

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 340**

51 Int. Cl.:
C07D 498/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2021 PCT/EP2021/063090**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.11.2021 WO21233884**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2021 E 21726390 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024 EP 4153600**

54 Título: **Procedimiento continuo de fabricación de 7-amino-5-metil-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]piridin-carboxilato de alquilo**

30 Prioridad:
22.05.2020 EP 20176117

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2024

73 Titular/es:
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:
**WERNER, BERND;
ALT, TOBIAS;
BRUSOE, ANDREW;
BUONO, FREDERIC GERARD;
KLUMB, MICHAEL;
STAHL, BJOERN y
TAMPONE, THOMAS**

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 991 340 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 continuo de fabricación de 7-amino-5-metil-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]piridín-carboxilato de alquilo

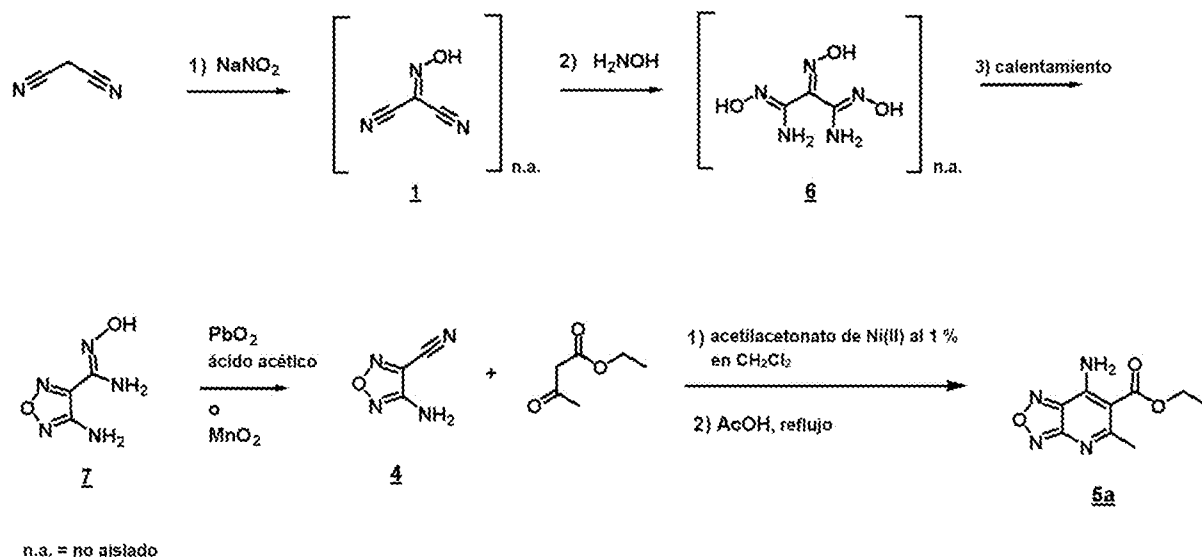
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento a escala técnica para preparar 7-amino-5-metil-[1,2,5]-oxadiazolo[3,4-b]piridín-carboxilato de alquilo 5 utilizando condiciones de reacción de flujo continuo. El 7-amino-5-metil-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]piridín-carboxilato de alquilo 5 es un compuesto intermedio clave para preparar compuestos descritos en los documentos n.º WO 2018/024653, n.º WO 2019/149657, n.º WO 2019/149658 y n.º WO 2019/149659.

Antecedentes de la invención

15 La síntesis del 4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carbonitrilo 4 mediante los intermedios 6 y 7 fue descrita por T. Ichikawa et al. (J. Heterocycl. Chem. 1965, 253).

Esquema 1



20 En 2017, P.F. Pagoria et al. publicaron una modificación de la ruta de Ichikawa, de rendimiento y pureza mejorados (Chem. Heterocycl. Compounds 2017, 53, 760).

La desventaja principal de la síntesis en la literatura de 4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carbonitrilo 4 es que los compuestos intermedios 6 y 7 (así como el compuesto 4) son sustancias altamente energéticas. D.S. Bohle et al. describen que el compuesto 6 «explosa a aproximadamente 130 °C durante los experimentos de CBD, rompiendo la celda de muestra» (J. Org. Chem 2000, 65, 1139). Además, para inducir la ciclización del compuesto 6 en el oxidiazol 7, la mezcla de reacción acuosa debe calentarse bajo reflujo. Ello puede causar problemas de seguridad, particularmente en la ampliación de esta transformación a una escala más grande.

30 Otra importante desventaja de la síntesis en la literatura es la utilización de compuestos cabeza de serie para la desoximación del oxadiazol 7 en el oxadiazol 4. La utilización de compuestos tóxicos de plomo durante la preparación de productos farmacéuticos en todo caso resulta cuestionable. Sin embargo, en la mayoría de descripciones de la literatura, el plomo se utiliza incluso en cantidades estequiométricas o mayores. De esta manera, la carga en peso de compuesto de plomo en relación al sustrato es elevada. En consecuencia, se genera una gran cantidad de residuos tóxicos de plomo.

Como alternativa a los reactivos que contienen plomo, el documento n.º WO 2018/44663 describe la utilización de óxido de manganeso (IV) como un agente de oxidación suave. Sin embargo, debido a la formación de la amida como producto secundario en cantidades significativas, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna. Esta es una grave desventaja a escala técnica, ya que la cromatografía de columna a gran escala es muy laboriosa y costosa. Además, el riesgo que presentan los intermedios altamente energéticos no se superará mediante este enfoque.

A.B. Sheremetev y V.A. Dorokhov et al. mostraron que el acetoacetato de etilo se añade al grupo nitrilo de 4-amino-

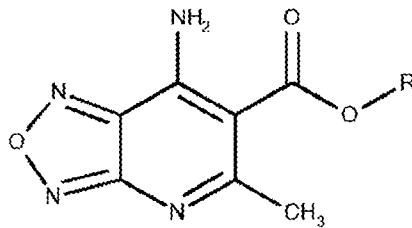
1,2,5-oxadiazol-3-carbonitrilo 4 en la presencia de cantidades catalíticas de acetilacetato de níquel (II) en cloruro de metileno. Mediante la adición de ácido acético y calentamiento, se obtiene 7-amino-5-metil-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]piridín-carboxilato de etilo 5a mediante ciclización intramolecular (Mendelev Communication 1994, 4, 57; Russian Chemical Bulletin, Int. Ed., 2001, 50, 1280).

5

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar 7-amino-5-metil-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]piridín-carboxilato de alquilo 5

10



5.

en el que R es alquilo C₁₋₃,

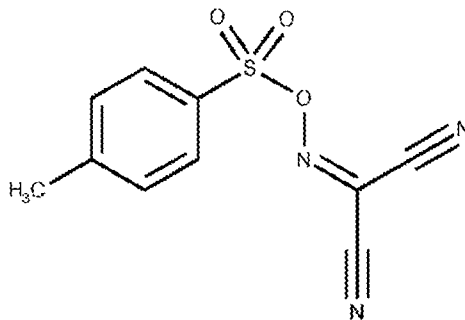
15

mediante la combinación de un sistema integrado de flujo continuo bajo sobrepresión con un reactor por lotes, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

20

(a) hacer reaccionar malonitrilo con nitrito sódico en la presencia de un ácido adecuado, preferentemente en la presencia de ácido acético, en un solvente adecuado;

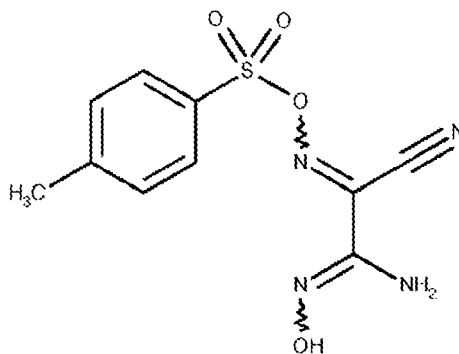
(b) hacer reaccionar la mezcla de reacción obtenida en la etapa (a) con un derivado de ácido toluenosulfónico adecuado, preferentemente con cloruro de p-toluenosulfonilo, para obtener el compuesto 2;



2

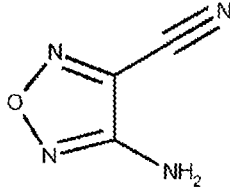
25

(c) hacer reaccionar el compuesto 2 en un solvente adecuado con hidroxilamina o una sal de hidroxilamina adecuada, obteniendo el compuesto 3;



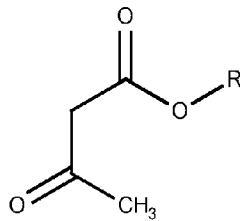
3

(d) ciclizar el compuesto 3 en la presencia de una base bajo calentamiento a aproximadamente 120 °C en un solvente adecuado, obteniendo el oxadiazol 4;



4

5
 (e) eliminar el agua de la mezcla de reacción mediante separación de fases;
 (f) condensar *in situ* el compuesto 4 en la mezcla de reacción obtenida tras la etapa (e) con el beta-ceto-éster apropiado de fórmula



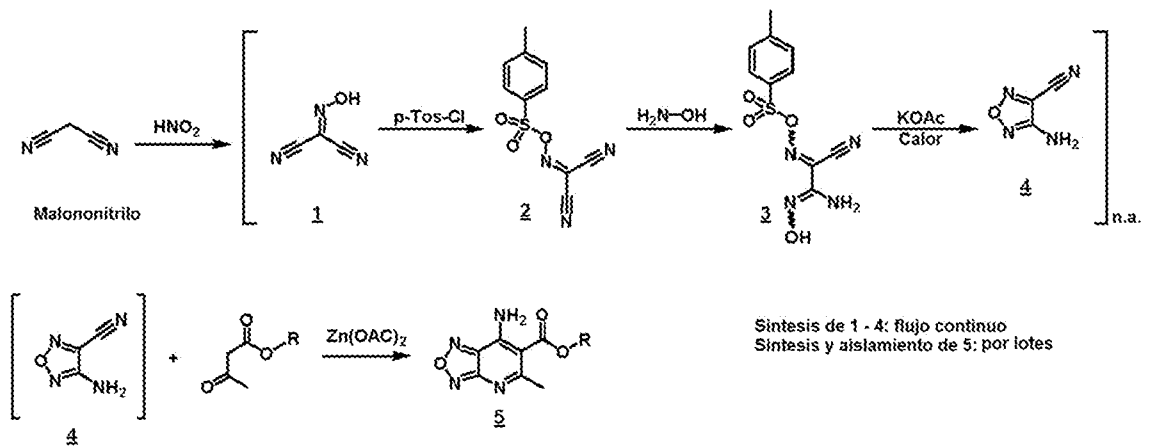
10
 en el que R es alquilo C₁₋₃,
 en un reactor por lotes en la presencia de un ácido de Lewis, tal como acetato de zinc, en un solvente adecuado; y

15
 (g) aislar el compuesto 5 del reactor por lotes.

20
 En el procedimiento anterior, el beta-ceto-éster es un beta-ceto-éster de alquilo C₁₋₃. Preferentemente, se utiliza el beta-ceto-éster de etilo. Correspondientemente, en el Esquema 2, posteriormente, R es alquilo C₁₋₃. Preferentemente, R es etilo.

El procedimiento según la invención es adecuado para su uso a escala industrial.

Esquema 2 (n.a. = no aislado)



25
 El procedimiento de flujo según la presente invención supera las desventajas del procedimiento de la técnica anterior al presentar las características siguientes:

ES 2 991 340 T3

- 1) evita los compuestos intermedios altamente energéticos 6 y 7,
- 2) hace uso de materiales de partida y reactivos económicos y fácilmente accesibles,
- 3) evita el aislamiento de cualquier compuesto intermedio, de modo que requiere el aislamiento del producto final únicamente,
- 5 4) elimina la acumulación de todos los compuestos intermedios excepto el 4,
- 5) evita la destilación de las soluciones que contienen el intermediario 4, altamente energético,
- 6) rinde 7-amino-5-metil-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]piridín-carboxilato de alquilo 5 con alta pureza y elevado rendimiento medio en cada etapa.
- 10 7) reduce la necesidad global de solvente para las cinco etapas en aproximadamente un 60 % en comparación con procedimientos análogos por lotes.

Etapa (a)

15 Entre los ácidos adecuados para la etapa (a) se incluyen ácidos hidrohálicos como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, o ácidos orgánicos como el ácido acético. Preferentemente, se utiliza ácido acético.

Un solvente adecuado para la etapa (a) es el agua.

20 La etapa (a) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura de entre 20 °C y 40 °C durante 15 s a 5 min, preferentemente a una temperatura de aproximadamente 30 °C.

25 Todo el procedimiento de flujo continuo se lleva a cabo preferentemente bajo una sobrepresión de al menos 2 bar. La sobrepresión está causada por la evolución de los gases debido a la reacción química en la etapa (a) y por el sobrecalentamiento de los solventes en la etapa (d) y se mantiene mediante un regulador de contrapresión cerca del final del reactor. Preferentemente, la sobrepresión se sitúa entre 2 y 15 bar, más preferentemente entre 6 y 10 bares.

Etapa (b)

30 Entre los derivados de ácido toluenosulfónico adecuados que resultan útiles como reactivos para la etapa (b) se incluyen anhídrido de ácido p-toluenosulfónico y cloruro de ácido p-toluenosulfónico. Preferentemente se utiliza cloruro de ácido p-toluenosulfónico.

35 Entre los solventes adecuados para la etapa (b) se incluyen solventes a base de éter como 2-metil-tetrahidrofurano (2-MeTHF) y 1,4-dioxano, así como agua, y mezclas de los mismos.

La etapa (b) preferentemente se lleva a cabo a una temperatura de entre 20 °C y 40 °C durante 15 s a 5 min, más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 30 °C.

Etapa (c)

40 Entre los solventes adecuados para la etapa (c) se incluyen éteres como 2-metil-tetrahidrofurano (2-MeTHF) y 1,4-dioxano, así como agua, y mezclas de los mismos.

45 La etapa (c) preferentemente se lleva a cabo a una temperatura de entre 20 °C y 40 °C durante 15 s a 5 min, más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 30 °C.

50 Entre las sales de hidroxilamina adecuadas se incluyen cloruro de hidroxilamonio y sulfato de hidroxilamonio. Se prefiere el cloruro de hidroxilamonio. Entre las bases adecuadas para la etapa (c) se incluyen bases orgánicas como trietilamina o bases inorgánicas como acetatos de álcali, carbonatos de álcali e hidrogenocarbonatos de álcali. Son ejemplos de acetatos adecuados el acetato de litio, el acetato sódico y acetato potásico. Son ejemplos de carbonatos adecuados el carbonato sódico y el carbonato potásico. Son ejemplos de hidrogenocarbonatos adecuados el hidrogenocarbonato sódico y el hidrogenocarbonato potásico. Preferentemente, se utiliza acetato potásico.

Etapa (d)

55 Entre las bases adecuadas para la etapa (d) se incluyen bases orgánicas como trietilamina o bases inorgánicas como acetatos de álcali, carbonatos de álcali e hidrogenocarbonatos de álcali. Son ejemplos de acetatos adecuados el acetato de litio, el acetato sódico y acetato potásico. Son ejemplos de carbonatos adecuados, el carbonato sódico y el carbonato potásico. Son ejemplos de hidrogenocarbonatos adecuados el hidrogenocarbonato sódico y el hidrogenocarbonato potásico. Preferentemente, se utiliza acetato potásico.

Entre los solventes adecuados para la etapa (d) se incluyen éteres como 1,4-dioxano y 2-metil-tetrahidrofurano (2-MeTHF), así como agua, y mezclas de los mismos.

65 La etapa (d) preferentemente se lleva a cabo a una temperatura de entre 110 °C y 130 °C, más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 120 °C durante 15 s a 5 min y bajo una presión de al menos 2 bar.

Etapa (e)

La etapa (e) puede llevarse a cabo de manera continua o por lotes, preferentemente a una temperatura de aproximadamente entre 20 °C y 45 °C mediante el uso de un extractor centrífugo o un reactor por lotes y con solventes no polares como solventes de extracción. Solventes de extracción no polares adecuados son el heptano, el isopropilacetato, el metil terc-butil éter y el tolueno. Se prefiere el uso de tolueno o metil terc-butil éter como solvente para la extracción continua. Para la extracción continua es más preferible el uso de metil terc-butil éter como solvente a una temperatura de aproximadamente 30 °C. Para la extracción por lotes se prefiere el uso de metil terc-butil éter.

Etapa (f)

El beta-ceto-éster apropiado para la etapa (f) se selecciona del grupo que consiste en un beta-ceto-éster de alquilo C₁₋₃. Preferentemente, se utiliza el beta-ceto-éster de etilo.

Entre los ácidos de Lewis adecuados para la etapa (f) se incluyen sales de zinc como acetato de zinc. Pueden utilizarse tanto acetato de zinc dihidrato como acetato de zinc anhidro. Preferentemente, se utiliza acetato de zinc dihidrato como ácido de Lewis.

Entre los solventes adecuados para la etapa (f) se incluyen éteres como 1,4-dioxano, 2-metil-tetrahidrofurano (2-MeTHF) y metil terc-butil éter, alcoholes como etanol, solventes no polares como tolueno, y cualquier mezcla de los mismos. El éter preferido es 1,4-dioxano y el alcohol preferido es etanol.

La etapa (f) preferentemente se lleva a cabo a una temperatura de entre 60 °C y 100 °C, más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 70 °C durante 2 - 24 h.

Etapa (g)

En la etapa (g), el compuesto 5 preferentemente se aísla mediante destilación para eliminar el tolueno y el 2-metil-tetrahidrofurano (2-MeTHF), se hace precipitar mediante la adición de un antisolvente tal como agua y se aísla por filtración.

De manera alternativa, hacer reaccionar el extracto MTBE de 4 en etanol para producir 5 permite la cristalización y el asilamiento de 5 por simple adición de agua antisolvente o por destilación adicional del solvente durante el tiempo de reacción hacia 5, lo que aumenta el rendimiento espacio-temporal del rendimiento global.

Equipo

Un reactor de flujo adecuado para las etapas (a) - (d) contiene características de diseño que promueven la mezcla (como puntos de impacto o mezcladores estáticos), especialmente para las etapas (b) y (c), es resistente a la corrosión (por ejemplo, vidrio o Hastelloy), es capaz de soportar con seguridad presiones de funcionamiento de hasta 15 bar, dispone de un regulador de contrapresión para minimizar o evitar la ebullición de los solventes, es capaz de calentar y enfriar rápidamente (aproximadamente 50 W por kg/h = 180 kJ/g para mantener la selectividad) y tiene volúmenes de residencia lo suficientemente largos para que las reacciones tengan lugar hasta su finalización. Las características de seguridad adicionales (como válvulas de alivio, válvulas antirretorno) son opcionales. Las bombas deben seleccionarse en función de su capacidad para bombear a los caudales y presiones necesarios, preferentemente sin pulsaciones, o al menos con pulsaciones bajas.

La Figura 1 muestra el esquema general del reactor del procedimiento reivindicado.

Definiciones generales

Los términos no definidos específicamente en la presente memoria deben recibir los significados que les daría el experto en la materia a la luz de la exposición y el contexto.

En el caso de que se ilustre un compuesto de la presente invención en forma de un nombre químico y como una fórmula, en el caso de cualquier discrepancia, prevalecerá la fórmula.

A menos que se indique específicamente, en toda la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado comprenderá tautómeros, rotámeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y geométricos (p. ej., enantiómeros, diastereómeros, incluyendo isómeros E/Z, etc.) y racematos de los mismos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros, o mezclas de cualquiera de las formas anteriormente indicadas en donde existen dichos isómeros y enantiómeros, así como solvatos de los mismos, tales como, por ejemplo, hidratos.

Abreviaturas

s segundos
 min minutos
 A% porcentaje de área

5

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Nota: todos los compuestos intermedios son compuestos altamente energéticos y se generan gases tóxicos como subproductos. Debe procurarse seguir las medidas de seguridad con especial cuidado.

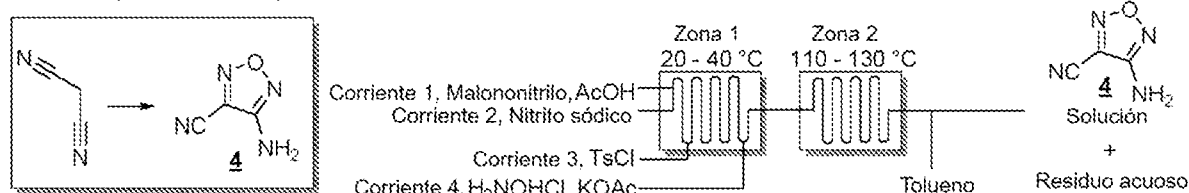
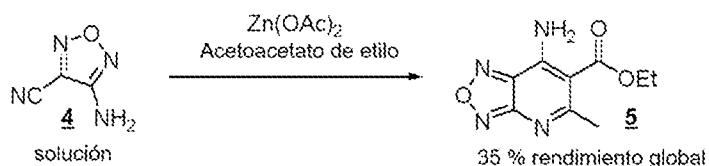
10

Ejemplo 1

Síntesis de 7-amino-5-metil-[1,2,5]-oxadiazolo[3,4-b]piridín-carboxilato de etilo 5 con extracción continua.

15

(Etapas a - g de la síntesis global)

Parte de flujo continuo del procedimiento**Parte por lotes del procedimiento**

20

1. Se preparó una solución de malononitrilo (1,00 kg) en agua (7,22 kg) y ácido acético (0,955 kg) en un tanque de mezcla de acero inoxidable. La suspensión se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos. La solución resultante se hizo pasar a través de un cartucho de carbón activado y se recogió en un vial de vidrio para proporcionar una solución clara e incolora. (Corriente 1)

25

2. Se añadieron nitrito sódico (1,097 kg) y agua (4,005 kg) al vial de vidrio y se agitó hasta que se disolvieron los sólidos. (Corriente 2)

30

3. Se añadió cloruro de toluenosulfonilo (3,088 kg) a un recipiente y se cubrió con gas nitrógeno. Se añadieron 1,4-dioxano (18,22 kg) y 2-metiltetrahidrofurano (6,290 kg) y se agitó la suspensión para disolver los sólidos. (Corriente 3)

35

4. Se añadieron acetato potásico (5,067 kg), agua (25,75 kg), cloruro de hidroxilamonio (1,073 kg) y 1,4-dioxano (12,93 kg) a un recipiente de vidrio. La suspensión se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos. (Corriente 4)

40

5. Cada corriente de alimentación se conectó a una bomba apropiada para bombearla.

45

6. Se pusieron en marcha las bombas de las corrientes 1 (18,8 ml/min), 2 (9,59 ml/min), 3 (57 ml/min) 4 (47 ml/min) y tolueno (20 ml/min), así como los motores de la primera y segunda centrifugas. Los tiempos de residencia medios son de 1,75 min, 1,75 min, 0,38 min y 1,89 min para las etapas a, b, c y d, respectivamente. Se activaron las funciones de intercambio de calor.

50

7. La mezcla de reacción se desechó hasta que se observó el equilibrio de los flujos y la finalización de todas las conversiones químicas, según lo determinado por HPLC, momento en el que se cambió el recipiente receptor y se recogió la mezcla de reacción. Las conversiones típicas en estas condiciones exactas son HPLC A% >97 a 210 nm (A% 4 frente a A% 2+ A% 3).

55

8. Las capas acuosas y orgánicas se recogieron hasta que se agotó alguna de las soluciones de material de partida o hasta que se alcanzó el tiempo de funcionamiento deseado. Cada recipiente de recogida se analizó mediante HPLC para garantizar que el procedimiento funcionaba con normalidad (concentración acuosa típica = 0,1 - 0,2 % en peso de oxadiazol 4, concentración orgánica típica = 2,2 - 2,4 % en peso).

60

9. Se cargó diacetato de zinc dihidrato (3,230 kg) en un reactor por lotes inertizado. Se cargaron las capas orgánicas y se agitó la suspensión.

10. Se añadió acetoacetato de etilo (4,788 kg) al reactor por lotes.

ES 2 991 340 T3

11. El lote se calentó a 70 °C durante 24 h.

12. Una vez alcanzado el objetivo de conversión, la suspensión se destiló y se añadió 1,4-dioxano hasta eliminar el 2-MeTHF y el tolueno.

13. Se añadió agua para mantener la temperatura interna del lote entre 65 °C y 70 °C.

5 14. Tras la cristalización, el lote se dejó reposar a 65 °C - 70 °C durante 20 minutos.

15. El lote se enfrió a temperatura ambiente durante ~ 1 h.

16. El lote se filtró.

17. La torta se lavó con agua (4,000 kg).

10 18. La torta se transfirió a una bandeja y se secó a 40 °C durante 16 h bajo purga de gas nitrógeno para obtener un sólido (35 % de rendimiento global, 1,170 kg).

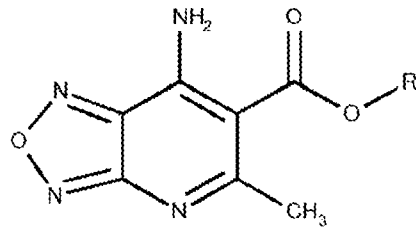
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8,61 (bs, 2H), 4,35 (q, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,34 (t, 3H).

% de área de HPLC >98 % a 210 nm.

15

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de fabricación de 7-amino-5-metil-[1,2,5]-oxadiazolo[3,4-b]piridín-carboxilato de alquilo 5



5

5,

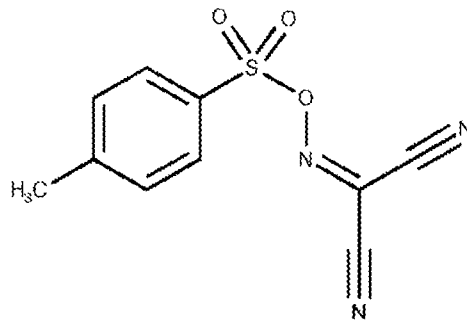
en el que R es alquilo C₁₋₃,
mediante la combinación de un sistema integrado de flujo continuo bajo sobrepresión con un reactor por lotes,
comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

10

(a) hacer reaccionar malonitrilo con nitrito sódico en la presencia de un ácido adecuado en un solvente adecuado;

(b) hacer reaccionar la mezcla de reacción obtenida en la etapa (a) con un derivado de ácido toluenosulfónico adecuado para obtener el compuesto 2;

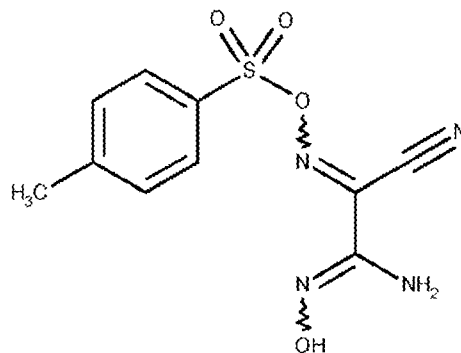
15



2

(c) hacer reaccionar el compuesto 2 en un solvente adecuado con hidroxilamina o una sal de hidroxilamina adecuada, obteniendo el compuesto 3;

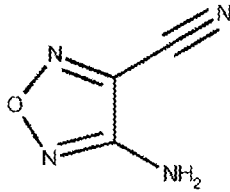
20



3

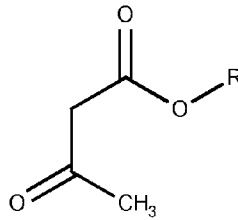
(d) ciclizar el compuesto 3 en la presencia de una base bajo calentamiento a aproximadamente 120 °C en un solvente adecuado, obteniendo el oxadiazol 4;

25



4

- 5 (e) eliminar el agua de la mezcla de reacción mediante separación de fases;
 (f) condensar *in situ* el compuesto 4 en la mezcla de reacción obtenida tras la etapa (e) con el beta-ceto-éster apropiado de fórmula



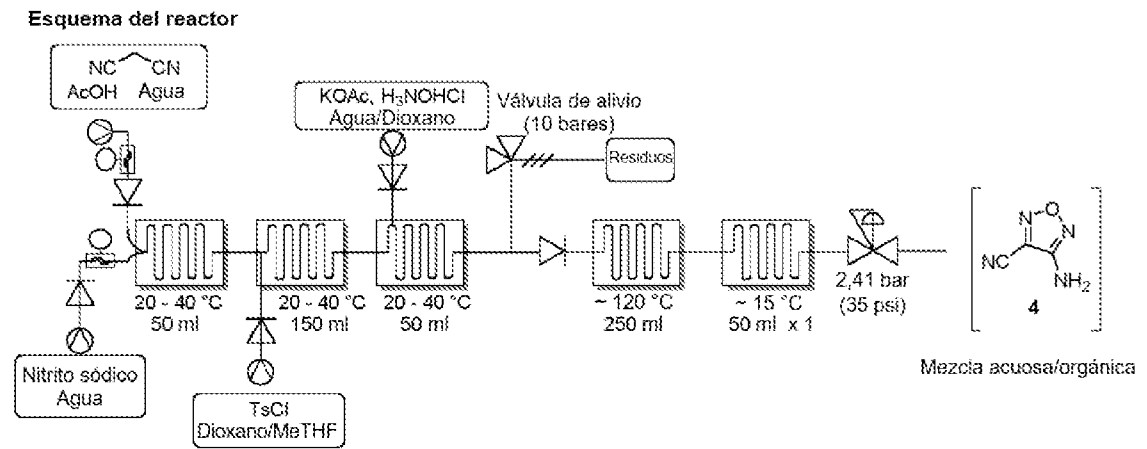
- 10 en el que R es alquilo C₁₋₃, en un reactor por lotes en la presencia de un ácido de Lewis en un solvente adecuado; y
 (g) aislar el compuesto 5 del reactor por lotes.

- 15 2. El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que en la etapa (a), se utiliza ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido acético como el ácido adecuado, y se utiliza agua como el solvente.
- 20 3. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la etapa (a) se lleva a cabo bajo una sobrepresión de al menos 2 bar a una temperatura de entre 20 °C y 40 °C durante 15 segundos a 5 minutos.
- 25 4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa (a) se utiliza ácido acético como el ácido adecuado y se utiliza agua como el solvente a una temperatura de aproximadamente 30 °C durante 15 segundos a 5 minutos.
- 30 5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa (b) el derivado de ácido toluenosulfónico es anhídrido de ácido toluenosulfónico o cloruro de ácido toluenosulfónico, y la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre 20 °C y 40 °C durante 15 segundos a 5 minutos.
- 35 6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa (b) el derivado de ácido toluenosulfónico es cloruro de ácido toluenosulfónico, y la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 30 °C durante 15 segundos a 5 minutos.
- 40 7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa (c) la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre 20 °C y 40 °C durante 15 segundos a 5 minutos, utilizando éteres, agua o mezclas de los mismos como solvente.
- 45 8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa (c) la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 30 °C durante 15 segundos a 5 minutos, utilizando 2-metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, agua o mezclas de los mismos como solvente adecuado y cloruro de hidroxilamonio como sal de hidroxilamina adecuada.
9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa (d) la ciclización se lleva a cabo en la presencia de trietilamina, un acetato de álcali, un carbonato de álcali o un hidrogenocarbonato de álcali, utilizando éteres, agua o mezclas de los mismos como solvente, a una temperatura de entre 110 °C y 130 °C durante 15 segundos a 5 minutos bajo una presión de al menos 2 bar.
10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa (d) el acetato de álcali se selecciona del grupo que consiste en acetato de litio, acetato sódico y acetato potásico; el carbonato de álcali se selecciona del grupo que consiste en carbonato sódico y carbonato potásico, y el hidrogenocarbonato de álcali se selecciona del grupo que consiste en hidrogenocarbonato sódico e

hidrogenocarbonato potásico; y el éter es 1,4-dioxano o 2-metil-tetrahidrofurano.

- 5 11. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa (e) el agua se elimina mediante extracción a aproximadamente entre 20 °C y 45 °C, utilizando solventes de extracción no polares como tolueno, metil terc-butil éter, heptano o isopropilacetato.
- 10 12. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa (e), el agua se elimina continuamente mediante extracción a aproximadamente entre 20 °C y 45 °C, utilizando tolueno o metil terc-butil éter como solvente de extracción.
- 15 13. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa (e) el agua se elimina continuamente mediante extracción a aproximadamente 30 °C utilizando metil terc-butil éter como solvente de extracción.
- 20 14. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa (e) el agua se elimina en un procedimiento por lotes a aproximadamente 20 °C utilizando metil terc-butil éter como solvente de extracción.
- 25 15. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa (f), la condensación *in situ* se lleva a cabo en la presencia de una sal de zinc como ácido de Lewis a una temperatura de entre 60 °C y 100 °C durante 2 a 24 horas, en un solvente seleccionado del grupo que consiste en un éter, alcohol, solventes no polares, y mezclas de los mismos.
- 30 16. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa (f), la condensación *in situ* se lleva a cabo en la presencia de acetato de zinc como ácido de Lewis a una temperatura de entre 60 °C y 100 °C durante 2 a 24 horas, en un solvente seleccionado del grupo que consiste en 1,4-dioxano, 2-metil-tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, y etanol, y mezclas de los mismos.
- 35 17. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa (g), el compuesto 5 se hace precipitar mediante la adición de un antisolvente y después se aísla mediante filtración.
18. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa (g), el compuesto 5 se hace precipitar mediante la adición de agua y después se aísla mediante filtración.
19. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa (g), antes de la precipitación del compuesto 5 como en la reivindicación 17 o 18, el solvente de reacción se elimina mediante destilación, preferentemente durante el propio procedimiento de reacción.
20. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R es etilo.

Figura 1



Extracción continua en contracorriente opcional
 (la extracción por lotes también puede realizarse con MTBE)

