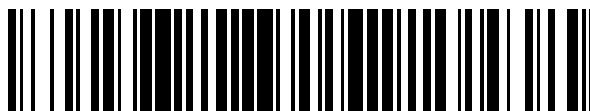


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 258**

51 Int. Cl.:

C07D 499/04 (2006.01)

C07D 499/861 (2006.01)

C07D 499/897 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2008 E 08721477 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 2123657**

54 Título: **Procedimiento para producir un compuesto 6-hidroxieltil penam**

30 Prioridad:

09.03.2007 JP 2007059496

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

14.03.2013

73 Titular/es:

**OTSUKA CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
2-27, OTEDORI 3-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 540-0021, JP**

72 Inventor/es:

**TANAKA, HIDEO;
KUROBOSHI, MANABU;
TATEYAMA, SYOICHI;
YAMADA, TAKAE y
KAMEYAMA, YUTAKA**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 398 258 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).

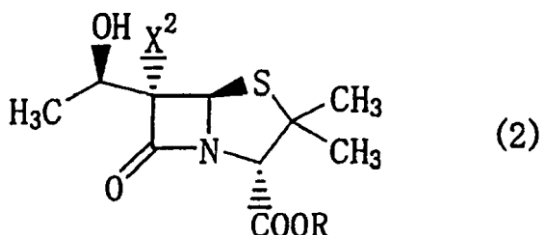
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir un compuesto 6-hidroxietil penam.

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto 6-hidroxietil penam.

El compuesto 6-hidroxietil penam se representa mediante la fórmula general (2) que se expresa a continuación:

5 (Quím 1)

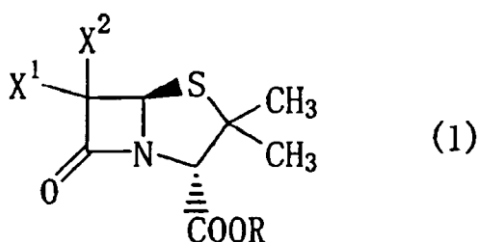


en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el ácido carboxílico, y X^2 representa un átomo de halógeno.

10 El compuesto 6-hidroxietil penam constituye un producto intermedio importante para la síntesis de antibióticos carbapenémicos, que incluyen la tienamicina, que se utiliza ampliamente como un medicamento inyectable (Documento 1 no patentado).

15 El compuesto 6-hidroxietil penam representado por la fórmula general (2) comprende un carbono asimétrico en el anillo penam en la posición 6, en la que son sustituidos un grupo hidroxietil y un átomo halógeno. Por tanto, en la producción del compuesto 6-hidroxietil penam, es necesario un procedimiento que proporcione una estereoselectividad excelente. Se han llevado a cabo diversos estudios con respecto al procedimiento por el cual un compuesto 6-hidroxietil penam se deriva de un compuesto, tal como el compuesto penam halogenado representado por la fórmula general (1) a continuación, que posee una estructura en la que la posición 6 es sustituida con un átomo de halógeno:

(Quím. 2)



20

en la que R y X^2 son los mismos que antes, y X^1 representa un átomo de halógeno.

Por ejemplo, se propone un procedimiento que utiliza un reactivo Grignard. El documento no patentado 2 da a conocer un procedimiento que utiliza bromuro de metilmagnesio, y el documento 1 de patente da a conocer un procedimiento que utiliza bromuro de etilmagnesio.

25 Sin embargo, en estos procedimientos, es imposible obtener con una alta selectividad el compuesto 6-hidroxietil penam que se representa por la fórmula general (2). Por ejemplo, en el procedimiento del Documento 2 no patentado, la estereoselectividad del compuesto que constituye el objetivo, es sólo de un 70% aproximadamente (compuesto objetivo: subproducto = 230 : 96,5). En el procedimiento del documento 1 no patentado, la estereoselectividad del compuesto objetivo es sólo del 62% aproximadamente (véase el Ejemplo comparativo 1 que se describe a continuación).

30

(Documento 1 de patente)

Publicación nº 1990-25914 de patente japonesa examinada.

(Documento 1 no de patente)

"Saishin Kouseizai Yoko" (Folleto de nuevo antibiótico), 9ª edición, Katsuji SAKAI, pág. 92.

5 **(Documento 2 no de patente)**

J. Org. Chem., 42, 2960 (1977)

Exposición de la invención

Problema que se debe resolver

10 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento mediante el cual el compuesto 6-hidroxietil penam representado por la fórmula general (2) pueda obtenerse con una alta selectividad.

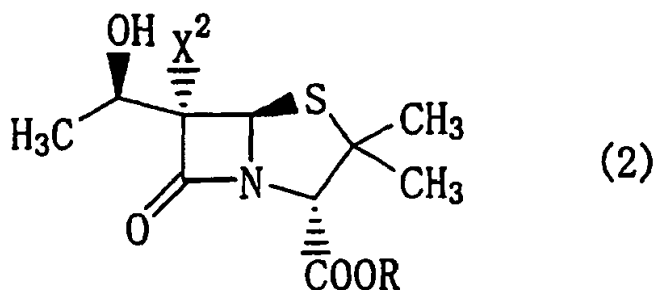
Medios para resolver el problema

15 Se realizó una amplia investigación exhaustiva para resolver el problema anterior, encontrando que el compuesto objetivo 6-hidroxietil penam representado por la fórmula general (2), puede obtenerse con una gran selectividad mediante el procedimiento siguiente: Se utiliza un compuesto de amina en la reacción del compuesto penam halogenado representado por la fórmula general (1) con un reactivo de Grignard y acetaldehído. En esta reacción, el reactivo de Grignard, el acetaldehído y el compuesto de amina se hacen reaccionar con el compuesto penam halogenado representado por la fórmula general (1) en un orden específico. La presente invención se ha llevado a cabo basándose en este hallazgo.

20 La presente invención proporciona los procedimientos para obtener el compuesto 6-hidroxietil penam representado por la fórmula general (2) tal como se describe en los apartados 1 a 4 que se exponen a continuación.

Apartado 1. Procedimiento para obtener un compuesto penam, en el que el compuesto penam es el compuesto 6-hidroxietil penam representado por la fórmula general (2) que se expone a continuación:

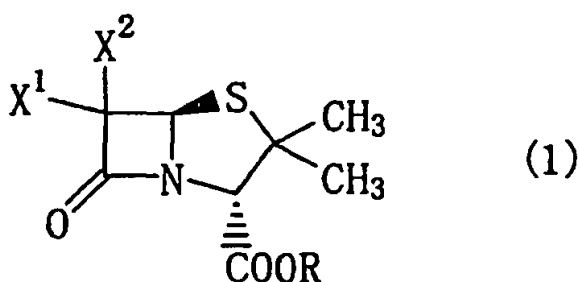
(Quím. 4)



25 en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el ácido carboxílico, y X² representa Br, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

hacer reaccionar un reactivo de Grignard con un compuesto penam halogenado representado por la fórmula general (1) siguiente:

(Quím. 3)

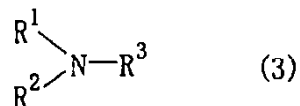


30 en la que R y X² son los mismos que antes, y X¹ representa Br;

haciendo reaccionar el compuesto generado con un compuesto de amina, y
haciendo reaccionar posteriormente el compuesto generado con acetaldehído.

Apartado 2. El procedimiento según el apartado 1, en el que el compuesto de amina es, por lo menos, un miembro seleccionado del grupo formado por compuestos monoamínicos, representados por la fórmula general (3) siguiente:

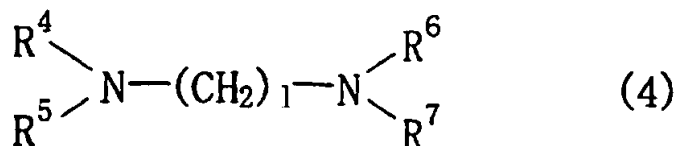
5 (Quím. 5)



en la que R^1 , R^2 y R^3 pueden ser los mismos o distintos, y representan independientemente un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo cicloalquílico C_{3-8} o un grupo fenilo, y R^2 y R^3 pueden estar unidos entre ellos para formar un grupo C_{2-6} alquileno;

10 compuestos de diamina representados por la fórmula general (4) a continuación:

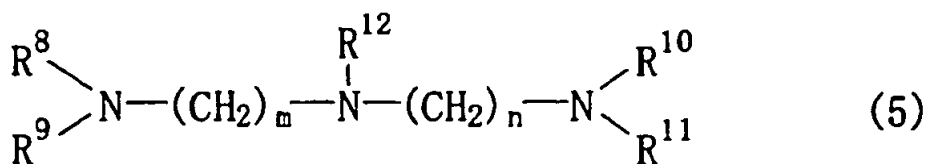
(Quím. 6)



15 en la que R^4 , R^5 , R^6 y R^7 pueden ser idénticos o diferentes, y representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico C_{1-4} , pudiendo R^4 y R^6 , y R^5 y R^7 estar unidos entre ellos para formar un grupo C_{1-4} alquileno, y 1 representa un número entero de 2 a 4; y

compuestos de triamina representados por la fórmula general (5) a continuación:

(Quím. 7)



20 en la que R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} representan independientemente un grupo C_{1-4} alquilo, y m y n representan independientemente un número entero de 2 a 4.

Apartado 3. El procedimiento según el apartado 1, en el que 1 a 10 mol del compuesto de triamina se utilizan por mol del reactivo de Grignard.

Apartado 4. El procedimiento según el apartado 1, en el que el reactivo de Grignard es un haluro de magnesio C_{1-4} alquilo.

25 Los ejemplos de los grupos que pueden utilizarse en la presente invención se especifican a continuación.

30 No existe límite para los grupos protectores para el ácido carboxílico, siempre que formen un carboxilato. Sus ejemplos incluyen grupos metilo, etilo, terc-butilo y grupos como C_{1-6} alquilos; grupos 2,2,2-tricloroetilo y grupos como C_{1-6} haloalquilo; grupo alilo y grupos como C_{2-4} alquenilo; grupo fenilo, grupo p-nitrofenil y grupos como arilo; grupo bencilo, grupo p-metoxibencilo, grupo p-nitrobencilo, grupo bencidrilo, grupo o-nitro bencidrilo y grupos alquilo aril-sustituídos; grupo fenoximetil y grupos alquilo ariloxi-sustituídos; grupo trimetilsililo, grupo dimetil-terc-butilsililo, grupo difenil-terc-butilsililo y grupos como sililo sustituido; grupos acetoniilo, etc. Los grupos protectores para el ácido carboxílico son ésteres que se sabe son hidrolizados *in vivo* y pueden ser un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, grupo ftalidilo, etc., que poseen características farmacológicas ventajosas.

Los ejemplos de átomos de halógeno incluye el átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo.

Los ejemplos de grupos C_{1-4} alquilo incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo y grupos como C_{1-4} alquilo de cadena recta o ramificada.

Los ejemplos de grupos C_{3-8} cicloalquilo incluyen grupos ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo y grupo ciclooctilo.

- 5 Los ejemplos de grupos C_{2-6} alquilenos incluyen grupo etileno, grupo trimetileno, grupo tetrametileno, grupo propileno, grupo etiletileno, grupo pentametileno, grupo hexametileno y grupos como C_{2-6} alquilenos de cadena recta o ramificada.

10 Los ejemplos de grupos C_{1-4} alquilenos incluyen grupo metileno, grupo etileno, grupo trimetileno, grupo tetrametileno, grupo propileno, grupo etiletileno, grupo pentametileno, grupo hexametileno y grupos como C_{1-4} alquilenos de cadena recta o ramificada.

En la presente invención, el compuesto penam halogenado representado por la fórmula general (1) reacciona primero con un reactivo Grignard.

15 Cualquier reactivo de Grignard conocido puede utilizarse en la presente invención. Sus ejemplos específicos incluyen cloruro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio, yoduro de metilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, yoduro de etilmagnesio, cloruro de n-propilmagnesio, bromuro de n-propilmagnesio, yoduro de n-propilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, yoduro de isopropilmagnesio, cloruro de n-butilmagnesio, bromuro de n-butilmagnesio, yoduro de n-butilmagnesio, cloruro de isobutilmagnesio, bromuro de isobutilmagnesio, yoduro de isobutilmagnesio, cloruro de terc-butilmagnesio, bromuro de terc-butilmagnesio, yoduro de terc-butilmagnesio y haluros como C_{1-4} alquilmagnesio.

20 Entre estos reactivos Grignard, es preferible el haluro de C_{1-2} alquilmagnesio, siendo particularmente preferidos el cloruro de etilmagnesio y el bromuro de etilmagnesio.

La cantidad de reactivo de Grignard utilizado es generalmente de 1 a 10 mol aproximadamente, y preferentemente de 1 a 4 mol aproximadamente por mol del compuesto penam halogenado representado por la fórmula general (1).

25 La reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente apropiado. Los ejemplos de disolventes que pueden utilizarse incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y éteres cíclicos o lineales, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, anisol e hidrocarburos aromáticos; etc. También es posible utilizar estos disolventes como disolventes principales, y combinar otros disolventes como pentano, hexano, heptano, octano e hidrocarburos alifáticos; y ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano e hidrocarburos cicloalifáticos. El porcentaje del disolvente principal por el disolvente total no es inferior, generalmente, que el porcentaje del 80% vol, y preferentemente, no inferior al 90% vol.

30 Estos disolventes se utilizan generalmente en una cantidad de 0,5 a 200 litros aproximadamente, y preferentemente en una cantidad de 1 a 50 litros por 1 Kg del compuesto penam halogenado aproximadamente, representado por la fórmula general (1).

35 La reacción tiene lugar en una atmósfera fría o a temperatura ambiente, pero es preferible que se lleve a cabo en una atmósfera fría. La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de -120 a 30°C , y preferentemente, entre -80 a 0°C , finalizándose generalmente la reacción entre 0,1 a 3 horas, y preferentemente, entre 0,5 y 1 hora, aproximadamente.

40 En la presente invención, un compuesto de amina se coordina entonces con el compuesto generado por la reacción entre el compuesto penam halogenado representado por la fórmula general (1) y el reactivo de Grignard (en adelante, en la presente memoria, se puede aludir a este compuesto como "compuesto A"). En esta invención, el compuesto A puede proporcionarse a la reacción subsiguiente, después de aislarlo a partir del sistema reactivo. Sin embargo, desde el punto de vista de la eficiencia de la operación, es preferible que el compuesto A se suministre a la reacción subsiguiente sin aislarlo.

45 Los ejemplos de compuestos de amina incluyen compuestos de monoamina representados por la fórmula general (3), compuestos de diamina representados por la fórmula general (4) compuestos de triamina representados por la fórmula general (5), etc. Estos compuestos de amina pueden utilizarse de forma única o en combinación. Entre estos compuestos de amina, son preferibles los compuestos de triamina representados por la fórmula general (5).

50 Los ejemplos de compuestos monoamínicos representados por la fórmula general (3) incluyen trimetilamina, trietilamina, tributilamina, etildiisopropilamina, diciclohexilmetilamina, N-metil piperidina, trifenilamina, etc. Entre estos compuestos monoamínicos, son preferibles la trietilamina y la etildiisopropilamina.

Los ejemplos de compuestos de diamina representados por la fórmula general (4) incluyen etilendiamina, propilendiamina, N,N,N',N' -tetrametilendiamina, N,N,N',N' -tetraetiletilendiamina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, etc. Entre estos compuestos de diamina, son preferibles N,N,N',N' -tetrametiletilendiamina y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano.

Los ejemplos de compuestos de triamina representados por la fórmula general (5) incluyen *N,N,N',N'',N'''*-pentametildietilentriamina, *N,N,N',N'',N'''*-pentaetildietilentriamina, etc. Entre estos compuestos de triamina, es preferible el *N,N,N',N'',N'''*-pentametildietilentriamina.

5 Estos compuestos de amina son compuestos conocidos y están fácilmente disponibles o pueden obtenerse rápidamente mediante un procedimiento conocido.

La cantidad del compuesto de amina que se utiliza es generalmente de entre 1 y 10 mol, y preferentemente de 1 a 4 mol aproximadamente por 1 mol del compuesto penam halogenado representado por la fórmula general (1), que es un compuesto de iniciación.

10 El compuesto de amina puede utilizarse generalmente en una cantidad de 1 a 10 mol aproximadamente y preferentemente entre 1 a 3 mol por 1 mol del reactivo de Grignard; sin embargo, es preferible que el compuesto de amina se utilice en casi una proporción equimolar con respecto al reactivo de Grignard.

15 La coordinación del compuesto de amina con respecto al compuesto A puede realizarse en una atmósfera fría o a temperatura ambiente, sin embargo, es preferible llevar a cabo la coordinación en una atmósfera fría. Específicamente, la coordinación se realiza generalmente a una temperatura de entre -80 a 20°C, y preferentemente entre -78 a -40°C. La coordinación se finaliza generalmente entre 0,1 y 3 horas aproximadamente, y con preferencia entre 0,5 y 2 horas aproximadamente.

20 En la presente invención, se deja que el acetaldehído actúe sobre un compuesto en el cual se coordina un compuesto de amina con el compuesto A (en lo sucesivo, a este compuesto puede aludirse como "Compuesto B"). En esta invención, el Compuesto B puede suministrarse a la reacción subsiguiente después de haberlo aislado del sistema reactivo, sin embargo, desde el punto de vista de la eficiencia operativa, el compuesto B se suministra preferentemente a la reacción subsiguiente sin aislarlo de la mezcla reactiva.

En la presente invención, el acetaldehído se utiliza generalmente en una cantidad de 1,5 a 10 mol aproximadamente, y preferentemente, entre 3 a 8 mol aproximadamente, por mol, del compuesto penam halogenado representado por la fórmula general (1).

25 La reacción entre el Compuesto B y el acetaldehído se lleva a cabo, bien en una atmósfera fría o a temperatura ambiente. Sin embargo, es preferible que la reacción se lleve a cabo en atmósfera fría. Específicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de, generalmente, entre -80 y 20°C, y preferentemente entre -40 y 0°C; finalizándose la reacción entre, generalmente, 1 y 5 horas, preferentemente entre 1 y 3 horas aproximadamente.

30 El compuesto 6-hidroxietil penam representado por la fórmula general (2) obtenido mediante la reacción anterior, puede extraerse a partir de la mezcla reactiva como un compuesto sustancialmente puro, llevando a cabo los tratamientos conocidos de aislamiento y purificación, que son los tratamientos estándares de extracción y cristalización, después de finalizada la reacción.

35 El procedimiento de producción de la presente invención permite obtener un compuesto 6-hidroxietil penam representado por la fórmula general (2), que constituye un producto intermedio útil para producir carbapenem con alta selectividad.

La presente invención se explica detalladamente a continuación, haciendo referencia a los Ejemplos y al Ejemplo Comparativo. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a estos ejemplos.

Ejemplo 1

40 El compuesto penam halogenado representado por la fórmula general (1) (compuesto (1a): $X^1 = X^2 = \text{Br}$, $R = -\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)_2$, 156 mg, 0,3 mmol), se situó en un matraz de dos cuellos, reemplazándose su atmósfera con gas argón. Entonces, se situaron en el matraz 2,5 ml de tetrahidrofurano (THF), y se enfrió hasta -78°C. Se añadió entonces a dicho matraz bromuro de etilmagnesio (solución THF, 0,98 M, 0,50 ml, 0,49 mmol), agitándose durante 30 minutos.

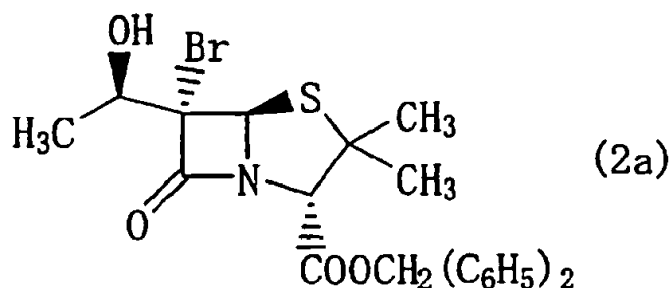
A continuación, se añadieron 0,11 ml (0,51 mmol) de *N,N,N',N'',N'''*-pentametildietil en triamina, calentándose gradualmente hasta -40°C durante una hora, seguido de agitación durante 2 horas.

45 A la mezcla reactiva resultante, se le añadieron 2,0 ml de solución THF de acetaldehído (0,08 ml, 1,5 mmol), que se calentaron gradualmente a 0°C durante 30 minutos, seguido por agitación durante 3 horas.

50 Después de que la reacción finalizara, 1,5 ml de agua y 3,0 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico se añadieron secuencialmente. Mientras se diluía la mezcla reactiva con acetato de etilo, se llevó a cabo la filtración al vacío con Celita. Después de separar el filtrado, se extrajo la capa de agua con acetato de etilo (10 ml x 3 veces). Las capas orgánicas obtenidas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, después de lo cual se destiló el disolvente bajo presión reducida.

Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (tolueno: acetato de etilo = 10:1), obteniéndose 126 mg (rendimiento del 86%) del compuesto objetivo 6-hidroxietil penam representado por la fórmula general (2) (en el compuesto (2a) que se muestra a continuación, $X^2 = \text{Br}$, $R = -\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)_2$).

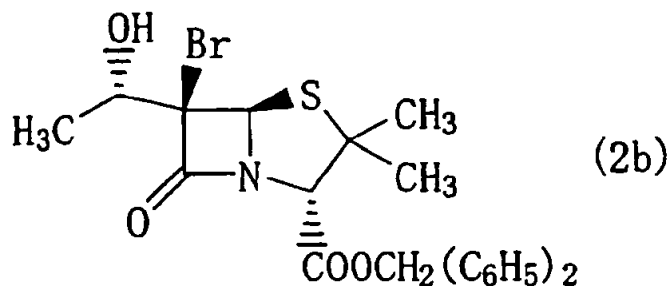
(Quím. 8)



5

En la reacción anterior, se confirmó la producción del estereoisómero (compuesto (2b)), representado por la fórmula siguiente:

(Quím. 9)



10 La estereoselectividad de la reacción de la presente invención se calculó basándose en los rendimientos del compuesto (2a) y del compuesto (2b). Como resultado, la estereoselectividad de la reacción de la presente invención fue del 93%.

Las propiedades físicas del compuesto (2a) se muestran a continuación:

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ ppm:

15 1,26 (s,3H), 1,28 (d,J = 4,0 Hz,3H), 1,63 (s,3H), 2,40 (d,J = 5,2 Hz,1H), 4,08-4,30 (m,1H), 4,61 (s,1H), 5,63 (s,1H), 6,94 (s,1H), 7,30-7,39 (m,10H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

17,96, 25,60, 33,52, 64,89, 67,17, 68,06, 71,87, 74,69, 78,54, 127,06, 127,34, 128,17, 128,28, 128,38, 128,59, 128,61, 128,98, 138,88, 138,95, 165,89, 169,03

20 IR(KBr):3471, 3033, 2978, 2931, 1783, 1746, 1496, 1455, 1373, 1256, 1179, 1020 cm^{-1} .

Ejemplos 2 a 5 y Ejemplo comparativo 1

El compuesto (2a) se produjo de la misma forma que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizaron los compuestos de amina que se muestran en la Tabla 1. En el Ejemplo Comparativo 1, los compuestos de amina no se utilizaron.

25 La Tabla 1 muestra las estereoselectividades de cada ejemplo.

Tabla 1

Ejemplo n°	Compuesto de amina	Estereoselectividad
Ex. 2	Trietilamina	86
Ex. 3	Etildiisopropilamina	82

Ex. 4	1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano	84
Ex. 5	N,N,N',N'-tetrametilendiamina	83
Ej. comp. 1	Ninguno	62

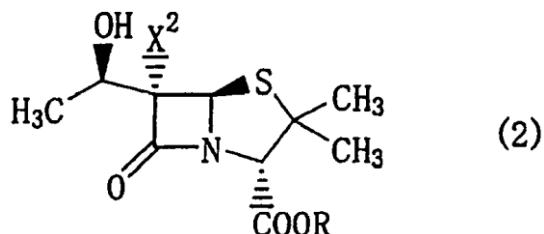
Ejemplo 6

El compuesto (2a) se obtuvo de la misma forma que en el Ejemplo 1, con la excepción de que la trifenilamina se utilizó como compuesto de amina. Utilizando trifenilamina, se produjo el compuesto (2a) con una gran selectividad.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para producir un compuesto penam, en el que el compuesto penam es el compuesto 6-hidroxietyl penam representado por la fórmula general (2) siguiente.

(Quím. 2)

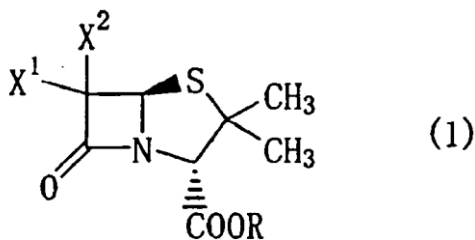


5

en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el ácido carboxílico y X^2 representa Br, comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes:

hacer reaccionar un reactivo de Grignard con un compuesto penam halogenado representado por la fórmula general (1) a continuación:

10 (Quím. 1)



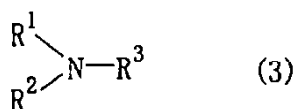
en la que R y X^2 son iguales que anteriormente, y X^1 representa Br;

hacer reaccionar el compuesto generado con un compuesto de amina; y

hacer reaccionar además el compuesto generado con acetaldehído.

15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de amina es por lo menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en compuestos de monoamina representados por la fórmula general (3) a continuación:

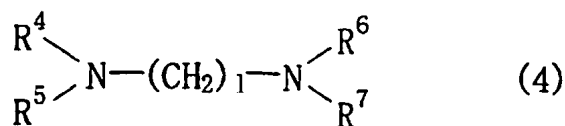
(Quím. 3)



20 en la que R^1 , R^2 y R^3 pueden ser iguales o distintos y representan independientemente un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo cicloalquilo C_{3-8} o un grupo fenilo, y R^2 y R^3 pueden estar unidos entre ellos para formar un grupo alquileo C_{2-6} ;

los compuestos de diamina representados por la fórmula general (4) siguiente:

(Quím. 4)

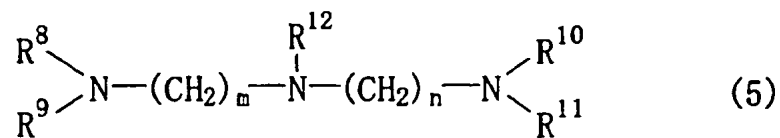


25

en la que R^4 , R^5 , R^6 y R^7 pueden ser iguales o distintos y representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , pudiendo estar unidos entre sí R^4 y R^6 , y R^5 y R^7 para formar un grupo alquileo C_{1-4} , y 1 representa un número entero de 2 a 4; y

los compuestos de triamina representados por la fórmula general (5) a continuación:

5 (Quím. 5)



en la que R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} representan independientemente un grupo C_{1-4} alquilo, y m y n representan independientemente un entero de 2 a 4.

10 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se utilizan de 1 a 10 ml de compuesto de triamina por mol de reactivo de Grignard.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el reactivo de Grignard es un haluro de alquilo C_{1-4} de magnesio.