, y preferentemente 5-8 horas,

(v) Enfriar la mezcla de reacción a una temperatura de 30 a 50 grados C,

(vi) Extraer la mezcla utilizando un disolvente no polar o una mezcla de los mismos,

(vii) Someter la capa acuosa lavada de la capa orgánica resultante a las etapas (4) y (5) definidas anteriormente,

(viii) Combinar las capas orgánicas obtenidas en las etapas (5) y (6) conjuntamente,

(ix) Lavar las capas orgánicas combinadas resultantes con agua a una temperatura de 30-35 grados C y

(x) Destilar el disolvente orgánico a una temperatura de 60-110 grados C a presión reducida.

En una realización preferente de la presente invención, las diferentes etapas del procedimiento pueden ser llevadas a cabo del modo siguiente.

En la etapa (i), preferentemente se puede utilizar un hidróxido de metal alcalino, más preferentemente se puede usar hidróxido sódico. La concentración de la solución puede variar preferentemente entre 10 y 15%, más preferentemente 12,5%. La concentración del hipobromito puede ser preferentemente de 5 a 8% y más preferentemente en 7% en peso.

En la etapa (ii) se añade una parte de una amida de la fórmula 4 preferentemente a 8-9 partes, más preferentemente 8,5-9 partes de la solución de hipobromito sódico. La adición puede ser efectuada preferentemente durante el periodo de 1-3 horas, más preferentemente 1-2 horas. La temperatura durante la adición puede ser mantenida preferentemente entre -5 y +5 grados C, más preferentemente entre -5 y 0 grados C, y descansando la mezcla de reacción en una temperatura entre -5 y -0 grados C, preferentemente durante un periodo comprendido entre 0,5 y 1,5 horas y más preferentemente 1 hora.

En la etapa (iv) el calentamiento es efectuado preferentemente a 80-90 grados C, más preferentemente 80-85 grados C. El calentamiento se lleva a cabo preferentemente durante un periodo de 4-6 horas, más preferentemente 4 horas.

En la etapa (v) el enfriamiento es llevado a cabo a una temperatura preferentemente entre 35 y 45 grados C, más preferentemente a 40 grados C.

En la etapa (vi) la extracción es realizada utilizando preferentemente un disolvente no polar alifático o aromático tal como dicloruro de etileno, dicloruro de metileno, hexano y tolueno, y más preferentemente un disolvente no polar aromático tal como tolueno.

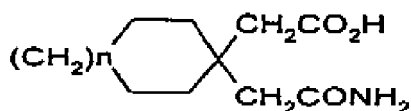
En la etapa (vii) la capa acuosa extraída del disolvente orgánico es calentada nuevamente a una temperatura de 80-100 grados C durante un periodo de 3-8 horas, mantenidos durante 5-8 horas, enfriada y reextraída con tolueno.

ES 2 334 119 T3

En la realización de la invención las capas orgánicas combinadas son tratadas con carbón activo para eliminar las materias colorantes presentes en las mismas.

En la etapa (x) la destilación del disolvente orgánico se lleva a cabo preferentemente entre 60 y 90 grados C y más preferentemente entre 60 y 65 grados C a presión reducida.

Quedará evidente de la descripción anterior que el procedimiento de la presente invención puede ser ventajosamente utilizado para la conversión de amidas de la fórmula general 5.



5

En la que "n" representa un valor de 0,2 a lactamas de la fórmula general 6



6

En la que "n" es un entero de valor 0-2.

Por lo tanto, el procedimiento de la presente invención resulta muy útil para la preparación de gabalactama comercialmente en la vista del hecho de que el proceso proporciona directamente altos rendimientos de gabalactama muy pura (más del 95%) con rendimientos superiores al 70% del teórico.

Este proceso, si bien evita la utilización de reactivos tóxicos, tales como cianuros, catalizadores pirofóricos, etóxido sódico y procesos de evaporación de agua que requieren mucha energía, proporciona la gabalactama en un proceso de elaboración simple utilizando materiales de bajos costes, tales como bromo e hidróxido sódico. Tal como se ha explicado anteriormente, el proceso de la presente invención proporciona gabalactama con una pureza superior al 95%.

Los detalles de la invención se indican en los ejemplos que se adjuntan a continuación, que tienen el objetivo de ilustrar la invención solamente y, por lo tanto, no pueden ser considerados como limitativos del alcance de la misma.

Ejemplo 1

Se añade bromo (0,824 kg, 5,15 moles) a una solución de hidróxido sódico (1 kg) en agua (7 l) a una temperatura de -5 a 0 grados C a lo largo de 45-90 min y la solución es agitada durante otros 30 minutos a la misma temperatura. Se añaden a la solución indicada ciclohexano-1, monoamida de ácido 1-diacético de la fórmula 4 (1 kg, 5,02 moles) en porciones a lo largo de un periodo de 3 horas a una temperatura de -5 a 0 grados C y la mezcla es agitada a la misma temperatura durante 1 hora. La masa de reacción es calentada a 80-85 grados C lentamente durante un periodo de 4 horas y es agitado durante otras 6 horas a la misma temperatura. A continuación, es extraída con tolueno después de enfriar la mezcla de reacción a 40 grados C dos veces. La capa acuosa es calentada nuevamente a 80-85 grados C, se deja en reposo durante 6 horas a la misma temperatura, se enfría a 40 grados C y se extrae con tolueno dos veces. Las capas de tolueno se combinan, se tratan con carbón activado y se filtran. El filtrado es lavado con agua dos veces y evaporado a una temperatura de 60-65 grados C en vacío facilitando cristales de color blanco de gabalactama de la fórmula 1 (0,62 kg, 80,7%), p.f. 88-90 grados C; pureza (% área por HPLC mayor que 99).

Ejemplo 2

Se añade bromo 42 g (0,257 moles) a una solución de hidróxido potásico (80 g/80% pureza) en agua (350 ml) a una temperatura de -5 a 0 grados C durante 60 min y la solución es agitada durante otros 30 minutos a la misma temperatura. Se añaden a la solución indicada ciclohexano-1, monoamida de ácido 1-diacético de la fórmula 4 50 g

ES 2 334 119 T3

(0,251 moles) en porciones a lo largo de un periodo de 2 horas a una temperatura de -10 a 0 grados C y la mezcla es agitada a la misma temperatura durante 2 horas. La masa de reacción es calentada a 90-98 grados C lentamente durante un periodo de 4 horas y es agitado durante otras 5 horas a la misma temperatura. A continuación, es extraída con dicloruro de etileno dos veces, después de enfriar la mezcla de reacción a 30 grados C. La capa acuosa es calentada nuevamente a 90-98 grados C y es extraída con dicloruro de etileno después de enfriar la mezcla de reacción a 30 grados C dos veces. Las capas de dicloruro de etileno se combinan, se tratan con carbón activado y se filtran. El filtrado es lavado con agua y evaporado a presión reducida facilitando cristales de color blanco-marrón de gabalactama de la fórmula 1 (28 g, 72,8%), p.f. 88-90 grados C; pureza (% área por HPLC 98).

Ejemplo 3

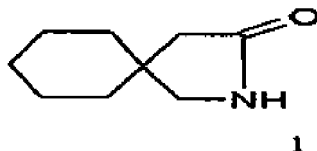
Se añade bromo 45 g (0,257 moles) a una solución de hidróxido sódico (45 g) en agua (350 ml) a una temperatura de -10 a 0 grados C durante un periodo de 45-90 min y la solución es agitada adicionalmente 30 minutos a la misma temperatura. Se añade a la solución indicada monoamida de ácido ciclohexano-1,1-diacético de fórmula 4 (50 g, 0,251 moles) en porciones a lo largo de un periodo de 1 hora a una temperatura de -5 a 0 grados C y la mezcla es agitada a la misma temperatura durante 1 hora. La masa de reacción es calentada a 80-90 grados C lentamente durante un periodo de 6 horas y es agitado durante otras 8 horas a la misma temperatura. A continuación, es extraída con dicloruro de metileno dos veces, después de enfriar la mezcla de reacción a 30 grados C. La capa acuosa es calentada nuevamente a 80-90 grados C y es extraída con dicloruro de metileno después de enfriar la mezcla de reacción a 30 grados C dos veces. Las capas de dicloruro de metileno son combinadas, se tratan con carbón activado y se filtran. El filtrado es lavado con agua y evaporado a presión reducida facilitando cristales de color blanco de gabalactama de la fórmula 1 (28 g, 72,8%), p.f. 88-90 grados C; pureza (% área por HPLC 99).

Ejemplo 4

Se añade bromo 50 g (0,285 moles) a una solución de hidróxido sódico (55 g) en agua (300 ml) a una temperatura de -10 a 0 grados C durante un periodo de 45-90 min y la solución es agitada adicionalmente 30 minutos a la misma temperatura. Se añaden a la solución indicada ciclohexano-1, monoamida de ácido 1-diacético de fórmula 4 (50 g, 0,251 moles) en porciones a lo largo de un periodo de 1,5 horas a una temperatura de -10 a 0 grados C y la mezcla es agitada a la misma temperatura durante 1 hora. La masa de reacción es calentada a 85-95 grados C lentamente durante un periodo de 5 horas y es agitado durante otras 7 horas a la misma temperatura. A continuación, es extraída con tolueno dos veces, después de enfriar la mezcla de reacción a 50 grados C. La capa acuosa es calentada nuevamente a 85-95 grados C y es extraída con tolueno después de enfriar la mezcla de reacción a 50 grados C dos veces. Las capas de tolueno son combinadas, se tratan con carbón activado y se filtran. El filtrado es lavado con agua y evaporado a presión reducida facilitando cristales de color blanco de gabalactama de la fórmula 1 (29,5 g, 76,7%), p.f. 88-90 grados C; pureza (% área por HPLC 98).

REIVINDICACIONES

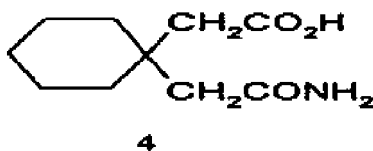
1. Procedimiento para la fabricación de gabalactama de fórmula 1.



que comprende

(i) Preparar una solución acuosa de un hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo con una concentración comprendida entre 10 y 20% en peso, añadiendo bromo a la solución resultante para conseguir la solución apropiada de hipobromito de un metal alcalino o alcalinotérreo con una concentración comprendida entre 5 y 10% en peso,

(ii) Añadir 1 parte en peso de una amida de fórmula 4



a 7,5-9,5 partes en peso de la solución del hipobromito de metal alcalino/alcalinotérreo obtenido en la etapa (1) durante un periodo de 1 a 4 horas, a una temperatura comprendida entre -10 y +10 grados C,

(iii) Mantener la mezcla resultante en reposo a una temperatura comprendida entre -10 y +10 grados C durante un periodo de tiempo entre 0,5 y 2 horas,

(iv) Calentar la mezcla gradualmente a una temperatura comprendida entre 80 y 100 grados C, durante un periodo comprendido entre 3 y 8 horas y con un periodo de reposo de 5-8 horas,

(v) Enfriar la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre 30 y 50 grados C,

(vi) Extraer la mezcla utilizando un disolvente no polar o una mezcla del mismo,

(vii) Someter la capa acuosa lavada de capa orgánica resultante a las etapas (iv) a (v) definidas anteriormente,

(viii) Combinar las capas orgánicas obtenidas en las etapas (vi) y (vii) entre si,

(ix) Lavar las capas orgánicas combinadas resultantes con agua a una temperatura comprendida entre 30 y 35 grados C, y

(x) Destilar el disolvente orgánico a una temperatura comprendida entre 60 y 110 grados C, a presión reducida.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que en la etapa (1) el hidróxido de metal alcalino es hidróxido sódico.

3. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, en el que en la etapa (i) la concentración de la solución de metal alcalino/alcalinotérreo se encuentra en un intervalo de 10 a 15%, más preferentemente 12,5%.

4. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 3, en el que en la concentración del hipobromito se encuentra en el intervalo de 5 a 8% y más preferentemente es de 7% en peso.

5. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 4, en el que se añade una parte de una amida de fórmula 4 a 8-9 partes, más preferentemente 8,5-9 partes de la solución de hipobromito sódico.

6. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 5 en el que la adición es realizada durante un periodo comprendido entre 1 y 3 horas, más preferentemente 1-2 horas.

ES 2 334 119 T3

7. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 6, en el que la temperatura utilizada durante la adición se mantiene preferentemente entre -5 a +5 grados C, más preferentemente entre -5 y 0 grados C.

5 8. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 7, en el que el reposo de la mezcla de reacción se efectúa a una temperatura comprendida en el intervalo de -5 a -0 grados C, preferentemente durante un periodo en el intervalo de 0,5 y 1,5 horas y más preferentemente durante 1 hora.

10 9. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 8, en el que en la etapa (iii) el calentamiento es efectuado preferentemente a una temperatura comprendida entre 80 y 90 grados C, más preferentemente entre 80 y 85 grados C.

10 10. Procedimiento, según la reivindicación 9, en el que el calentamiento es efectuado durante un periodo de 4 a 6 horas, más preferentemente de 4 horas.

15 11. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 10, en el que el enfriamiento es efectuado a una temperatura comprendida en el intervalo de 35 a 45 grados C, más preferentemente 40 grados C.

20 12. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 11, en el que la extracción es realizada utilizando un disolvente no polar alifático o aromático tal como dicloruro de etileno, dicloruro de metileno, hexano y tolueno, y más preferentemente un disolvente no polar aromático tal como tolueno.

20 13. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 12, en el que la capa acuosa extraída mediante disolvente orgánico es calentada nuevamente a una temperatura en el intervalo de 80-100 grados C, durante un periodo de 3-8 horas, con reposo de 5-8 horas, siendo enfriado y reextraído con tolueno.

25 14. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 13, en el que las capas orgánicas combinadas son tratadas con carbón activado para eliminar cualquier materia colorante presente en las mismas.

30 15. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 14, en el que la destilación del disolvente orgánico se realiza preferentemente entre 60-90 grados C, y más preferentemente entre 60-65 grados C a presión reducida.