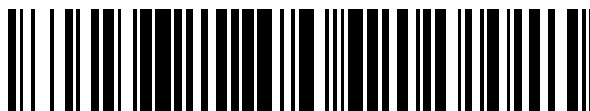


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 622**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09777909 .4**  
96 Fecha de presentación: **17.08.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2318409**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.05.2011**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de compuestos de 3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano**

30 Prioridad:  
**19.08.2008 DE 102008038376**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.10.2012**

73 Titular/es:  
**Clariant Finance (BVI) Limited  
Citco Building Wickhams Cay P.O. Box 662  
Road Town, Tortola, VG**

72 Inventor/es:  
**SAJITZ, Melanie;  
LABORDA, Steve;  
NAUMANN, Peter y  
WESSLING, Michael**

74 Agente/Representante:  
**Lehmann Novo, Isabel**

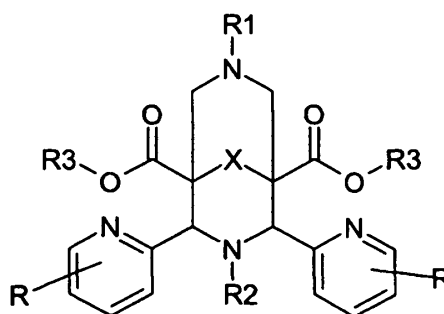
ES 2 388 622 T3

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 compuestos de 3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano

- 5 La invención se refiere a una síntesis en un solo recipiente, es decir, un procedimiento mejorado y simplificado para la preparación de compuestos de 3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano, sin aislamiento intermedio de las piperidonas, que puede ser llevado a cabo a gran escala técnica, proporciona buenos rendimientos reproducibles y requiere un escaso empleo de disolventes.
- 10 Compuestos de 3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano de la fórmula 1 representan compuestos interesantes para diferentes aplicaciones. Entre otras, ellos mismos o complejos de metales de transición que contienen ligandos conforme a la fórmula (I), son catalizadores de blanqueo muy eficaces



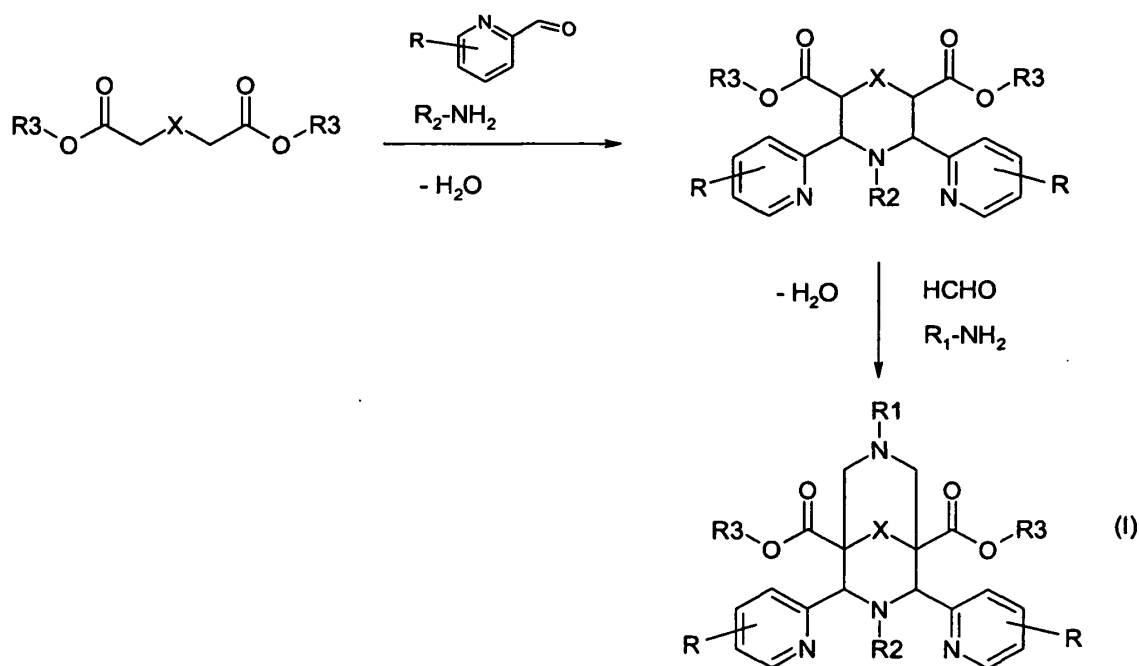
(1)

- 15 en donde R significa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o piridinil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>; R<sup>3</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y X significa C=O o C(OH)<sub>2</sub>.

Su uso en calidad de catalizador de blanqueo en detergentes y productos de limpieza se reivindica, entre otros, en los documentos WO 02/48301, US 2003/0 162 681 y WO 03/104 234.

- 20 La preparación de estos compuestos se describe en Inorg. Chimica Acta, 337 (2002) 407 – 419 y, asimismo, en Eur. J. Org. Chem. (2008) 1019 – 1030 a escala de laboratorio en calidad de procedimiento en dos etapas. Esto no se puede llevar a cabo a gran escala técnica. El empleo de disolventes es demasiado elevado y la cristalización requiere demasiado tiempo.

- 25 La preparación a gran escala técnica de estos compuestos tiene lugar asimismo en dos etapas de acuerdo con los datos en el documento DE 102005027619 (A1) según el siguiente esquema de reacción:



Partiendo de diésteres de ácidos dicarboxílicos se obtienen, en dos etapas de condensación según Mannich, en cada caso bajo separación del agua, compuestos conforme a la fórmula estructural 1.

5 En una primera etapa de la reacción, en la síntesis a gran escala técnica, el diéster de ácido dicarboxílico se dispone en un alcohol  $C_1$ - $C_4$  tal como, por ejemplo, etanol, propanoles o butanoles, preferiblemente en un alcohol  $C_3$  o  $C_4$  ramificado, y se enfría hasta 0 a  $20^\circ C$ . A la mezcla enfriada se añade gota a gota el correspondiente piridin-2-aldehído. La cantidad de aldehído asciende a 2,0 - 2,2, preferiblemente a 2,0 - 2,1 equivalentes molares, referido al diéster. La temperatura en esta etapa se encuentra, por lo general, en 0 -  $20^\circ C$ , preferiblemente en 5 -  $15^\circ C$ , de manera particularmente preferida en 5 -  $10^\circ C$ . La dosificación tiene lugar en el espacio de 5 - 45 minutos, preferiblemente en el espacio de 10 - 20 minutos. A continuación, se añade gota a gota la amina primaria  $R_2-NH_2$ . La cantidad de amina asciende a 0,9-1,1, preferiblemente a 0,95-1,05 equivalentes molares, referido al diéster. La temperatura en esta dosificación se encuentra, por lo general, en 0 -  $20^\circ C$ , preferiblemente en 5 -  $15^\circ C$ , de manera particularmente preferida en 5 -  $10^\circ C$ . La adición tiene lugar a lo largo de un espacio de tiempo de 30 - 120 minutos, preferiblemente en el espacio de 60 - 90 minutos. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se calienta y, en vacío y mediante destilación azeótropa, se reduce el contenido en agua de la mezcla. La temperatura interna se encuentra durante la destilación en 40 -  $60^\circ C$ , preferiblemente en 45 -  $50^\circ C$ . El vacío se ajusta de manera correspondiente. A continuación, se enfría y se continúa agitando, encontrándose la temperatura en 0 -  $20^\circ C$ . Una vez finalizado el tiempo de agitación posterior, el producto se separa por filtración, se lava con disolventes y se seca.

Después del procedimiento en dos etapas, el producto intermedio se obtiene en rendimientos  $> 80\%$ , preferiblemente en rendimientos de 84 - 88% y una elevada pureza (contenido  $> 95\%$  según RMN).

25 En una segunda etapa de la reacción, el producto de la primera etapa se suspende de nuevo en un alcohol  $C_3$ - $C_4$  tal como, por ejemplo, en propanoles o butanoles, preferiblemente alcoholes  $C_3$  o  $C_4$  ramificados. El alcohol en esta etapa de la reacción es preferiblemente el mismo alcohol que en la primera etapa de la reacción. Sin embargo, en ambas etapas de la reacción pueden tomarse también diferentes alcoholes dentro de la definición dada. La amina  $R^1-NH_2$  y disolución de formalina se añaden consecutivamente. La cantidad de amina asciende a 1,2 - 1,6, preferiblemente a 1,4 - 1,5 equivalentes molares, referido al producto intermedio, la cantidad de formaldehído asciende a 3,0 - 4,5 equivalentes molares referido al producto de la primera etapa. A continuación, la mezcla se calienta y se continúa agitando. El tiempo de reacción asciende a 1 - 3 horas, preferiblemente a 1,5 - 2 horas y la temperatura se encuentra en 50 -  $70^\circ C$ , preferiblemente en 55 -  $65^\circ C$ . A continuación, bajo vacío y mediante destilación azeótropa, el contenido en agua de la mezcla de reacción se reduce lo más ampliamente posible. Una vez finalizada la destilación, se enfría primeramente hasta la temperatura ambiente y luego hasta 0 -  $15^\circ C$ , preferiblemente hasta 5 -  $10^\circ C$ , y se continúa agitando. Después, el producto se separa por filtración, se

lava con disolvente de nueva aportación y se seca.

Según el procedimiento en dos etapas, la segunda etapa de la fórmula I se obtiene en rendimientos > 50%, preferiblemente en rendimientos de 55 - 56% en purezas > 98% (contenido según RMN).

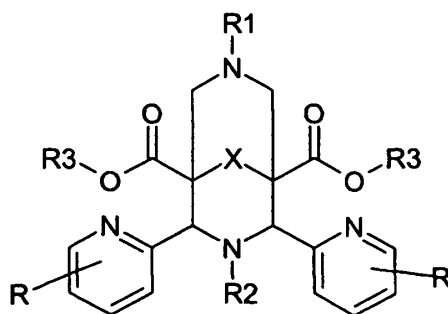
5 El rendimiento a lo largo de las dos etapas asciende a 44 hasta 56%.

10 El procedimiento de síntesis descrito requiere para el aislamiento del producto intermedio altas adiciones de disolvente para la purificación y tiempos de secado muy largos, el aislamiento de los productos sólidos a partir de los sistemas de aparatos de la reacción está ligado a una complejidad muy elevada y, de esta forma, puede llevarse a cabo técnicamente con dificultad. La mala capacidad de fluencia del producto intermedio es el motivo de una manipulación dificultosa. El aislamiento del producto intermedio conduce asimismo a un encarecimiento drástico del producto final.

15 Por lo tanto, era misión desarrollar un procedimiento mejorado y más económico para la preparación de sustancias de la fórmula I que estuviera exento de los inconvenientes arriba señalados. Se encontró entonces que los compuestos en cuestión pueden prepararse también mediante un procedimiento en una etapa.

Objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de 3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano de la fórmula 1

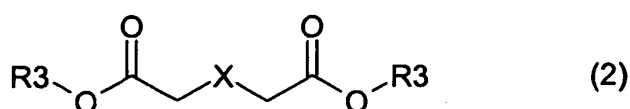
20



(1)

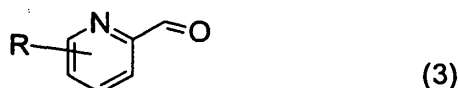
en donde R significa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o piridinil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>; R<sup>3</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y X significa C=O o C(OH)<sub>2</sub>, mediante

25 (a) reacción de un éster de ácido dicarboxílico de la fórmula (2)



30 con un piridin-aldehído de la fórmula (3)

30



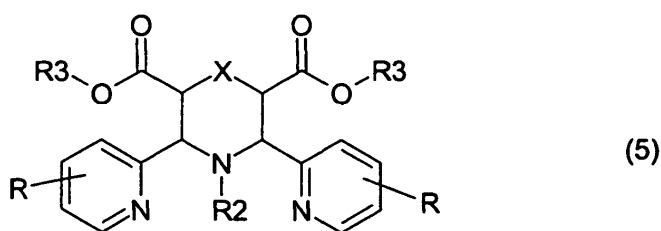
(3)

así como una amina de la fórmula (4)

35



para formar una piperidona de la fórmula (5)



y

(b) reacción de las piperidonas de la fórmula (5), así obtenidas, con formaldehído y una amina de la fórmula  $R^1-NH_2$ , en donde R,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados arriba mencionados. Este procedimiento consiste en que las dos etapas de la reacción se llevan a cabo en un alcohol  $C_1-C_4$  sin aislamiento intermedio de las piperidonas de la fórmula (5), y en cada caso el agua de la reacción resultante se separa por destilación azeótropa.

El procedimiento de acuerdo con la invención tiene lugar, en particular, de la siguiente manera:

El diéster de ácido dicarboxílico se dispone en un alcohol  $C_1-C_4$  tal como, por ejemplo, en metanol, etanol, propanoles o butanoles, preferiblemente en un alcohol  $C_3$  o  $C_4$  ramificado, y se enfría hasta  $0 - 20^\circ C$ . A la mezcla enfriada se añade gota a gota el correspondiente piridin-2-aldehído. La cantidad de aldehído asciende a 2,0 - 2,2, preferiblemente a 2,0 - 2,1 equivalentes molares, referido al diéster. La temperatura en esta etapa se encuentra, por lo general, en  $0 - 20^\circ C$ , preferiblemente en  $5 - 15^\circ C$ , de manera particularmente preferida en  $5 - 10^\circ C$ . La dosificación tiene lugar en el espacio de 5 - 45 minutos, preferiblemente en el espacio de 10 - 20 minutos. A continuación, se añade gota a gota la amina primaria  $R^2-NH_2$ . La cantidad de amina asciende a 0,9 - 1,1, preferiblemente a 0,95 - 1,05 equivalentes molares, referido al diéster. La temperatura en esta dosificación se encuentra, por lo general, en  $0 - 20^\circ C$ , preferiblemente en  $5 - 15^\circ C$ , de manera particularmente preferida en  $5 - 10^\circ C$ . La adición tiene lugar a lo largo de un espacio de tiempo de 30 - 120 minutos, preferiblemente en el espacio de 60 - 90 minutos. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se calienta y, en vacío y mediante destilación azeótropa, se reduce el contenido en agua de la mezcla. En tal caso, se elimina al menos el 80% del agua de la reacción. Al mismo tiempo, se aporta dosificadamente un alcohol  $C_1-C_4$  tal como, por ejemplo, metanol, etanol, propanoles o butanoles, preferiblemente un alcohol  $C_3$  o  $C_4$  ramificado. El alcohol en esta etapa de la reacción es preferiblemente el mismo alcohol que el que se dispuso y asciende a 0,8 veces la cantidad del mismo. La temperatura interna se encuentra durante la destilación en  $40 - 60^\circ C$ , preferiblemente en  $45 - 50^\circ C$ . El vacío se ajusta de manera correspondiente. A continuación, se enfría y se continúa agitando, encontrándose la temperatura en  $0 - 20^\circ C$ . Consecutivamente se añaden entonces la amina  $R^1-NH_2$  y disolución de formalina. La cantidad de amina asciende a 1,2 - 1,6, preferiblemente a 1,4 - 1,5 equivalentes molares, referido al producto intermedio piperidona de la fórmula (5) (conversión teórica del 90%), la cantidad de formaldehído asciende a 2,8 - 4,5, preferiblemente a 3,0 equivalentes molares, referido al producto intermedio de la fórmula (5). A continuación, la mezcla se calienta y se continúa agitando. El tiempo de reacción asciende a 1 - 3 horas, preferiblemente a 1,5 - 2 horas y la temperatura se encuentra en  $50 - 70^\circ C$ , preferiblemente en  $55 - 65^\circ C$ . A continuación, bajo vacío y mediante destilación azeótropa, el contenido en agua de la mezcla de reacción se reduce lo más ampliamente posible. En este caso se elimina al menos el 80% del agua de reacción. Al mismo tiempo se aporta un alcohol  $C_1-C_4$  reciente tal como, por ejemplo, metanol, etanol, propanoles o butanoles, preferiblemente un alcohol  $C_3$  o  $C_4$  ramificado. El alcohol en esta etapa de la reacción es preferiblemente el mismo alcohol que el que se dispuso y asciende a 2,4 veces la cantidad del mismo. Una vez finalizada la destilación, se enfría primeramente en el espacio de 60 minutos hasta la temperatura ambiente y se continúa agitando durante 0,5 - 12 horas. Después, el producto se separa por filtración, se lava con disolvente (un alcohol  $C_1-C_4$  de reciente aportación tal como, por ejemplo, metanol, etanol, propanoles, o butanoles) y se seca.

Según el procedimiento de acuerdo con la invención, el compuesto de la fórmula I se obtiene en rendimientos  $> 70\%$ , preferiblemente en rendimientos de 75-80% en elevada pureza (contenido  $> 98\%$  según RMN).

La preparación de los compuestos conforme a la fórmula 1 según el procedimiento de acuerdo con la invención requiere, en comparación con el estado conocido de la técnica

- un procedimiento en un solo recipiente con un mejor rendimiento en lugar de dos etapas de reacción con un aislamiento complejo y problemático de la rimera etapa
- una masa considerablemente reducida de disolvente orgánico requerido. El procedimiento se puede llevar a cabo en comparación con el estado conocido de la técnica en una etapa sin aislamiento del producto

intermedio y, por lo tanto, de manera simplificada a gran escala técnica y conduce a un mejor rendimiento, es decir, es considerablemente más económico.

5 El procedimiento, tal como se describe en la bibliografía, no se puede realizar a gran escala técnica en muchos puntos, el aislamiento de la etapa intermedia de la fórmula (5) es complejo y, de manera correspondiente, costoso. Mediante la introducción del procedimiento en un solo recipiente pudo resolverse esta problemática. El procedimiento en un solo recipiente garantiza una capacidad de realización más eficaz con un rendimiento mejorado.

10 El siguiente ejemplo ha de explicar con mayor detalle la invención sin limitarla al mismo.

#### Ejemplo

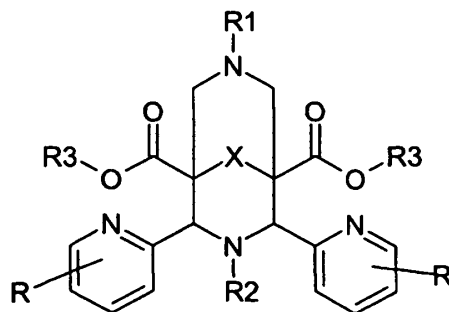
15 11,2 kg de éster dimetílico del ácido acetonadicarboxílico (al 97%; 64 mol) se disolvieron en 15 kg (19 l) de iso-butanol. La disolución se enfrió hasta 10° C. A esta temperatura se añadieron gota a gota 13,4 kg de piridin-2-aldehído (al 99%, 125 mol) en 10 kg (13 l) de iso-butanol y se continuó agitando durante 10 minutos. A continuación, a esta mezcla se añadieron gota a gota 4,8 kg de metilamina (al 40% en agua, 62 mol) en el espacio de dos horas, de modo que la temperatura se pudo mantener en el caso de enfriamiento constante. La mezcla de reacción se calentó en el espacio de 30 minutos hasta la temperatura ambiente y luego, en el espacio de 30 minutos hasta 40 - 45°C. Después, se separaron por destilación en vacío (inicialmente 200 - 150 mbar, luego 40 - 50 mbar) a una temperatura interna de 40 - 45°C en el azeótropo, 16 kg (17 l) de iso-butanol y agua. Mientras tanto, se aportaron dosificadamente de forma continua 12 kg (15 l) de iso-butanol. A continuación, se ventiló con nitrógeno y se enfrió hasta la temperatura ambiente.

25 A la mezcla de reacción se añadieron dosificadamente 8,4 kg de aminometilpiridina (78 mol, referido al producto intermedio de la fórmula (5) en un rendimiento teórico del 90%), y el embudo dosificador se continuó lavando con 7,0 kg (9 l) de iso-butanol.

30 Luego se añadieron 13,5 kg de disolución de formaldehído (al 37% en agua, 166,5 mol, referido al producto intermedio) en el espacio de 15 - 30 minutos. Una vez finalizada la adición, la mezcla se calentó en el espacio de 30 minutos hasta 55 - 60°C y se agitó durante 1,5 horas a esta temperatura. A continuación, como máximo a una temperatura interna de 60°C, primeramente a 200 - 150 mbar y luego a 100 - 90 mbar se separaron por destilación 55 kg (60 l) de iso-butanol y agua en forma de una mezcla azeótropa. Durante la destilación, se aportaron dosificadamente de manera continua 36 kg (45 l) de iso-butanol. Se ventiló con nitrógeno y se enfrió en el espacio de una hora hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 h a 25°C, el precipitado se separó por filtración, se lavó en cada caso tres veces con 10 kg (13 l) de iso-butanol y se secó en vacío a 50°C. Se obtuvieron 35 23,3 g (72,1%) de 2,4-di-(piridil)-3-metil-7-(piridin-2-ilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on-1,5-dicarboxilato de dimetilo en forma de un polvo incoloro.

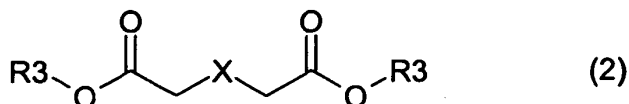
## REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos de 3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano de la fórmula 1



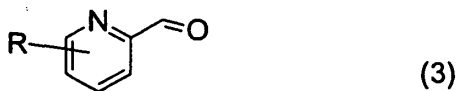
(1)

en donde R significa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, piridinil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>; R<sup>3</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y X significa C=O o C(OH)<sub>2</sub>, mediante (a) reacción de un éster de ácido dicarboxílico de la fórmula (2)



(2)

con un piridin-aldehído de la fórmula (3)

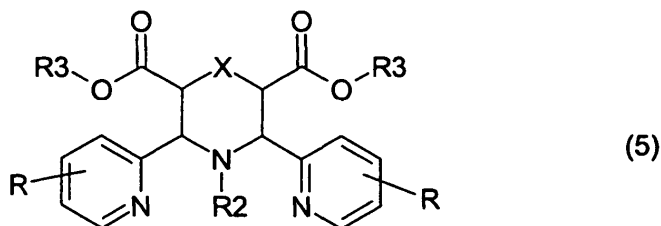


(3)

así como una amina de la fórmula (4)



para formar una piperidona de la fórmula (5)



(5)

y

(b) reacción de las piperidonas de la fórmula (5), así obtenidas, con formaldehído y una amina de la fórmula R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>, en donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados arriba mencionados, caracterizado porque las etapas (a) y (b) de la reacción se llevan a cabo en un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y en cada caso el agua de la reacción resultante se separa por destilación azeótropa, aportándose al mismo tiempo por dosificación un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, asimismo caracterizado porque las etapas (a) y (b) de la reacción se realizan en un procedimiento en un solo recipiente sin aislamiento del producto intermedio (5).

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las etapas (a) y (b) de la reacción se llevan a cabo en un alcohol C<sub>3</sub>- o C<sub>4</sub>- ramificado.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las etapas (a) y (b) de la reacción se llevan a cabo en iso-butanol