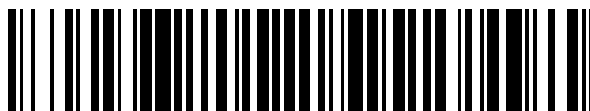


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 280**

51 Int. Cl.:

**C07F 13/00** (2006.01)

**C07F 15/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2011 E 11767632 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2627658**

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

30 Prioridad:

**11.10.2010 EP 10290547**

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

**24.11.2014**

73 Titular/es:

**WEYLICHEM SWITZERLAND AG (50.0%)  
Rothausstrasse 61  
4132 Muttenz , CH y  
WEYLICHEM LAMOTTE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SIDOT, CHRISTIAN;  
CARON, AUDREY;  
LADWIG, MIRIAM y  
REINHARDT, GERD**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 523 280 T3

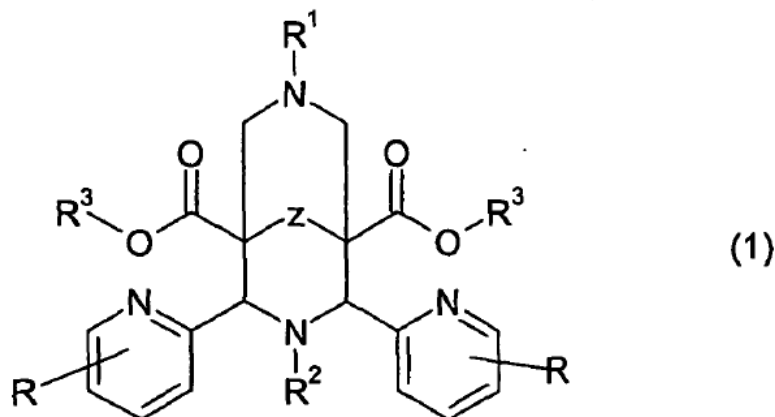
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 complejos con metales y 3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano

5 El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos complejos con hierro o manganeso y con ligandos de 3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano

10 Los compuestos de 3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano constituyen unos interesantes compuestos para diversos usos. Entre otras cosas, unos compuestos complejos con metales de transición, que contienen un ligando de acuerdo con la fórmula (1)



15 son unos catalizadores muy eficaces, que en combinación con unos peróxidos se pueden emplear para el blanqueo de ensuciamientos coloreados en agentes de lavado y limpieza. Unos ejemplos de ellos se encuentran en el documento de solicitud de patente internacional WO 00/60045 y en el documento de patente europea EP 1 678 286. Para este uso se requieren unas altas purezas de los productos, puesto que unas trazas de iones de metales libres pueden contribuir a unas reacciones secundarias indeseadas, y por consiguiente al deterioro para el material lavado. Algunos de estos compuestos complejos son, sin embargo, también extremadamente eficaces en presencia del oxígeno del aire y hacen posible un blanqueo de unos ensuciamientos que contienen aceites, prescindiéndose de la utilización de los peróxidos de hidrógeno o de las persales inorgánicas que de lo contrario son usuales. Unos ejemplos de ellos se describen, entre otros lugares, en el documento WO 03/104234.

20 A causa de su mecanismo de acción con el oxígeno, en una época reciente se ha descubierto otro sector de uso para esta clase de sustancias. Así, en el documento WO 2008/003652 se describe la utilización de tales compuestos complejos de metales de transición como catalizadores para la desecación de pinturas y barnices que se basan en resinas alquídicas. En este caso, ellos sirven como una alternativa favorable para el medio ambiente con respecto a los derivados de ácidos grasos que contienen cobalto, de los que se sospecha que provocan un cáncer.

25 Ciertos ligandos de la fórmula (1) y sus compuestos complejos con metales se han descrito detalladamente en la bibliografía. La síntesis de estos ligandos se describe p.ej. en las citas bibliográficas de Arzneimittelforschung 1965, 15(11), 1327-1330, de Eur. J. Org. Chem. (2008) 1019 -1030 o en el documento de solicitud de patente internacional WO 2006/133869, mientras que en los documentos WO 00/60045, WO 02/48301 y en la cita bibliográfica Inorg. Chimica Acta, 337 (2002) 407- 419 se describen unas reacciones de formación de compuestos complejos.

30 Las conocidas reacciones de formación de compuestos complejos se efectúan mediante una conversión química del respectivo ligando de la fórmula (1) con una sal metálica en una solución homogénea o heterogénea. En la mayoría de los casos, se trabaja en este contexto de un modo exento de agua (anhidro) en el seno de un disolvente orgánico. En este caso, tanto el ligando como también la sal metálica se disuelven por separado en unos disolventes orgánicos, tales como acetonitrilo o metanol, y a continuación se lleva a cabo la formación de compuestos complejos en una solución homogénea. En este caso, se trabaja bajo argón o nitrógeno y en condiciones exentas de agua (anhidras). Puesto que también los compuestos complejos con metales, que se han formado, tienen una buena solubilidad en la mezcla de disolventes, para el aislamiento de los compuestos complejos se tiene que emplear otro disolvente (en la mayoría de los casos un éter), con el fin de poder aislar el producto en una forma cristalina. Frecuentemente, el compuesto complejo tiene que ser recristalizado seguidamente todavía para la purificación ulterior. Los rendimientos son en este caso solamente moderados y se sitúan entre un 40 y un 70 %.

35 Los procedimientos de síntesis que se describen requieren, para el aislamiento del producto final, por lo menos dos diferentes disolventes orgánicos y unas condiciones rigurosamente anhidras (unos disolventes anhidros, una superposición con argón o nitrógeno de la reacción), con lo que la conversión química a gran escala técnica de la reacción causa problemas y gastos.

50

En determinadas condiciones, la reacción de formación de compuestos complejos se puede llevar a cabo también como una reacción heterogénea en agua, tal como se describe p.ej. en el documento WO 2010/069524. En este caso, se añade una solución acuosa de una sal de hierro(II) a la suspensión del ligando en agua, aislándose después de cierto tiempo el compuesto complejo con hierro(II) del ligando (1) o bien mediante una desecación por atomización o mediante una filtración y una desecación. De acuerdo con este procedimiento, se obtienen ciertamente unos altos rendimientos, pero la pureza del compuesto complejo se sitúa solamente en el orden de magnitud de un 95 %. Esto no es sorprendente, puesto que al realizar la desecación por atomización no se pueden separar productos secundarios de ningún tipo tales como los iones de hierro(III), que siempre están presentes en unas sales de hierro(II), y el ligando que no ha sido convertido químicamente. Este caso se da también al realizar el aislamiento mediante una filtración, puesto que el ligando no convertido en un compuesto complejo es insoluble en agua y permanece en el producto final. También en el caso de este modo de proceder es solamente muy difícil eliminar unas cantidades restantes adheridas de unas sales de hierro(III), puesto que el compuesto complejo con hierro(II) del ligando de la fórmula (1) tiene una solubilidad en agua de un 7 %, en peso, y en el caso de un lavado demasiado frecuente se disminuye el rendimiento aislado.

Por consiguiente, se planteó la misión de poner a disposición un procedimiento mejorado, que se pueda llevar a cabo a gran escala técnica, para la preparación de unos compuestos complejos con metales con unos ligandos de la fórmula (1), pudiéndose obtener los compuestos complejos con metales en particular con unas altas purzas.

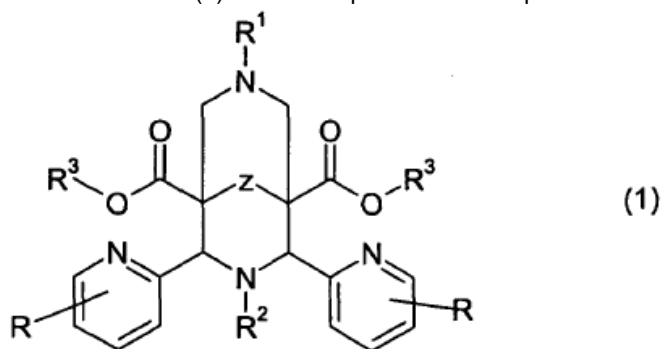
Sorprendentemente, se encontró por fin que el problema planteado por esta misión ha sido resuelto, y que se pueden preparar unos compuestos complejos con hierro y manganeso de la siguiente fórmula (2) en unas altas purzas, cuando se trabaja en una mezcla de disolventes que está constituida a base de acetona y agua.

Por lo tanto es un objeto del presente invento un procedimiento para la preparación de uno o varios compuestos complejos con metales de la fórmula (2)



en la que

- M** es un metal escogido entre el conjunto que se compone de Mn(II), Mn(III), Mn(IV), Fe(II), Fe(III) ó Fe(IV),
- X** es un compuesto coordinador escogido entre el conjunto que se compone de unos aniones mono-, bi- o tri-(cargados eléctricamente) o de unas moléculas neutras, que se pueden coordinar de una manera mono-, bi- o tridentada con un metal, de manera preferida OH<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, S<sup>2-</sup>, R<sup>a</sup>S<sup>-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, H<sub>2</sub>O, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, R<sup>b</sup>OH, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, CN<sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, R<sup>a</sup>COO<sup>-</sup> ó SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, siendo R<sup>a</sup> H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y R<sup>b</sup> alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- Y** representa un ión de signo contrario no coordinador, que garantiza la compensación de las cargas eléctricas del compuesto complejo, de manera preferida R<sup>c</sup>SO<sub>4</sub><sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup> ó R<sup>c</sup>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, siendo R<sup>c</sup> H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- a** es 1 ó 2 y de manera preferida 1,
- x** es 1 ó 2 y de manera preferida 1,
- n** es un número de 0 a 4,
- m** es un número de 0 a 8, y
- L** representa un ligando de la fórmula (1) o su forma protonada o desprotonada



en la que

- R** es hidrógeno, hidroxilo o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sup>1</sup>** es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, piridinil-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>N(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;
- R<sup>2</sup>** es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o piridinil-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sup>3</sup>** es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- z** es C=O ó C(OH)<sub>2</sub> y
- k** significa un número de 1 a 6,

5 caracterizado por que la conversión química de uno o varios ligandos de la fórmula (1) con una sal de hierro o manganeso, en particular con cloruro de hierro(II), en una mezcla de acetona y agua, tiene lugar en el intervalo de temperaturas de 0 a 50 °C, de manera preferida de 5 a 35 °C, y de manera especialmente preferida de 10 a 25 °C, y para esto se pone en contacto una solución o una suspensión, de manera preferida una solución, de uno o varios de los ligandos de la fórmula (1) en acetona con una solución acuosa de sal metálica de la sal de hierro o manganeso en el intervalo de temperaturas en el que tiene lugar la conversión química.

10 Los ligandos de la fórmula (1) son bien solubles en acetona. Los compuestos complejos con metales de la fórmula (2) son difícilmente solubles en unas mezclas de acetona y agua. En el caso de la adición de la solución acuosa de la sal metálica a la solución del ligando de la fórmula (1) en acetona o viceversa se llega inmediatamente a una reacción de formación de un compuesto complejo, a partir de la cual precipita el correspondiente compuesto complejo con un metal de la fórmula (2). Puesto que tanto el ligando no convertido químicamente de la fórmula (1) como también eventualmente la sal metálica no convertida químicamente son bien solubles en una mezcla de acetona y agua, estos compuestos, después del aislamiento del compuesto complejo con un metal de la fórmula (2), pueden ser bien separados con respecto de éste. Así, se accede en unos buenos rendimientos de espacio-tiempo a los deseados compuestos complejos de la fórmula (2) en unas altas purzas.

20 Los compuestos complejos con metales de la fórmula (2), que se han preparado según el procedimiento conforme al invento, tienen de manera preferida unas purzas > 99 % (determinación según una HPLC).

De manera especialmente preferida, con el procedimiento conforme al invento se preparan uno o varios compuestos complejos de las fórmulas [FeLCl]Cl, [FeL(SO<sub>4</sub>)], [MnLCl]Cl, [MnL(SO<sub>4</sub>)], [FeLCl]PF<sub>6</sub>, [FeL(H<sub>2</sub>O)][PF<sub>6</sub>]<sub>2</sub> ó [FeL(H<sub>2</sub>O)][BF<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, escogiéndose L en particular entre el conjunto que se compone de

25 2,4-di-(2-piridil)-3-metil-7-(piridin-2-ilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo (N2Py3o),  
2,4-di-(2-piridil)-3-(piridin-2-ilmetil)-7-metil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo (N2Py3u),  
30 2,4-di-(2-piridil)-3-metil-7-(piridin-2-ilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dietilo,  
2,4-di-(2-piridil)-3,7-bis-(piridin-2-ilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo (N2Py4),  
2,4-di-(2-piridil)-3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo (N2Py2),  
2,4-di-(2-piridil)-3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dietilo,  
35 2,4-di-(2-piridil)-3-metil-7-(N,N'-dimetiletilamino)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo,

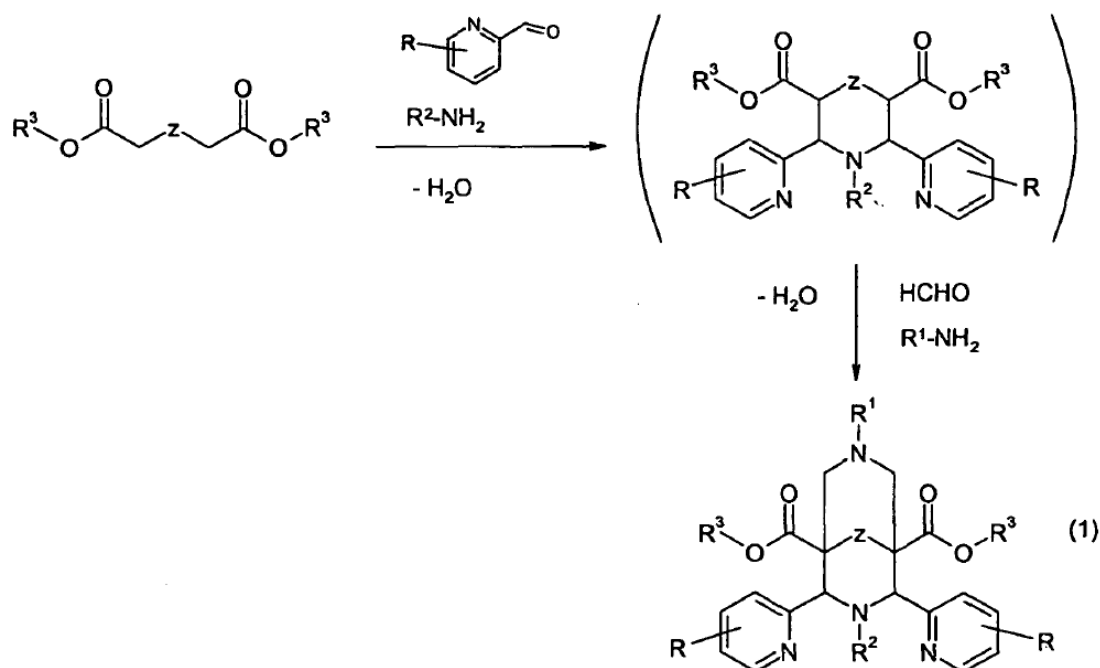
y de los correspondientes dihidroxicetales.

40 En una forma de realización del invento preferida a su vez expuesta aquí seguidamente, con el procedimiento conforme al invento se preparan uno o varios compuestos complejos de las fórmulas [FeLCl]Cl, [FeL(SO<sub>4</sub>)], [MnLCl]Cl ó [MnL(SO<sub>4</sub>)], de manera especialmente preferida uno o varios compuestos complejos de las fórmulas [FeLCl]Cl y [FeL(SO<sub>4</sub>)], y en particular uno o varios compuestos complejos de la fórmula [FeLCl]Cl.

45 Los ligandos de la fórmula (1) que se emplean en el procedimiento conforme al invento son convertidos en compuestos complejos mediante este procedimiento y se vuelven a encontrar por consiguiente en los compuestos complejos con metales de la fórmula (2) que se han preparado. No obstante, ellos pueden presentarse en los compuestos complejos con metales de la fórmula (2) de tal manera que un grupo de cetona o carbonilo **z** (**z** = C=O) obtenido sea transformado por medio de la presencia de agua, en el transcurso del procedimiento conforme al invento, en la forma hidratada (**z** = C(OH)<sub>2</sub>). Esto significa que los ligandos en los compuestos complejos con metales de la fórmula (2) se pueden presentar como dihidroxicetales, incluso aunque ellos hayan sido empleados en el procedimiento conforme al invento en forma de las cetonas.

50 El hecho de que los ligandos se presentan frecuentemente en una forma convertida en un compuesto complejo como dihidroxicetales (**z** = C(OH)<sub>2</sub>), se muestra p.ej. en la cita bibliográfica Inorg. Chimica Acta, 337 (2002) 407-419 por medio un análisis de la estructura mediante rayos X.

55 La preparación de los ligandos a gran escala técnica se puede efectuar de acuerdo con los datos del documento DE 601 20 781 o del documento WO 2006/133869 según el siguiente esquema de reacciones:



5 Partiendo de unos diésteres de ácidos dicarboxílicos, se llevan a cabo en un alcohol de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo etanol, propanoles o butanoles, dos etapas de condensación según Mannich mediando separación de agua. Después de haberse terminado la separación del agua, se enfría, el producto se separa por filtración y se lava. Según sea la preparación, los ligandos pueden resultar en forma de unos cristales más o menos grandes. Ellos se pueden emplear entonces para la reacción de formación de compuestos complejos o bien en un estado húmedo con el disolvente o en una forma secada.

10 En otra forma preferida de realización del procedimiento conforme al invento, los ligandos de la fórmula (1) se escogen entre el conjunto que se compone de 2,4-di-(2-piridil)-3-metil-7-(piridin-2-ilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo (N2Py3o), 2,4-di-(2-piridil)-3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo (N2Py2) y de los correspondientes dihidroxicetales.

15 Unos compuestos coordinadores **X** de los compuestos complejos con metales de la fórmula (2) proceden de manera preferida de la sal de hierro o manganeso que se ha utilizado en el procedimiento conforme al invento. No obstante, ellos pueden proceder también del disolvente, en particular cuando **X** es = H<sub>2</sub>O.

20 Se prefieren en particular unos compuestos coordinadores **X** escogidos entre el conjunto que se compone de Cl<sup>-</sup> y SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>. Dentro de éstos se prefiere el Cl<sup>-</sup>.

También unos iones de signo contrario **Y** no coordinadores pueden proceder de manera preferida de la sal de hierro o manganeso que se ha utilizado en el procedimiento conforme al invento, por ejemplo cuando **Y** posee el mismo significado que **X**.

25 Se prefieren en particular unos iones de signo contrario **Y** no coordinadores escogidos entre el conjunto que se compone de Cl<sup>-</sup> y SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>. Dentro de éstos se prefiere el Cl<sup>-</sup>.

En una forma preferida de realización del invento, **X** e **Y** tienen el mismo significado.

30 En lo sucesivo, la sal de hierro o manganeso utilizada en el procedimiento conforme al invento se designará también de un modo abreviado como "sal metálica".

35 De manera preferida, como una sal metálica para el procedimiento conforme al invento se utiliza una sal de un metal(II). En una forma de realización del invento, preferida dentro de ésta, la sal de un metal(II) es una sal de hierro(II); prefiriéndose especialmente el cloruro de hierro(II) y el sulfato de hierro(II). En otra forma de realización del invento, preferida dentro de ésta, la sal de un metal (II) se escoge entre el conjunto que se compone de cloruro de hierro(II), sulfato de hierro(II), cloruro de manganeso (II) y sulfato de manganeso (II). Como una sal metálica se prefiere en particular el cloruro de hierro(II).

40 En una forma especialmente preferida de realización del procedimiento conforme al invento, se preparan uno o varios compuestos complejos de la fórmula [FeLC]Cl, en la que **L** significa 2,4-di-(2-piridil)-3-metil-7-(piridin-2-ilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo (N2Py3o) o el correspondiente dihidroxicetal.

En este caso, se hace(n) reaccionar con el cloruro de hierro(II) el 2,4-di-(2-piridil)-3-metil-7-(piridin-2-ilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo o el correspondiente dihidroxicetal o unas mezclas de éstos.

5 En otra forma preferida de realización del procedimiento conforme al invento, los ligandos **L** se emplean en el procedimiento en forma de las cetonas ( $z = C=O$ ).

10 En otra forma preferida de realización del procedimiento conforme al invento se preparan uno o varios compuestos complejos con metales de la fórmula (2), en la que los ligandos **L** convertidos en compuestos complejos se presentan en forma de los dihidroxicetales ( $z = C(OH)_2$ ).

15 El procedimiento conforme al invento consiste muy generalmente en que el uno o los varios ligando(s) de la fórmula (1) se disuelve(n) o suspende(n) en acetona, y se pone(n) en contacto a las mencionadas temperaturas con una solución acuosa de una sal metálica y se llevan a la conversión química. De manera ventajosa, esto se realiza mediando agitación de la mezcla de reacción.

20 El procedimiento conforme al invento se efectúa preferiblemente de tal manera que el uno o los varios ligando(s) de la fórmula (1) se disuelve(n) o suspende(n) en acetona y se mezclan mediando agitación con la solución acuosa de sal metálica de la sal de hierro o manganeso.

25 Los ligandos de la fórmula (1) se pueden emplear en una forma secada o aislada en el procedimiento conforme al invento. Los ligandos de la fórmula (1) se pueden emplear en el procedimiento conforme al invento, no obstante, después de su preparación y separación a partir la mezcla de reacción, tal como p.ej. después de su preparación y separación por filtración, y eventualmente después de haberse efectuado un lavado, sin ninguna desecación o sin una desecación completa, en una forma húmeda con un disolvente. En este caso, los ligandos de la fórmula (1) se emplean en común con un disolvente en el procedimiento conforme al invento. El correspondiente disolvente se presenta entonces de manera preferida en una proporción de < 30 % en peso y de manera especialmente preferida en una proporción de < 20 %, en cada caso referida a la cantidad de los ligandos de la fórmula (1). El disolvente, que se introduce en este caso, en común con los ligandos de la fórmula (1), en el procedimiento conforme al invento, es de manera preferida una mezcla de agua y un disolvente orgánico, y de manera especialmente preferida una mezcla de agua y un alcohol. El alcohol se escoge de manera preferida entre unos alcoholes de  $C_1$ - $C_4$ , y de manera especialmente preferida es el iso-butanol.

35 En el procedimiento conforme al invento, la relación ponderal de la acetona al ligando de la fórmula (1) es de manera preferida de desde 15,0 : 1,0 hasta 0,5 : 1,0, y de manera especialmente preferida de desde 10,0 : 1,0 hasta 1,2 : 1,0. En este caso la cantidad requerida de acetona se ha de adaptar a la solubilidad del ligando de la fórmula (1) en acetona y puede variar por lo tanto según sea el ligando de la fórmula (1).

40 En el procedimiento conforme al invento, la relación molar del ligando de la fórmula (1) a la sal metálica es de manera preferida de desde 0,9 : 1,0 hasta 1,2 : 1,0. De manera especialmente preferida, por 1 mol del ligando de la fórmula (1) se utilizan desde 0,99 hasta 1,01 moles de la sal metálica.

45 En el procedimiento conforme al invento, la sal metálica disuelta en una solución acuosa se emplea de manera preferida en una concentración de 10 a 50 % en peso, y de manera especialmente preferida en una concentración de 20 a 40 % en peso.

50 En el caso de la adición de la sal metálica al uno o a los varios ligando(s) disuelto(s) o suspendido(s) de la fórmula (1) aparece un ligero desprendimiento de calor y el compuesto complejo con un metal de la fórmula (2) precipita a partir de la mezcla de disolventes. Para la compleción de la reacción se puede agitar posteriormente. A continuación, el producto se puede aislar mediante filtración o centrifugación y lavar.

55 La separación de los compuestos complejos con metales de la fórmula (2) se puede efectuar en forma de un material sólido a partir de la mezcla de reacción de acuerdo con unos métodos que son habituales para un experto en la especialidad, y se efectúa de manera preferida mediante una filtración. De manera preferida, el compuesto complejo con un metal de la fórmula (2) se lava, después de su separación a partir de la mezcla de reacción. Para el lavado se utilizan de manera preferida acetona, agua o unas mezclas de acetona y agua. De manera preferida, el compuesto complejo con un metal se seca después de su separación a partir de la mezcla de reacción y de manera preferida se seca después del lavado.

60 De manera preferida, el procedimiento conforme al invento se lleva a cabo a unas temperaturas de 5 a 35 °C y de manera especialmente preferida a unas temperaturas de 10 a 25 °C. En particular a estas temperaturas se obtienen en un alto rendimiento unos compuestos complejos con metales cristalinos de la fórmula (2) con unas muy buenas propiedades de filtración y unas humedades residuales más bajas en la torta del filtro. Después de una desecación de los compuestos complejos con metales de la fórmula (2) se obtiene un polvo libremente fluyente, de cuya molienda se puede prescindir.

65

El procedimiento conforme al invento se puede llevar a cabo bajo una atmósfera de un gas protector, tal como p.ej. bajo una atmósfera de nitrógeno.

De manera preferida, el procedimiento conforme al invento se lleva a cabo bajo la presión del entorno.

En otra forma preferida de realización del invento **X** e **Y** tienen unos significados diferentes. En este caso, se pueden preparar en primer lugar p.ej. unos compuestos complejos con metales de la fórmula (2), en los cuales **X** e **Y** poseen los mismos significados, y de manera especialmente preferida significan cloruro, y a continuación se intercambian los iones de signo contrario **Y** no coordinadores. En el caso de este modo de proceder, para el intercambio de **Y** se utiliza una sal de un metal alcalino o de un metal alcalino-térreo, que contiene el nuevo ion de signo contrario **Y** no coordinador. Por ejemplo, se pueden obtener unos compuestos complejos con metales de la fórmula (2) con **Y** = PF<sub>6</sub><sup>-</sup> (hexafluorofosfatos), mediante el recurso de que en primer lugar se preparan unos compuestos complejos con metales con **X** = **Y** = Cl<sup>-</sup>, y el ion de signo contrario Cl<sup>-</sup> no coordinador se intercambia a continuación, por medio del KPF<sub>6</sub>, por el nuevo ion de signo contrario PF<sub>6</sub><sup>-</sup> no coordinador. Tales reacciones de intercambio son conocidas de un modo general para un experto en la especialidad.

En comparación con los procedimientos de acuerdo con el estado de la técnica, en el caso del procedimiento conforme al invento se alcanzan unos buenos rendimientos de espacio-tiempo, unos cortos períodos de tiempo de filtración y desecación y unas altas purzas de los productos.

Los siguientes Ejemplos deben de ilustrar más detalladamente el invento pero sin restringirlo a ellos.

### Ejemplos

Preparación del ligando 2,4-di-(2-piridil)-3-metil-7-(piridin-2-ilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo (N2Py3o)

11,2 kg del éster dimetílico de ácido acetoadicarboxílico (al 97 % en peso; 64 moles) se disuelven en 15 kg de iso-butanol. La solución se enfría a 10 °C, a continuación se añaden gota a gota 13,4 kg de piridina-2-aldehído (al 99 % en peso, 125 moles) en 10 kg de iso-butanol, seguidos por 4,8 kg de metilamina (al 40 % en peso en agua, 62 moles) de tal manera que la temperatura permanezca inalterada en el caso de una refrigeración invariable. La mezcla de reacción se calienta entonces a 40 - 45 °C, y a una temperatura interna de 40 - 45 °C se separa por destilación en vacío un azeótropo (17 litros) que está constituido a base de iso-butanol y agua. Mientras tanto, se añaden dosificadamente de manera continua 15 litros de iso-butanol. Después de haber enfriado a la temperatura ambiente se añaden dosificadamente 8,4 kg de amino-metil-piridina (78 moles) y el embudo dosificador se lava posteriormente con 7,0 kg de iso-butanol. Luego se añaden 13,5 kg de una solución de formaldehído (al 37 % en peso en agua, 166,5 moles) en el transcurso de 15 - 30 minutos. Después de haberse terminado la adición, la mezcla se calienta a 55 - 60 °C y se agita posteriormente durante 1,5 horas. A continuación, a una temperatura interna de como máximo 60 °C, se separan por destilación 55 kg de una mezcla azeótropa constituida a base de iso-butanol y agua, mientras que se añaden continuamente 36 kg de iso-butanol. Se ventila con nitrógeno y se enfría a la temperatura ambiente. El material precipitado formado se separa por filtración y se lava con iso-butanol. El ligando se puede emplear en forma de la torta húmeda del filtro en la reacción de formación de compuestos complejos o sino se puede secar en vacío a 50 °C. En este caso se obtienen 23,3 kg (72,1 %) del 2,4-di-(2-piridil)-3-metil-7-(piridin-2-ilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo en forma de un polvo cristalino e incoloro.

#### Ejemplo 1

Cloruro de hierro (1+) y cloro[9,9-dihidroxi-3-metil-2,4-di(2-piridinil-κN)-7-[(2-piridinil-κN)metil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-1,5-dicarboxilato de dimetilo κN3, κN7], (1:1)

Se disolvieron 186,8 kg (362,7 moles) del 2,4-di-(2-piridil)-3-metil-7-(piridin-2-ilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo en 1.100 kg de acetona a 10 - 14 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, en el transcurso de 1 hora se añadió una solución al 30 % en peso de FeCl<sub>2</sub> en agua (154 kg; 364 moles) y se agitó posteriormente durante 4 horas a 18 - 22 °C. El precipitado finamente cristalino de color amarillo se separó por filtración en el transcurso de 15 minutos y se lavó 2 veces con acetona fría. El producto se secó a 30 °C en vacío. Se obtienen 232,5 kg de cloruro de hierro (1+) y cloro[9,9-dihidroxi-3-metil-2,4-di(2-piridinil-κN)-7-[(2-piridinil-κN)metil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-1,5-dicarboxilato de dimetilo-κN3, κN7] (1:1) como un polvo de color amarillo. Contenido activo 99,9 % (HPLC); rendimiento: 94 %.

#### Ejemplo comparativo 1 (de acuerdo con el documento WO 2010/069524)

En un recipiente de reacción se introdujeron y cargaron 220,0 kg (12,2 moles) de agua y 145,1 kg (280 moles) del 2,4-di-(2-piridil)-3-metil-7-(piridin-2-ilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo (N2Py3o) y mediando agitación se preparó una suspensión homogénea. A continuación se añadieron 119,5 kg (283 moles) de una solución acuosa de cloruro de hierro(II) (al 30,2 % en peso) en el transcurso de 120 minutos. Durante este

período de tiempo, la mezcla de reacción se mantiene a 20 a 25 °C. Para la compleción de la reacción se agita posteriormente durante 25 horas y a continuación se separa por filtración. A causa de las malas propiedades de filtración, después de un período de tiempo de filtración de 160 minutos se obtiene una torta del filtro con una humedad residual de 44 % en peso, que a continuación se seca en el armario de calentamiento a 50 °C en el transcurso de 125 horas, con el fin de alcanzar una humedad residual de < 1 % en peso. De esta manera se obtuvo el cloruro de hierro (1+) y cloro[9,9-dihidroxi-3-metil-2,4-di(2-piridinil-κN)-7-[(2-piridinil-κN)metil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-1,5-dicarboxilato de dimetilo-κN3, κN7] (1:1) como un material sólido conglutinado, de color pardo amarillento, que tiene que ser molido antes de la elaboración ulterior.  
Rendimiento (tal cual): 96,7 %; pureza: 95,4 % (HPLC); rendimiento: 92,2 %.

#### Ejemplo 2

Compuesto complejo con cloruro de manganeso (II) del éster metílico del ácido 3,7-dimetil-9-oxo-2,4-di-2-piridil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-1,5-dicarboxílico

El ligando éster metílico del ácido 3,7-dimetil-9-oxo-2,4-di-2-piridil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-1,5-dicarboxílico se preparó de acuerdo con la cita bibliográfica *Arzneimittelforschung* 1965, 15(11), 1327 - 1330. 5 kg (11,4 moles) del éster metílico del ácido 3,7-dimetil-9-oxo-2,4-di-2-piridil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-1,5-dicarboxílico se disolvieron a la temperatura ambiente (20 °C) en 60 kg de acetona. Mediando agitación se añadieron a esto gota a gota 2,26 kg (11,4 moles) de cloruro de manganeso (II) tetrahidrato, disueltos en 5,26 kg de agua, en el transcurso de 30 minutos. Mediando agitación se añadieron a esto gota a gota 2,26 kg (11,4 moles) de cloruro de manganeso (II) tetrahidrato, disueltos en 5,26 kg de agua en el transcurso de 30 minutos. Se formó inmediatamente una suspensión de color beige, que fue agitada posteriormente durante 30 minutos.

A continuación, el material sólido se separó por filtración, se lavó con acetona y se secó a 30 °C bajo una presión reducida. Rendimiento: 6,21 kg (93,5 %) de un polvo finamente cristalino, de color beige, del compuesto complejo de la fórmula (2) con  $M = Mn$ ,  $X = Y = Cl$ ,  $R = H$ ,  $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$ . Pureza < 99 % (HPLC).

#### Ejemplo 3

Cloruro de hierro (1+) y cloro[9,9-dihidroxi-3-metil-2,4-di(2-piridinil-κN)-7-[(2-piridinil-κN)metil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-1,5-dicarboxilato de dimetilo-κN3, κN7] (1:1), preparado a partir de la torta húmeda del filtro del ligando.

Se procedió como en el Ejemplo 1, pero el ligando 2,4-di(2-piridil)-3-metil-7-(piridin-2-ilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo no se secó, sino que se empleó en forma de la torta húmeda del filtro (85,6 % en peso del ligando, 11,5 % en peso de H<sub>2</sub>O, 2,9 % en peso de iso-butanol) para la formación del compuesto complejo. Rendimiento 92,2 % de cloruro de hierro (1+) y cloro[9,9-dihidroxi-3-metil-2,4-di(2-piridinil-κN)-7-[(2-piridinil-κN)metil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-1,5-dicarboxilato de dimetilo-κN3, κN7]] (1:1), como un polvo de color amarillo. Contenido activo 99,7 % (HPLC).



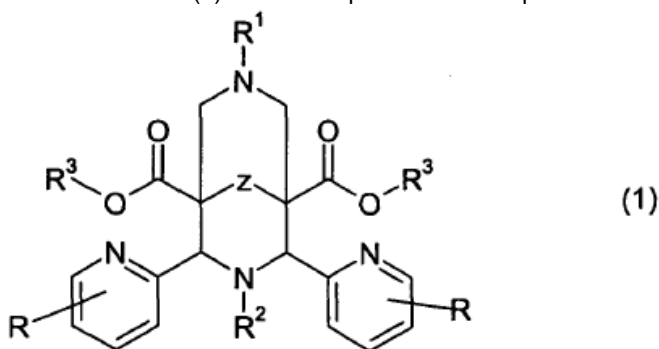
## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de uno o varios compuestos complejos con metales de la fórmula (2)



en la que

- M** es un metal escogido entre el conjunto que se compone de Mn(II), Mn(III), Mn(IV), Fe(II), Fe(III) ó Fe(IV),  
**X** es un compuesto coordinador escogido entre el conjunto que se compone de unos aniones mono-, bi- o tri- (cargados eléctricamente) o de unas moléculas neutras, que se pueden coordinar de manera mono-, bi- o tridentada con un metal,  
**Y** representa un ión de signo contrario no coordinador, que garantiza la compensación de las cargas eléctricas del compuesto complejo,  
**a** es 1 ó 2,  
**x** es 1 ó 2,  
**n** es un número de 0 a 4,  
**m** es un número de 0 a 8, y  
**L** representa un ligando de la fórmula (1) o su forma protonada o desprotonada



en la que

- R** es hidrógeno, hidroxilo o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
**R<sup>1</sup>** es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, piridinil-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>N(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;  
**R<sup>2</sup>** es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, piridinil-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
**R<sup>3</sup>** es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
**z** es C=O ó C(OH)<sub>2</sub> y  
**k** significa un número de 1 a 6,

**caracterizado por que** la conversión química de uno o varios ligandos de la fórmula (1) con una sal de hierro o manganeso en una mezcla de acetona y agua tiene lugar en el intervalo de temperaturas de 0 a 50 °C, y a este fin se pone en contacto una solución o una suspensión de uno o varios de los ligandos de la fórmula (1) en acetona con una solución acuosa de sal metálica de la sal de hierro o manganeso, en el intervalo de temperaturas, en el que tiene lugar la conversión química.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que X** se escoge entre el conjunto que se compone de OH<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, NO, S<sup>2-</sup>, R<sup>a</sup>S<sup>-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, H<sub>2</sub>O, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, R<sup>b</sup>OH, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, CN<sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, R<sup>a</sup>COO<sup>-</sup> y SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, siendo R<sup>a</sup> H ó alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y R<sup>b</sup> alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por que Y** se escoge entre el conjunto que se compone de R<sup>c</sup>SO<sub>4</sub><sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup> y R<sup>c</sup>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, siendo R<sup>c</sup> H ó alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

4. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 3, **caracterizado por que él** tiene lugar dentro del intervalo de temperaturas de 5 a 35 °C.

5. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 4, **caracterizado por que** se preparan uno o varios compuestos complejos de las fórmulas [FeLCl]Cl, [FeL(SO<sub>4</sub>)], [MnLCl]Cl, [MnL(SO<sub>4</sub>)], [FeLCl]PF<sub>6</sub>, [FeL(H<sub>2</sub>O)][PF<sub>6</sub>]<sub>2</sub> ó [FeL(H<sub>2</sub>O)][BF<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, escogiéndose L en particular entre el conjunto que se compone de

- 2,4-di-(2-piridil)-3-metil-7-(piridin-2-ilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo (N2Py3o),  
 2,4-di-(2-piridil)-3-(piridin-2-ilmetil)-7-metil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo (N2Py3u),  
 2,4-di-(2-piridil)-3-metil-7-(piridin-2-ilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dietilo,

2,4-di-(2-piridil)-3,7-bis-(piridin-2-ilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo (N2Py4),

2,4-di-(2-piridil)-3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo (N2Py2),

2,4-di-(2-piridil)-3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dietilo,

5 2,4-di-(2-piridil)-3-metil-7-(N,N'-dimetiletilamino)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo,

y de los correspondientes dihidroxicetales.

10 6. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 5, **caracterizado por que** los ligandos de la fórmula (1) se escogen entre el conjunto que se compone de 2,4-di-(2-piridil)-3-metil-7-(piridin-2-ilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo (N2Py3o), 2,4-di-(2-piridil)-3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo (N2Py2) y de los correspondientes dihidroxicetales.

15 7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que X** se escoge entre el conjunto que se compone de  $\text{Cl}^-$  y  $\text{SO}_4^{2-}$  y de manera preferida es  $\text{Cl}^-$ .

20 8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado por que Y** se escoge entre el conjunto que se compone de  $\text{Cl}^-$  y  $\text{SO}_4^{2-}$  y de manera preferida es  $\text{Cl}^-$ .

9. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 8, **caracterizado por que** la sal de hierro o manganeso que se emplea es una sal de un metal(II).

25 10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado por que** la sal de un metal(II) se escoge entre el conjunto que se compone de cloruro de hierro(II), sulfato de hierro(II), cloruro de manganeso(II) y sulfato de manganeso(II).

30 11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado por que** la sal de un metal (II) es cloruro de hierro(II).

35 12. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 11, **caracterizado por que** se preparan uno o varios compuestos complejos de la fórmula  $[\text{FeLCl}]\text{Cl}$ , en la que L significa 2,4-di-(2-piridil)-3-metil-7-(piridin-2-ilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo (N2Py3o) o el correspondiente dihidroxicetal, y el 2,4-di-(2-piridil)-3-metil-7-(piridin-2-ilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona-1,5-dicarboxilato de dimetilo o el correspondiente dihidroxicetal o unas mezclas de ellos se hacen reaccionar con cloruro de hierro(II).

13. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 12, **caracterizado por que** la relación ponderal de la acetona al ligando de la fórmula (1) es de desde 15,0 : 1,0 hasta 0,5 : 1,0.

40 14. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 13, **caracterizado por que** la relación molar del ligando de la fórmula (1) a la sal metálica es de desde 0,9 : 1,0 hasta 1,2 : 1,0.

15. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 14, **caracterizado por que** la sal metálica disuelta en una solución acuosa se emplea en una concentración de 10 a 50 % en peso.