

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 488**

51 Int. Cl.:

**C07D 217/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2006 PCT/EP2006/063237**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.12.2006 WO06134143**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2006 E 06763731 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017 EP 1896420**

54 Título: **Procedimiento de producción de reforzadores del blanqueador**

30 Prioridad:

**17.06.2005 EP 05013132  
17.06.2005 EP 05013136  
17.06.2005 EP 05013129**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.07.2017**

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)  
KRONGASSE 17  
67065 LUDWIGSHAFEN, DE**

72 Inventor/es:

**SCHEIN, KARIN;  
KOCHNER, ARNO;  
VÖLKEL, LUDWIG;  
BITTNER, CHRISTIAN;  
MÜNSTER, INGO;  
DIETSCHKE, FRANK;  
SCHROF, WOLFGANG;  
ERNST, HANSGEORG;  
BECK, KARL;  
MISSKE, ANDREA y  
SCHOLTISSEK, MARTIN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 622 488 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 de producción de reforzadores del blanqueador

Esta invención se refiere a un procedimiento de producción de compuestos, que son útiles como reforzadores del blanqueador, así como a los compuestos que se pueden obtener mediante dicho procedimiento, y a su uso.

5 Los agentes blanqueadores de oxígeno, por ejemplo peróxido de hidrógeno, normalmente se utilizan para facilitar la eliminación de manchas y la suciedad de la ropa y varias superficies. Desafortunadamente dichos agentes son extremadamente dependientes de la tasa de temperatura. Como resultado, cuando se emplean dichos agentes en soluciones más frías, la acción de blanqueo de dichas soluciones disminuye notablemente.

10 En un esfuerzo por resolver el problema de rendimiento antes mencionado, la industria desarrolló una clase de materiales conocidos como "activadores de blanqueo" o "reforzadores del blanqueador", que también se denominan "catalizadores orgánicos". Sin embargo, puesto que dichos materiales pierden rápidamente su eficacia a temperaturas de solución de menos de 40 °C, se desarrollaron nuevos catalizadores orgánicos, tales como la sal interna 3,4-dihidro-2-[2-(sulfoxi)decil]isoquinolinio. En general, aunque dichos catalizadores de la técnica actual son eficaces en condiciones de temperatura del agua más bajas, pueden inactivar ciertas enzimas. Dado que la mayoría de composiciones de lavandería y de limpieza se formulan con enzimas, la formulación de productos de limpieza con dichos catalizadores puede ser problemática.

Por consiguiente, existe una necesidad de un catalizador orgánico que pueda proporcionar los beneficios combinados de flexibilidad de formulación, el rendimiento de blanqueo a baja temperatura del agua y la compatibilidad de la enzima.

20 Un procedimiento para producir 1-(4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina) decano-2-sulfato, que es conocido por ser un reforzador del blanqueador, se describe en el documento WO 01/16273:

se disuelve 1,2-decanodiol en tetracloruro de carbono. Se añade gota a gota cloruro de tionilo a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calienta a 60 °C. Después de algún tiempo h la mezcla de reacción se enfría usando un baño de hielo. Se añaden agua y acetonitrilo, así como clorhidrato de rutenio y peryodato de sodio. Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrae con éter dietílico (4 veces); las capas orgánicas se lavan posteriormente con agua (5 veces), bicarbonato sódico saturado (3 veces), salmuera (2 veces), se filtra a través de celite/gel de sílice, y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de eso, el líquido resultante se concentra para producir un aceite claro, cuyo aceite es el sulfato cíclico de 1,2-decanodiol. En la siguiente etapa de reacción se combinan 4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina y acetonitrilo con el sulfato cíclico de 1,2-decanodiol, que se añade en una porción. Después de otra adición de acetonitrilo la mezcla de reacción se agita durante algunas horas. A continuación se recoge el precipitado, se lava con acetona y se deja secar para dar 1-(4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina) decano-2-sulfato.

35 Si bien este procedimiento se puede utilizar a escala de laboratorio, existe una fuerte necesidad de disponer de un procedimiento que sea utilizable a escala industrial, es decir, un procedimiento que evite el uso de productos de partida caros tales como cloruro de tionilo. Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es encontrar un procedimiento que evite el uso de cloruro de tionilo.

40 Otro tipo de procedimiento para dar un reforzador del blanqueador es conocido del documento WO 03/104199. De acuerdo con el Ejemplo 4 de dicha solicitud de patente, el éster de mono-[2-(3,4-dihidroisoquinolina-2-il)-1-(2-etilhexiloximetil)-etilo del ácido sulfúrico es accesible mediante la mezcla de sulfato cíclico, tolueno y 3,4-dihidroisoquinolina en un matraz y el mantenimiento de esta mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 a 25 °C mientras se agita durante 48 h. Uno termina con el producto deseado en un rendimiento de aproximadamente el 50 % en forma de un sólido/gel, que se debe filtrar.

45 Este procedimiento que da lugar a otro tipo de reforzador del blanqueador tampoco es adecuado para la producción a gran escala ya que el rendimiento es demasiado bajo; y la manipulación de un gel causa problemas-especialmente durante las filtraciones.

50 Por lo tanto el objetivo de la presente invención no solo es encontrar un procedimiento de producción de reforzadores del blanqueador, procedimiento que evite el uso de cloruro de tionilo, sino que también un objetivo es encontrar un procedimiento de producción de reforzadores del blanqueador, un procedimiento que dé altos rendimientos. Además de que se debe evitar el uso de disolventes como el tolueno en la última etapa de la reacción, ya que los disolventes aromáticos en productos de consumo están planteando debate y por lo tanto deben evitarse en la última fase de la síntesis ya que sus residuos podrían ser detectables en el producto final, producto final que se puede utilizar por un consumidor final. Otro objetivo de la presente invención es encontrar nuevos compuestos, que sean accesibles por este procedimiento y cuyos compuestos se puedan utilizar como reforzadores del blanqueador. Los reforzadores del blanqueador que se encuentren deben mostrar aproximadamente el mismo rendimiento de blanqueo que sistemas conocidos, pero deben tener una mejor seguridad contra colorantes.

Sorprendentemente, se ha encontrado que estas necesidades se cumplen con el procedimiento y los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones.

Tal como se utiliza en este documento, el término "composición limpiadora" incluye, salvo que se indique lo contrario, agentes de lavado granulares o en forma de polvo para todo uso o para "tareas pesadas", especialmente detergentes de lavandería; agentes de lavado de múltiples usos en forma de líquido, gel o pasta, especialmente los denominados tipos líquidos de limpieza intensiva; detergentes líquidos de tejidos finos; agentes lavavajillas a mano o agentes lavavajillas para tareas ligeras, especialmente aquellos que forman mucha espuma; agentes lavavajillas a máquina, incluyendo distintos tipos de pastillas, granulados, líquidos y abrillantadores para uso doméstico e institucional; agentes de limpieza y desinfectantes líquidos, incluyendo de tipo antibacteriano para el lavado de manos, barras para lavado, enjuagues bucales, limpiadores de dentaduras postizas, champús de coche o alfombras, limpiadores de baño; champús para el cabello y acondicionadores para el cabello; geles de ducha y baños de espuma y limpiadores de metales; así como agentes auxiliares de limpieza tales como aditivos blanqueantes y "barra quitamanchas" o de tipo pre-tratamiento.

Como se usa en este documento, la frase "se selecciona independientemente del grupo que consiste en..." significa que los restos o elementos que se seleccionan del grupo de referencia Markush pueden ser los mismos, pueden ser diferentes o cualquier mezcla de elementos.

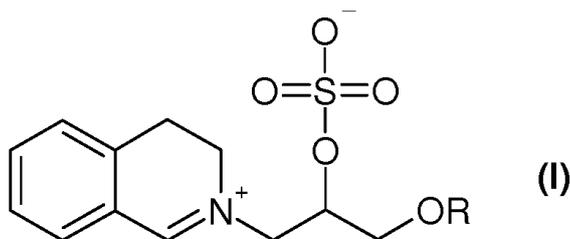
Los procedimientos de ensayo descritos en la sección Procedimientos de Ensayo de la presente solicitud se deben usar para determinar los respectivos valores de los parámetros de la invención de los solicitantes.

A menos que se indique lo contrario, todos los niveles de componentes o composición se refieren al nivel activo de ese componente o composición, y excluidas las impurezas, por ejemplo, disolventes o subproductos residuales, que puedan estar presentes en las fuentes comerciales.

Todos los porcentajes y relaciones se calculan en peso salvo que se indique lo contrario. Todos los porcentajes y relaciones se calculan basados en la composición total a menos que se indique lo contrario.

Se debe entender que cada limitación numérica máxima dada a lo largo de esta memoria descriptiva incluye cada limitación numérica inferior, como si tales limitaciones numéricas inferiores estuvieran expresamente en el presente documento. Cada limitación numérica mínima dada a lo largo de esta memoria descriptiva incluirá cada limitación numérica superior, como si dichas limitaciones numéricas superiores estuvieran expresamente en el presente documento. Cada intervalo numérico dado lo largo de esta memoria descriptiva incluirá cada intervalo numérico más limitado que esté dentro de dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran escritos todos expresamente en este documento.

Un procedimiento de producción de compuestos químicos de fórmula I



en la que R es alquilo, que comprende al menos uno de las siguientes etapas:

- a) producir dihidroisoquinolina a partir de isoquinolina,
- b) producir, opcionalmente, un glicidiléter a partir de un alcohol y una epiclorhidrina,
- c) hacer reaccionar dicha dihidroisoquinolina con  $\text{SO}_3$  y dicho glicidiléter

es uno de los aspectos cardinales de la presente invención.

Este procedimiento se puede utilizar simplemente realizando la etapa c), pero también es posible realizar las etapas a) c); así como a), b) y c). Se prefieren los procedimientos en los que se utilizan dos etapas y es particularmente preferido un procedimiento en el que se utilizan las tres etapas.

Se pueden producir catalizadores orgánicos adecuados usando una variedad de recipientes y procedimientos de reacción, incluyendo procedimientos discontinuos, semi-continuos y continuos.

En un aspecto de la invención del solicitante, el procedimiento de fabricar el catalizador mencionado anteriormente comprende la etapa de hacer reaccionar complejo de 3,4-dihidroisoquinolina y trióxido de azufre con un epóxido para formar dicho catalizador orgánico.

5 En otro aspecto de la invención del solicitante, el procedimiento de fabricar el catalizador mencionado anteriormente comprende las etapas de hacer reaccionar 3,4-dihidroisoquinolina con un material seleccionado del grupo que consiste en trióxido de azufre, un material que proporciona trióxido de azufre y mezclas de los mismos, para formar un complejo de 3,4-dihidroisoquinolina y trióxido de azufre, y hacer reaccionar dicho complejo de trióxido de azufre y 3,4-dihidroisoquinolina con un epóxido para formar dicho catalizador orgánico.

En otro aspecto de la invención del solicitante, el procedimiento de fabricar el catalizador mencionado anteriormente comprende la etapa de hacer reaccionar 3,4-dihidroisoquinolina con un complejo de epóxido trióxido de azufre para formar dicho catalizador orgánico.

10 En otro aspecto de la invención del solicitante, el procedimiento de fabricar el catalizador mencionado anteriormente comprende las etapas de reacción de un epóxido con un material seleccionado del grupo que consiste en trióxido de azufre, un material que proporciona trióxido de azufre y mezclas de los mismos, para formar un complejo de epóxido trióxido de azufre, y hacer reaccionar dicho complejo de epóxido trióxido de azufre con 3,4-dihidroisoquinolina para formar dicho catalizador orgánico.

15 El anillo de oxaziridinio que contiene la versión del catalizador mencionado anteriormente se puede producir poniendo en contacto un anillo de iminio que contiene la versión de dicho catalizador con un agente de transferencia de oxígeno tal como un ácido peroxicarboxílico o un ácido peroximonosulfúrico, por ejemplo, Oxone®. Dichas especies se pueden formar in situ y se utilizan sin purificación.

20 Si bien el experto en la técnica que procesa las enseñanzas de esta memoria descriptiva puede determinar fácilmente las condiciones de reacción y concentraciones de reactivos deseadas, parámetros de reacción típicos para los aspectos de la invención de los solicitantes mencionados anteriormente incluyen una temperatura de reacción de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 150 °C, o de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C, presiones de reacción de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 atmósferas (10,1 kPa a 10,1 MPa), de aproximadamente 0,3 atmósferas a aproximadamente 10 atmósferas (30,3 kPa a 1,01 MPa) o de aproximadamente 1 atmósfera a aproximadamente 10 atmósferas (101 kPa a 1,01 MPa); tiempos de reacción de 0,1 horas a aproximadamente 96 horas, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 72 horas, o de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas. La reacción también se puede realizar bajo una atmósfera inerte o en condiciones por lo demás anhidras, incluyendo, cuando se emplea un disolvente, el uso de un disolvente anhidro.

30 Los materiales que se emplean en la práctica del procedimiento de los solicitantes incluyen 3,4-dihidroisoquinolina; epóxidos y mezclas de los mismos; trióxido de azufre, fuentes de trióxido de azufre y mezclas de los mismos; y disolventes.

35 Cuando se emplea 3,4-dihidroisoquinolina, la mezcla de reacción inicial normalmente comprende de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 70 % en peso, de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 70 % en peso, o de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso de dicho material. La 3,4-dihidroisoquinolina se puede preparar de acuerdo con el protocolo encontrado en el Ejemplo 1.

40 Cuando se emplean epóxidos, la mezcla de reacción inicial normalmente comprende de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 70 % en peso, de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 70 % en peso, o de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso de dicho material. Los epóxidos adecuados incluyen, pero no se limitan a epóxidos tales como 2-propilheptil glicidil éter; 2-butiloctil glicidil éter; 2-pentilnonil glicidil éter; 2-hexildecil glicidil éter; n-dodecil glicidil éter; N-tetradecil glicidil éter; n-hexadecil glicidil éter; n-octadecil glicidil éter; iso-nonil glicidil éter; iso-decil glicidil éter; iso-tridecil glicidil éter, y sus mezclas. Dichos materiales pueden contener formas oligoméricas del glicidil éter que opcionalmente se pueden retirar antes de emplearse como reactivo. El 2-propilheptil glicidil éter se puede preparar como se describe en el Ejemplo 2 de esta memoria descriptiva. Todos los demás éteres de glicidilo anteriormente mencionados se pueden preparar siguiendo el protocolo genérico del Ejemplo 2, sustituyendo el alcohol apropiado en lugar de 2-propilheptanol. Los alcoholes adecuados incluyen 2-propilheptanol, 2-butiloctanol, 2-pentilnonanol, 2-hexildecanol, n-dodecanol, n-tetradecanol, n-hexadecanol, n-octadecanol, iso-nonanol, iso-decanol e iso-tridecanol.

50 Cuando se emplean fuentes de trióxido de azufre y mezclas de los mismos, la mezcla de reacción inicial normalmente comprende de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 70 % en peso, de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 70 % en peso, o de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso de dicho material. Los materiales adecuados incluyen trióxido de azufre, y complejos de trióxido de azufre tales como trimetilamina trióxido de azufre, dioxano trióxido de azufre, piridina trióxido de azufre, N,N-dimetilformamida trióxido de azufre, sulfolano trióxido de azufre, tetrahidrofurano trióxido de azufre, éter dietílico trióxido de azufre, 3,4-dihidroisoquinolina trióxido de azufre y mezclas de los mismos.

55 El resto de cualquier mezcla de reacción normalmente es disolvente. Cuando se emplea un disolvente, la mezcla de reacción inicial normalmente comprende hasta el 99 % en peso de disolvente, de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso de disolvente, o de aproximadamente el 20 % en peso a aproximadamente el

80 % en peso de disolvente. Los disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos, polares y apolares, tales como acetonitrilo, dioxano, terc-butil metiléter, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, sulfolano, clorobenceno, tolueno, 1,2 dicloroetano, cloruro de metileno, cloroformo, éter dietílico, hexanos, pentanos, benceno, xilenos y sus mezclas. Los disolventes adecuados se pueden adquirir de Aldrich, PO Box 2060, Milwaukee, WI 53201, EE.UU.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento como se describe anteriormente y que comprende la etapa a) en la que la dihidroisoquinolina en la etapa a) se produce por

- ai) reducción de una isoquinolina para dar una tetrahidroisoquinolina y
- a ii) oxidación de dicha tetrahidroisoquinolina para proporcionar la dihidroisoquinolina.

10 Este procedimiento proporciona los mejores resultados en caso de que la oxidación en la etapa aii) se realice utilizando hipoclorito de sodio y/o hipoclorito de potasio, como se sugiere para este tipo de reacciones en el documento DE 195 07 552 A1, ya que sustancialmente se suprime la sobre-oxidación del producto de isoquinolina.

Es aún más preferido tener un procedimiento como se describe anteriormente, en el que la etapa a) comprende además etapas de

- 15 aiii) extraer la dihidroisoquinolina obtenida en aii) con un disolvente orgánico
- aiv) destilar el producto obtenido en aiii).

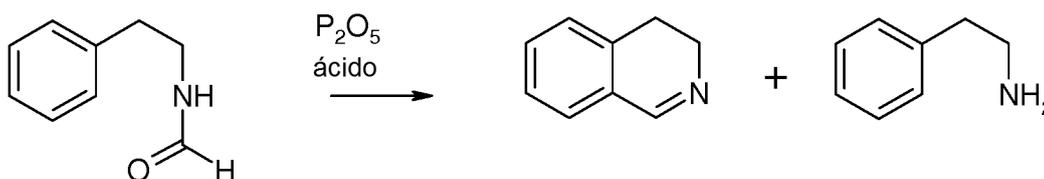
Es posible extraer la dihidroisoquinolina con todo tipo de disolventes orgánicos, disolventes que tienen que coincidir con los siguientes criterios: Tienen que ser sustancialmente insolubles en agua, deben ser disolventes aceptables para la dihidroisoquinolina a extraer y deben formar un azeótropo con agua. Ejemplos de dichos disolventes son benceno, tolueno, xileno, siendo preferido el tolueno.

20 No obstante, también es posible realizar el procedimiento como se describe anteriormente sin utilizar un disolvente que cumpla todos los criterios; por ejemplo, también es posible utilizar un disolvente que no forme un azeótropo con agua. En tal caso, la propia etapa de extracción se puede realizar de la misma manera. Sin embargo, se prefiere usar un disolvente que forme un azeótropo con agua, ya que al hacer esto el agua utilizada durante la reacción se puede extraer fácilmente por destilación conjunta. Este aspecto de la destilación conjunta es crucial para aplicaciones a gran escala, ya que la destilación del agua es bastante cara debido a la alta entalpía de ebullición del agua.

También son posibles otros procedimientos de purificación del producto de la etapa a) como se menciona en la etapa aiv) y están dentro del alcance de la presente invención. Dichos procedimientos son, por ejemplo cristalización o cromatografía. La purificación por destilación es el más preferido, sin embargo, también es posible utilizar el producto raro como educto para la síntesis a seguir.

30 Son posibles otras dos rutas para producir la dihidroisoquinolina y están dentro del alcance de la presente invención:

ax): la dihidroisoquinolina puede producirse usando una reacción de Bischler-Napieralski:

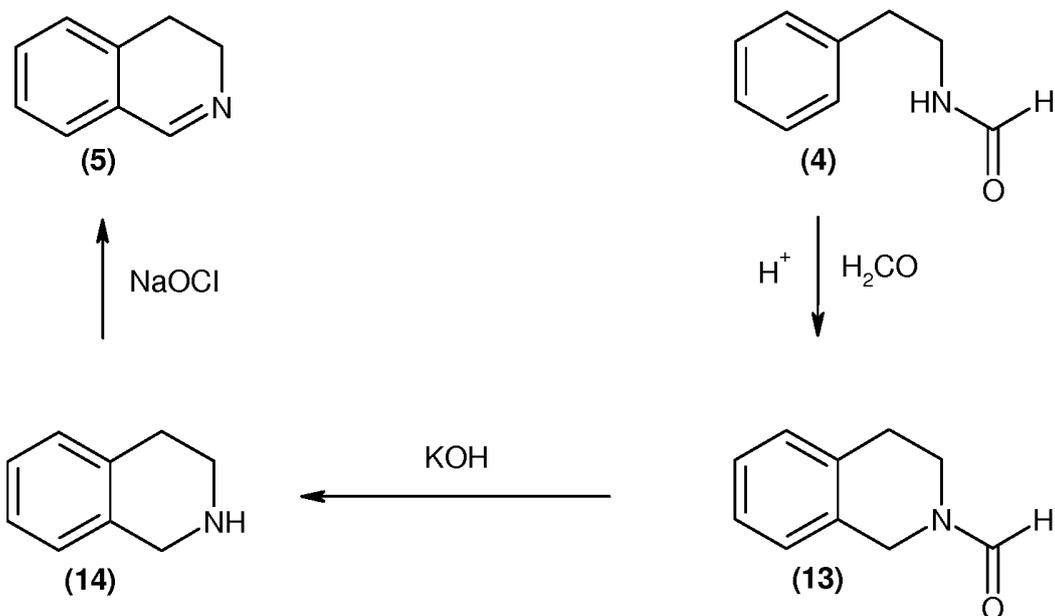


35 Otro objeto preferido de la presente invención es un procedimiento como se describe anteriormente, en el que la etapa ax) se realiza usando pentóxido de fósforo y un ácido, con lo que se prefiere cuando el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido poli fosforoso, ácido trifluorometano, ácido fórmico y ácido metanosulfónico. En comparación con condiciones de reacción Bischler-Napieralski estándar, la cantidad de compuestos que contienen fósforo, así como el tiempo de reacción se podría reducir. Esto hace que la reacción sea menos costosa y tiene un efecto positivo con respecto a la calificación ambiental global del procedimiento. En lugar de ácido poli fosforoso (PPA) se puede utilizar ácido metanosulfónico (MSA). Esto no es posible cuando se usa MSA solo. A temperaturas de aproximadamente 160 °C, que está por encima de la temperatura de descomposición del MSA, que es de aproximadamente 140 °C, se pueden obtener buenos resultados.

Además, se prefiere cuando en el procedimiento como se describe anteriormente la mezcla de reacción de la etapa ax) se neutraliza usando KOH, porque esto da lugar a sales que tienen una solubilidad superior.

45 Otra realización preferida de la presente invención es un procedimiento como se describe anteriormente, en el que después de la neutralización la amina se oxida para dar una imina usando formas de hipoclorito de sodio.

Una alternativa para esta ruta es ay):



para realizar una reacción de Pictet-Spengler a partir de (4) a (13), seguido de la escisión de la amida para dar (14) y la subsiguiente oxidación usando hipoclorito de sodio. Una gran ventaja de esta alternativa se observa en el hecho de que la reacción se puede realizar como una reacción en una sola etapa. Una ventaja adicional es que se trata de una ruta libre de fosfato para obtener los productos deseados, lo que significa un menor coste para la eliminación los de residuos y un procedimiento respetuoso con el medio ambiente.

Es ventajosa como fuente de trioxano formaldehído, ya que tiene un punto de fusión de 62 °C, y por lo tanto se puede aplicar fácilmente como líquido. Es obvio que ventajosamente se puede utilizar una tubería de alimentación calentada. Como ácido se pueden utilizar todo tipo de ácidos fuertes, tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o ácido metanosulfónico.

También se prefiere en particular un procedimiento como se describe anteriormente y que comprende la etapa b), en caso de que el glicidiléter en la etapa b) se produzca por

bia) adición de epíclorhidrina al alcohol en presencia de un catalizador ácido de Lewis y la posterior reacción de la clorhidrina resultante con NaOH y/o KOH o

bib) hacer reaccionar la epíclorhidrina con un alcohol en presencia de un catalizador de transferencia de fase junto con NaOH y/o KOH.

Una realización particularmente preferida de la presente invención es un procedimiento como se describe anteriormente, en el que el glicidiléter obtenido en la etapa bia) y/o bib) se purifica por destilación. Como ya se ha discutido anteriormente con respecto a la etapa a), la destilación es el procedimiento más preferido de purificación, es decir, también son posibles y se encuentran dentro del alcance de la presente invención otros procedimientos de purificación tales como cristalización o cromatografía.

Según la presente invención, la etapa c) comprende las siguientes etapas:

- ci) disolver la dihidroisoquinolina en un disolvente,
  - cii) añadir SO<sub>3</sub> a la solución obtenida en ci), en la que SO<sub>3</sub> se utiliza en exceso con respecto a la dihidroisoquinolina,
  - ciii) añadir glicidiléter a la solución obtenida en cii),
  - civ) calentar la mezcla obtenida en ciii),
  - cv) enfriar rápidamente el SO<sub>3</sub> restante en la mezcla obtenida en ciii) o civ),
  - cvii) inducir la cristalización,
  - cviii) filtrar los cristales fuera de la mezcla obtenida en cvii),
  - cix) purificar los cristales obtenidos en cviii),
  - cx) secar los cristales obtenidos en cviii) o cix),
- etapa que comprende opcionalmente además
- cv) intercambiar una parte sustancial del disolvente de la mezcla obtenida en ciii), civ), o cv).

Las realizaciones preferidas de la presente invención son aquellos procedimientos como se describe anteriormente, en los que:

- α) el disolvente en la etapa ci) es inerte con respecto a SO<sub>3</sub> y/o  
 χ) etapa cii) se realiza a una temperatura de 0 °C o superior y/o  
 δ) el glicidiléter en la etapa ciii) se utiliza en exceso con respecto a la dihidroisoquinolina y/o  
 ε) etapa ciii) se realiza a una temperatura de 0 °C o superior y/o  
 5 φ) el SO<sub>3</sub> en la etapa cii) se utiliza en mayor exceso con respecto a la dihidroisoquinolina que es el glicidiléter en la etapa ciii) y/o  
 γ) el calentamiento en la etapa civ) se realiza a reflujo y/o  
 η) la inactivación en la etapa cv) se realiza usando una base y/o  
 10 ηa) la cantidad de base utilizada según η) coincide exactamente con el excedente de SO<sub>3</sub> o supera el excedente de SO<sub>3</sub> y/o  
 τ) al menos el 50 % del disolvente de la mezcla en la etapa cv) se intercambia y/o  
 φ) el disolvente que se añade en la etapa cvi) es un alcohol o una mezcla de alcoholes o  
 15 una mezcla de uno o más alcoholes con uno o más disolvente(s) aprótico(s) polar(es) y/o  
 κ) la cristalización en la etapa cvii) es inducida por la disminución de la temperatura con una rampa de temperatura que tiene cero, una o más mesetas y/o  
 λ) la cristalización en la etapa cvii) es inducida por la disminución de la temperatura usando una rampa de temperatura con la temperatura que se reduce a una velocidad de 1 a 20 °C/h.
- 20 Un procedimiento como se describe anteriormente, en el que:
- α') el disolvente en la etapa ci) es dicloroetano o dioxano o una mezcla de ambos y/o  
 β') el SO<sub>3</sub> en la etapa cii) se utiliza en una cantidad de 1,5 a 1,15 moles por mol de dihidroisoquinolina y/o  
 χ') la etapa cii) se realiza a una temperatura de 29 °C o superior y/o  
 25 δ') el glicidiléter en la etapa ciii) se utiliza en una cantidad de 1,1 a 1,11 moles por mol de dihidroisoquinolina y/o  
 ε') la etapa cii) se realiza a una temperatura de 29 °C o superior y/o  
 φ') la relación del exceso de SO<sub>3</sub> en la etapa cii) al exceso del glicidiléter en la etapa ciii) –ambos con respecto a la dihidroisoquinolina– está en el intervalo de 1,01-10:1 y/o  
 γ') la temperatura en la etapa civ) es de 60 °C o superior y/o  
 30 η') la inactivación en la etapa cv) se realiza usando uno o más seleccionados del grupo que consiste en aminas, dihidroisoquinolina, NaOH, KOH y/o una base amínica y/o  
 η'a) la cantidad de KOH y/o NaOH y/o amina utilizada según η') coincide exactamente con el excedente de SO<sub>3</sub> o supera el excedente de SO<sub>3</sub> y/o  
 τ') al menos el 80 % del disolvente de la mezcla en la etapa cv) se intercambia y/o  
 35 φ') el disolvente alcohólico que se añade en la etapa cvi) es EtOH, MeOH o iPrOH, la mezcla de alcoholes comprende al menos uno de EtOH, MeOH o iPrOH o la mezcla de alcohol(es) y el disolvente aprótico polar comprende éster de ácido acético como el componente disolvente aprótico polar y/o  
 40 κ') la cristalización en la etapa cvii) se induce disminuyendo la temperatura con una rampa de temperatura que tiene tres mesetas y/o  
 λ') la cristalización en la etapa cvii) se induce disminuyendo la temperatura usando una rampa de temperatura con la temperatura que se reduce a un ritmo de 5 a 10 °C/h

forma una realización aún más preferida de la presente invención.

- 45 Para obtener buenos resultados utilizando los procedimientos descritos anteriormente, se prefiere disolver la dihidroisoquinolina en un disolvente, disolvente que en la etapa ci) es inerte con respecto a SO<sub>3</sub>. Una realización en la que el disolvente en la etapa ci) es dicloroetano es la más preferida. También se puede utilizar dioxano dando buenos resultados –lo mismo es cierto para mezclas de estos disolventes. El uso de dicloroetano es ventajoso en comparación con el uso de otros disolventes tales como por ejemplo, acetonitrilo, que se describen en el estado de la técnica. El acetonitrilo, así como por ejemplo, el propionitrilo, el butironitrilo, el THF, el dibutiléter y el éster de ácido acético no son inertes frente a SO<sub>3</sub>. Esto es importante ya que se desea el uso de SO<sub>3</sub> para evitar el cloruro de tionilo más caro (véase abajo). Esto significa que es posible realizar el procedimiento usando dichos disolventes pero los rendimientos son bastante bajos (aproximadamente el 45 %). Otros disolventes tales como diclorometano tampoco son inertes con respecto a SO<sub>3</sub> y además tiene un punto de ebullición que es bastante bajo. La diglima, glima, tolueno, clorobenceno, N-metilpirrolidona (NMP) o carbonato de propileno también dan lugar a bajos rendimientos, cuando se usan en combinación con complejos de SO<sub>3</sub> formados *in situ*.
- 55

- En la etapa cii) se prefiere que SO<sub>3</sub> se añada a la solución obtenida en ci). Esto reemplaza la necesidad de manejar laboriosamente aislados caros de complejos de SO<sub>3</sub>. El SO<sub>3</sub> se añade como una sustancia pura, es decir, recién destilado o estabilizado. Esto da lugar a una ventaja inesperada con respecto a la pureza del producto. Se encontró que en el caso de la utilización de complejos de SO<sub>3</sub>-amina, las aminas, por ejemplo, la NMe<sub>3</sub>, tienden a reaccionar con el glicidiléter y que en caso de la utilización de complejos de SO<sub>3</sub>-dioxano, se incorpora dioxano al producto. Por lo tanto el uso de SO<sub>3</sub> no solo es más fácil y más barato que el uso de complejos, sino que tiene la ventaja adicional de que da lugar a productos que contienen menos impurezas. El rendimiento del producto puede incrementarse aún
- 60

más usando  $\text{SO}_3$  en exceso con respecto a la dihidroisoquinolina y los mejores resultados se obtuvieron en caso de que se utilice  $\text{SO}_3$  en una cantidad de 1,5 a 1,15 moles por mol de dihidroisoquinolina. La temperatura en esta etapa cii) puede ser de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente de  $0\text{ }^\circ\text{C}$  o superior, se prefiere que la temperatura sea  $29\text{ }^\circ\text{C}$  o superior. En general se pueden utilizar temperaturas de aproximadamente  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  hasta el punto de ebullición del disolvente, se prefiere una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $0$  a aproximadamente  $40\text{ }^\circ\text{C}$ , es más preferida una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $20$  a aproximadamente  $35\text{ }^\circ\text{C}$ , es aún más preferida una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $25$  a aproximadamente  $32\text{ }^\circ\text{C}$ , y lo más preferido es una temperatura de aproximadamente  $30\text{ }^\circ\text{C}$ , tal como por ejemplo  $28, 29, 30$  o  $31\text{ }^\circ\text{C}$ .

Como etapa siguiente se añade el glicidiléter a la solución obtenida en cii), con lo que se prefiere que el glicidiléter se utilice en exceso con respecto a la dihidroisoquinolina. En una realización preferida de la presente invención, el glicidiléter se utiliza en una cantidad de  $1,01$  a  $1,1$  mol por mol de dihidroisoquinolina. La temperatura en esta etapa ciii) puede ser de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente de  $0\text{ }^\circ\text{C}$  o superior, se prefiere que la temperatura sea  $29\text{ }^\circ\text{C}$  o superior. En general se pueden usar temperaturas de aproximadamente  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  hasta el punto de ebullición del disolvente, se prefiere una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $0$  a aproximadamente  $40\text{ }^\circ\text{C}$ , es más preferida una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $20$  a aproximadamente  $35\text{ }^\circ\text{C}$ , se prefiere aún más una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $25$  a aproximadamente  $32\text{ }^\circ\text{C}$ , y lo más preferido es una temperatura de aproximadamente  $30\text{ }^\circ\text{C}$ , tal como por ejemplo  $28, 29, 30$  o  $31\text{ }^\circ\text{C}$ .

En una realización particularmente preferida de la presente invención, la relación del exceso de  $\text{SO}_3$  en la etapa cii) al exceso del glicidiléter en la etapa ciii) –ambos con respecto a la dihidroisoquinolina– está en el intervalo  $1,01\text{-}10\text{:}1$ . En un caso en el que se utiliza  $1,0$  eq. de dihidroisoquinolina,  $1,1$  eq. de  $\text{SO}_3$  y  $1,05$  eq. de glicidiléter, el exceso de  $\text{SO}_3$  es de  $0,1$ , el exceso de glicidiléter es de  $0,05$  y por lo tanto la relación sería de  $2\text{:}1$ . Se prefieren relaciones de transmisión desde  $1,1$  a  $5\text{:}1$ , incluso son más preferidas relaciones de transmisión desde  $1,5$  a  $3\text{:}1$ .

A continuación, la mezcla de reacción obtenida en ciii) se puede calentar, prefiriéndose el calentamiento. Una realización preferida de la presente invención es un procedimiento en el que el calentamiento en la etapa civ) se realiza bajo reflujo y una realización aún más preferida es un procedimiento en el que la temperatura es de  $60\text{ }^\circ\text{C}$  o superior.

Posteriormente, el resto de  $\text{SO}_3$  en la mezcla obtenida en ciii) o civ) se inactiva, por lo que la inactivación en la etapa cv) preferentemente se realiza usando una base y más preferentemente se realiza utilizando uno o más seleccionados del grupo que consiste en aminas, dihidroisoquinolina, isoquinolina,  $\text{NaOH}$  y  $\text{KOH}$ .

Cuando se inactiva el excedente de  $\text{SO}_3$  existen dos procedimientos preferidos:

Una de ellos es realizar la inactivación de la etapa cv) con una cantidad de base que coincide con el excedente de  $\text{SO}_3$ . Dicho procedimiento tiene la ventaja de que se utiliza la cantidad mínima de base, lo que se necesita para la inactivación, que mantiene los costes bajos de dos maneras: primero, reduciendo la cantidad de base usada y segundo al obtenerse un producto de desecho que no necesita neutralizarse. Por lo tanto este procedimiento también es ventajoso desde un punto de vista medioambiental.

El otro es realizar la inactivación de la etapa cv) con un exceso de base con respecto al excedente de  $\text{SO}_3$ . Este procedimiento tiene la ventaja de que suprime el desarrollo de compuestos ácidos, tales como ácido sulfúrico o semi-éster del ácido sulfúrico. Esos compuestos ácidos dan lugar a una descomposición del grupo sulfato en el producto final. Durante esta descomposición se forma otra especie ácida, lo que significa que este procedimiento es autocatalítico y es el motivo de una vida útil de almacenamiento reducida. Por lo tanto usando un exceso de base con respecto al excedente de  $\text{SO}_3$  en la inactivación de la etapa cv) uno terminará con un producto final que está suelto y no se aglutina cuando se almacena durante períodos más largos.

El intercambio de una parte sustancial del disolvente de la mezcla obtenida en ciii), civ) o cv) es otra realización preferida de la presente invención. De este modo se prefiere cuando se intercambia al menos el  $50\%$ , más preferido al menos el  $80\%$  y muy preferido al menos el  $90\%$  del disolvente de la mezcla en la etapa cv). Se prefiere que el disolvente que se añade en esta etapa sea un alcohol, una mezcla de alcoholes o una mezcla de uno o más alcoholes con uno o más disolvente(s) aprótico(s) polar(es), con lo que en las realizaciones más preferidas de la presente invención, el disolvente alcohólico que se añade en la etapa cvi) es  $\text{EtOH}$ ,  $\text{MeOH}$  o  $\text{iPrOH}$ , la mezcla de alcoholes comprende al menos uno de  $\text{EtOH}$ ,  $\text{MeOH}$  o  $\text{iPrOH}$  o la mezcla de alcohol(es) y el disolvente aprótico polar comprende éster de ácido acético como componente disolvente aprótico polar. Para reducir la cantidad de disolvente que se utiliza para el intercambio, dicho intercambio no solo puede realizarse en una sola etapa, sino también en más de una etapa, por ejemplo, en dos, tres, cuatro o más etapas. Se prefiere un intercambio de una parte sustancial del disolvente, sin embargo, también es posible continuar sin intercambio.

A continuación se induce la cristalización. Esto se puede realizar de diferentes maneras, por ejemplo, disminuyendo la temperatura, por destilación del disolvente, a presión reducida –cuando sea ventajoso, o mediante adición de disolventes, que reducen la solubilidad del producto en la mezcla disolvente. Se prefiere inducir la cristalización en la etapa cvii) disminuyendo la temperatura. El uso de una rampa de temperatura es más preferido. Esta rampa de temperatura preferentemente tiene cero, una o más mesetas con lo que se prefiere sobre todo si tiene tres mesetas.

Una meseta en el sentido de la presente invención es un período durante el cual la temperatura no disminuye o disminuye a una velocidad, que es significativamente, es decir, por un factor de al menos 5, más baja que la velocidad promedio durante los periodos de enfriamiento. Cuando la mezcla se ha enfriado, por ejemplo, de 80 a 60 °C a una velocidad de 10 °C/h y a continuación se enfría durante otra hora a una velocidad de por ejemplo 1 °C/h, este segundo periodo de denomina meseta. Este término también se utiliza en caso de que no se produzca disminución adicional de la temperatura antes de que la mezcla se filtre.

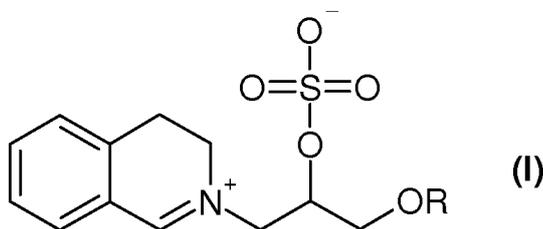
Se prefiere la inducción de la cristalización en la etapa cvii) por disminución de la temperatura usando una rampa de temperatura con la temperatura que se reduce a un ritmo de 1 a 20 °C/h. Es aún más preferida la inducción de la cristalización en la etapa cvii) por disminución de la temperatura usando una rampa de temperatura con la temperatura que se reduce a un ritmo de 5 a 10 °C/h.

El uso de cristales de siembra para acelerar el procedimiento y/o adaptar el tamaño, la forma y/o la modificación de los cristales se encuentra dentro del alcance de la presente invención y forma una realización preferida.

El procedimiento como se describe anteriormente se puede realizar como procedimiento continuo, así como procedimiento discontinuo que tiene etapas separadas. En tal caso, cada una de estas etapas se puede realizar como procedimiento discontinuo o semi-discontinuo o como procedimiento continuo. La reacción se puede realizar bajo condiciones normales, es decir, bajo presión atmosférica; sin embargo, también es posible durante el procedimiento la presión positiva. Durante la destilación se pueden utilizar etapas de presión positiva, así como de presión atmosférica; sin embargo, la destilación bajo presión reducida es ventajosa. Las temperaturas durante la reacción en general oscilan de -40 a 200 °C, en particular de -10 a 100 °C, a menos que se indique lo contrario. El gas inerte se puede utilizar en cualquier etapa para proteger los productos o para ayudar en la destilación.

La presente invención también se refiere a un compuesto, que se puede producir por un procedimiento como se describe anteriormente y por supuesto a un compuesto, que se produce por un procedimiento como se describe anteriormente. Esto también incluye mezclas de dichos compuestos independientemente de si se produjeron mediante la realización de la reacción utilizando dos o más materiales de partida diferentes o mediante la realización de dos o más reacciones –una con cada uno de los dos o más materiales de partida diferentes solos– y a continuación la mezcla de los productos finales.

La presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula I



en la que R se selecciona del grupo que consiste en 2-butiloctilo, tridecanilo, 2-propilheptilo, 2-pentilnonanilo y 2-hexildecilo.

Se prefieren aquellos compuestos en los que R en la fórmula I anterior es un alquilo ramificado y son más preferidos aquellos en los que R es un alquilo saturado. El más preferido es un compuesto con R que es un alquilo saturado ramificado. Un compuesto preferido es uno de la fórmula I anterior, en la que R es un grupo que tiene 9 a 24 átomos de carbono, tales como 9, 10, 11, 12, 13,... o 24 átomos de carbono, preferentemente de 12 a 20 átomos de carbono y aún más preferida de 12 a 18 átomos de carbono. Más precisamente, R de la fórmula I preferentemente es un grupo alquilo ramificado que contiene de 9 a 24 átomos de carbono o un grupo alquilo lineal que contiene de 11 a 24 carbonos. Son aún más preferidos los compuestos en los que R en la fórmula I anterior es un grupo alquilo ramificado que contiene de 9 a 18 átomos de carbono o un grupo alquilo lineal que contiene de 11 a 18 carbonos.

Por lo tanto un compuesto como se ha mencionado anteriormente, en el que R de la fórmula I se selecciona del grupo que consiste en 2-propilheptilo, 2-butiloctilo, 2-pentilnonil, 2-hexildecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, iso-nonilo, iso-decilo, iso-tridecilo e iso-pentadecilo forma una realización preferida de la presente invención. Y un compuesto en el que R de la fórmula I se selecciona del grupo que consiste en 2-butiloctilo, tridecanilo, 2-propilheptilo, 2-pentilnonanilo, 2-hexildecilo, iso-tridecilo y iso-pentadecilo forma una realización particularmente preferida de la presente invención. El más preferido es un compuesto en el que R es 2-butiloctilo.

Los solicitantes han encontrado que el catalizador orgánico de la presente invención produce una mejora de la compatibilidad de la enzima. Aunque no se está limitado por la teoría, los solicitantes creen que esto es debido al reparto favorable del catalizador en ambientes acuosos.

En un aspecto de la invención de los solicitantes, el catalizador orgánico de los solicitantes tiene un valor de compatibilidad de la enzima de 70 o mayor, o incluso 80 o superior.

Estos compuestos se pueden usar como componentes en todo tipo de composiciones de limpieza, que incluye agentes de lavado granulares o en forma de polvo para todo uso o para "tareas pesadas", especialmente detergentes de lavandería; agentes de lavado de múltiples usos en forma de líquido, gel o pasta, especialmente los denominados tipos líquidos de limpieza intensiva; detergentes líquidos de tejidos finos; agentes lavavajillas a mano o  
5 agentes lavavajillas para tareas ligeras, especialmente aquellos que forman mucha espuma; agentes lavavajillas a máquina, incluyendo distintos tipos de pastillas, granulados, líquidos y abrillantadores para uso doméstico e institucional; agentes de limpieza y desinfectantes líquidos, incluyendo de tipo antibacteriano para el lavado de manos, barras para lavado, enjuagues bucales, limpiadores de dentaduras postizas, champús de coche o alfombras, limpiadores de baño; champús para el cabello y acondicionadores para el cabello; geles de ducha y baños de  
10 espuma y limpiadores de metales; así como agentes auxiliares de limpieza tales como aditivos blanqueantes y "barra quitamanchas" o de tipo pre-tratamiento.

Sorprendentemente, se encontró que los compuestos de la presente invención dan lugar a un mejor rendimiento de blanqueo a baja temperatura del agua, cuando se usan en una composición de limpieza. Además de que se encontró el efecto inesperado de una buena compatibilidad de la enzima. Las enzimas típicas que se utilizan en  
15 composiciones de limpieza incluyen, pero no se limitan a, hemicelulasas, peroxidasas, proteasas, celulasas, xilanasas, lipasas, fosfolipasas, esterases, cutinasas, pectinasas, mananasas, pectato liasas, queratinasas, reductasas, oxidasas, fenoloxidasas, lipoxigenasas, ligninasas, pululananas, tanasas, pentosanasas, malanasas,  $\beta$ -glucanasas, arabinosidasas, hialuronidasa, condroitinasa, lacasa, y amilasas, o mezclas de las mismas.

Las composiciones de limpieza se pueden emplear ventajosamente, por ejemplo, en aplicaciones de lavandería, limpieza de superficies duras, aplicaciones de lavavajillas automáticos, así como aplicaciones cosméticas tales como dentaduras postizas, dientes, pelo y piel. Sin embargo, debido a las ventajas únicas tanto de una mayor eficacia en soluciones a temperatura más baja como la compatibilidad superior con las enzimas, los catalizadores orgánicos de la presente invención idealmente son adecuados para aplicaciones de lavandería tales como el blanqueo de tejidos usando detergentes que contienen blanqueador o aditivos blanqueadores de lavandería. Además, los catalizadores orgánicos de la presente invención se pueden emplear tanto en composiciones granulares como líquidas.  
20  
25

Los catalizadores orgánicos de la presente invención también se pueden emplear en un producto aditivo de limpieza. Un producto aditivo de limpieza, incluyendo los catalizadores orgánicos de la presente invención, es ideal para su inclusión en un procedimiento de lavado cuando se desea una eficacia blanqueadora adicional. Dichos casos pueden incluir, pero no se limitan, a la aplicación de la solución de limpieza a baja temperatura. El producto aditivo puede ser, en su forma más simple, el catalizador orgánico de los solicitantes. Preferentemente, el aditivo se podría envasar en forma de dosificación para su adición a un procedimiento de limpieza, donde se emplea una fuente de peróxígeno y se desea una mayor eficacia de blanqueo. Dicha forma de dosificación individual puede comprender una píldora, tableta, cápsula de gel u otra unidad de dosificación individual tales como polvos o líquidos premedidos.  
30  
35 Se puede incluir una carga o vehículo para aumentar el volumen de dicha composición. La carga o vehículo adecuados incluyen, pero no se limitan a, diversas sales de sulfato, carbonato y silicato así como talco o arcilla. Las cargas o vehículos para composiciones líquidas pueden ser agua o alcoholes primarios y secundarios de bajo peso molecular incluyendo polioles y dioles. Ejemplos de dichos alcoholes incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol e isopropanol. Las composiciones pueden contener de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el  
40 90 % de dichos materiales. Se pueden utilizar cargas ácidas para reducir el pH. Como alternativa, el aditivo de limpieza puede incluir una fuente de peróxígeno activado que se define a continuación o los ingredientes adyuvantes como se define en su totalidad a continuación.

Las composiciones de limpieza y los aditivos de limpieza de los solicitantes requieren una cantidad catalíticamente eficaz de catalizador orgánico de los solicitantes. El nivel requerido de dicho catalizador se puede conseguir mediante la adición de una o más especies de catalizador orgánico de los solicitantes. Como cuestión práctica, y no a modo de limitación, las composiciones y procedimientos de limpieza en la presente memoria se pueden ajustar para proporcionar del orden de al menos 0,001 ppm, de aproximadamente 0,001 ppm a aproximadamente 500 ppm, de aproximadamente 0,005 ppm a aproximadamente 150 ppm, o incluso de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 50 ppm de catalizador orgánico de los solicitantes en el líquido de lavado. Con el fin de obtener dichos niveles en el líquido de lavado, las composiciones típicas en el presente documento pueden comprender de aproximadamente el 0,0002 % a aproximadamente el 5 %, o incluso de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 1,5 %, de catalizador orgánico en peso de las composiciones de limpieza.  
45  
50

Cuando se emplea el catalizador orgánico de los solicitantes en una composición granular, puede ser deseable que el catalizador orgánico de los solicitantes esté en forma de partícula encapsulada para proteger el catalizador orgánico de los solicitantes de la humedad y/u otros componentes de la composición granular durante su almacenamiento. Además, la encapsulación también es un medio de controlar la disponibilidad del catalizador orgánico de los solicitantes durante el procedimiento de limpieza y puede mejorar el rendimiento de blanqueo del catalizador orgánico de los solicitantes. A este respecto, el catalizador orgánico de los solicitantes se puede encapsular con cualquier material de encapsulación conocido en la técnica.  
55

El material de encapsulación normalmente encapsula al menos parte, preferentemente la totalidad, del catalizador orgánico de los solicitantes. Normalmente, el material de encapsulación es soluble en agua y/o dispersable en agua.  
60

El material de encapsulación puede tener una temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) de 0 °C o superior.

El material de encapsulación se selecciona preferentemente del grupo que consiste en carbohidratos, gomas naturales o sintéticas, quitina y quitosano, celulosa y derivados de celulosa, silicatos, fosfatos, boratos, alcohol de polivinilo, polietilenglicol, ceras de parafina y combinaciones de los mismos. Preferentemente, el material de encapsulación es un carbohidrato, normalmente seleccionado del grupo que consiste en monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos y combinaciones de los mismos. Más preferentemente, el material de encapsulación es un almidón. Los almidones preferidos se describen en los documentos EP 0 922 499; Estados Unidos 4.977.252; Estados Unidos 5.354.559 y Estados Unidos 5.935.826.

El material de encapsulación puede ser una microesfera de plástico tales como termoplásticos, acrilonitrilo, metacrilonitrilo, poliácrlonitrilo, polimetacrilonitrilo y mezclas de los mismos; microesferas disponibles en el mercado que se pueden utilizar son las suministradas por Expancel de Stockviksverken, Suecia bajo la marca comercial Expancel®, y las suministradas por PQ Corp. de Valley Forge, Pennsylvania EE.UU. bajo el nombre comercial de AM 6545, AM 6550, AM 7220, AM 7228, Extendspheres®, Luxsil®, Q-Cel® y Spherichel®.

Las composiciones de limpieza en el presente documento se formularán preferentemente de tal manera que, durante su uso en operaciones de limpieza acuosa, el agua de lavado tendrá un pH de entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 11, o incluso entre aproximadamente 7,5 y 10,5. Las formulaciones de productos líquidos para lavar platos pueden tener un pH entre aproximadamente 6,8 y aproximadamente 9,0. Los productos de lavandería normalmente tienen un pH de aproximadamente 9 a aproximadamente 11. Las técnicas para controlar el pH a niveles de uso recomendados incluyen el uso de tampones, álcalis, ácidos, etc., y son bien conocidas para los expertos en la técnica.

#### Materiales adyuvantes

Aunque no es esencial para los fines de la presente invención, la lista no limitante de adyuvantes que se ilustra más adelante son adecuados para su uso en las presentes composiciones y se pueden incorporar deseablemente en ciertas realizaciones de la invención, por ejemplo para ayudar o mejorar el rendimiento de limpieza, para el tratamiento del sustrato a limpiar, o para modificar la estética de la composición de limpieza como es el caso de perfumes, colorantes, o tintes. La naturaleza precisa de estos componentes adicionales, y sus niveles de incorporación, dependerá de la forma física de la composición y de la naturaleza de la operación de limpieza para la que se va a utilizar. Los materiales adyuvantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos, rellenos, agentes quelantes, agentes inhibidores de transferencia de colorantes, dispersantes, enzimas y estabilizadores de enzimas, materiales catalíticos, activadores del blanqueador, peróxido de hidrógeno, fuentes de peróxido de hidrógeno, perácidos preformados, agentes poliméricos dispersantes, agentes para la eliminación/anti-redeposición de manchas, abrillantadores, supresores de espuma, colorantes, perfumes, agentes elastizantes de la estructura, suavizantes de tejidos, vehículos, hidrótopos, adyuvantes del procedimiento, disolventes y/o pigmentos. Además de la descripción siguiente, ejemplos adecuados de otros adyuvantes de este tipo y sus niveles de uso se encuentran en las patentes de Estados Unidos n.º 5.576.282, 6.306.812 B1 y 6.326.348 B1, incorporadas por referencia.

Las composiciones de limpieza se pueden formular en cualquier forma adecuada y se pueden preparar mediante cualquier procedimiento elegido por el formulador, cuyos ejemplos no limitantes se describen en los ejemplos de los solicitantes y en las patentes de Estados Unidos 5.879.584; Estados Unidos 5.691.297; Estados Unidos 5.574.005; Estados Unidos 5.569.645; Estados Unidos 5.565.422; Estados Unidos 5.516.448; Estados Unidos 5.489.392; Estados Unidos 5.486.303 todas ellas que se incorporan en este documento por referencia.

#### Prueba de compatibilidad del catalizador orgánico/enzima:

El ensayo descrito a continuación utiliza un ensayo de actividad de alfa-amilasa para medir el impacto de los catalizadores orgánicos de la enzima.

Equipo. UV/Vis espectrofotómetro capaz de medir a 415 nm, agitador magnético calentado capaz alcanzar 40 °C, jeringa de bloqueo Luer de 5 ml y filtros (Acrodisc 0,45 µm), medidor de pH, y balanza (analítica de 4 posiciones).

Reactivos. Kit Amilasa de Merck (Merck Eurolab, N.º Cat.1.19718.0001.); Trizma Base (Sigma Cat # T-1503, o equivalente); Cloruro de calcio dihidratado (Sigma Cat # C-5080, o equivalente); Tiosulfato de sodio pentahidratado (Sigma Cat # S-6672 o equivalente); Ácido clorhídrico (VWR Cat # JT9535-0, o equivalente); Solución de dureza (Grupo CTC, 3,00 gr/cc o equivalente); percarbonato de sodio; ácido peracético (Aldrich, Cat # 26933-6 o equivalente); Enzimas amilasas: Termamyl, Natalase y Duramyl (Novozymes, Dinamarca); Matriz detergente granular que no contiene enzimas, catalizadores de blanqueo o agentes orgánicos.

1.) Preparación de la solución: preparar lo siguiente:

a) Tampón de ensayo TRIS. Preparar 1 litro de tampón Tris 0,1 M, 0,5 % de tiosulfato de sodio (p/v), 0,11 % de cloruro de calcio (p/v) a pH 8,3.

b) Solución de detergente en blanco. Preparar un litro de enzima al 0,5 % y el producto detergente granular libre de blanqueador en agua desionizada (p/v) que es H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 250 ppm (0,77 g de percarbonato) y 10 gpg de dureza

(880 UI de dureza).

c) Solución madre de Termamyl, Duramyl y Natalase. Preparar soluciones de 100 ml cada una de 0,1633 mg de Termamyl activo por ml de tampón Tris, 0,1159 mg de Natalase activo por ml de tampón Tris, y 0,1596 mg de Duramyl activo por ml de tampón Tris.

5 d) Soluciones madre de catalizador orgánico. Preparar una solución de ppm 500 en metanol de  $\mu\text{m}$ .

e) Solución madre de ácido peracético. Preparar una solución de ácido peracético a 3955 ppm en agua desionizada.

10 f) Reactivo de amilasa. Siga las instrucciones del kit Merck para la preparación de los Falcon (recipientes) 1 y 2 usando el Falcon3 y la posterior mezcla de los Falcon1 y 2 para producir el reactivo final utilizado en el análisis de la actividad amilasa.

## 2.) Análisis de las muestras:

15 a.) Análisis de la muestra solamente con la enzima: Añadir 100 ml de solución de detergente en blanco a un vaso de precipitados de 150 ml. Poner el vaso de precipitados sobre una placa de agitación calentada y llevar la temperatura a 40 °C con agitación. Añadir Y  $\mu\text{l}$  de solución madre de enzima al vaso de precipitados donde Y = 612  $\mu\text{l}$  para el Duramyl, 306  $\mu\text{l}$  para el Termamyl, o 918  $\mu\text{l}$  para el Natalase. Añadir solo la enzima de interés. Agitar la muestra durante 1 minuto. Iniciar el temporizador. A los 7 minutos y 45 segundos, extraer muestra y filtrar usando un filtro de jeringa de 0,45  $\mu\text{m}$  (5 ml jeringa). Mezclar 6  $\mu\text{l}$  de muestra filtrada con 250  $\mu\text{l}$  de reactivo de amilasa en una cubeta y colocar la cubeta en un espectrofotómetro VIS/UV y vigilar el cambio en la absorbancia a 415 nm. Determinar la cantidad de tiempo (tE) hasta el segundo más cercano requerido para obtener una lectura de absorbancia de 1,0 para cada enzima. Utilizar el tE de cada enzima en las Etapas 2.)b.) y 2.)c.) a continuación.

25 b.) Análisis de la muestra solo con la enzima y el ácido peracético. Seguir la Etapa 2.)a.), excepto que después de la adición de la enzima, permitir que la solución se agite durante 1 minuto y a continuación añadir 127  $\mu\text{l}$  de solución madre de ácido peracético e iniciar el temporizador. Extraer muestra a los 7 minutos y 45 segundos como en la etapa 2.)a.). Una vez que la muestra y el reactivo se mezclan, registrar la absorbancia a tE para la enzima respectiva. Designar dicha absorbancia Ab.

30 c.) Análisis de la muestra con la enzima, ácido peracético, y catalizador orgánico. Seguir la Etapa 2.)a.), excepto por que después de la adición de la enzima, permitir que la solución se agite durante 1 minuto y a continuación añadir 127  $\mu\text{l}$  de solución madre de ácido peracético y 100  $\mu\text{l}$  de solución madre de catalizador orgánico e iniciar el temporizador. Extraer muestra a los 7 minutos y 45 segundos como en la etapa 2.)a.). Una vez que la muestra y el reactivo se mezclan, registrar la absorbancia a tE para la enzima respectiva. Designar dicha absorbancia Ac.

## 3.) Calcular el valor compatibilidad de la enzima (VCE)

35 a.) Calcular el VCE para cada enzima específica: Termamyl (VCEter), Duramyl (VCEdur) y Natalase (VCEnat). El VCE para cualquier enzima específica es de  $(Ac/Ab) \times 100$  en la que Ab y Ac son los valores determinados en las etapas 2.)b.) y 2.)c.), respectivamente, para esa enzima.

b.) El VCE para un catalizador orgánico dado es la media de los valores de VCE individuales para las tres enzimas. Por lo tanto,  $VCE = (VCEter + VCEdur + VCEnat)/3$ .

## Ejemplos:

Los ejemplos se dividen en tres secciones generales:

40 La Sección 1 (Ejemplos 1-12) se refiere a la síntesis de diferentes sustancias con el foco que está en los diferentes productos,  
La Sección 2 (Ejemplos 13-56) está más dirigida a las diferentes rutas de síntesis y  
La Sección 3 (Ejemplo 57) muestra el comportamiento de los compuestos cuando se analiza de acuerdo con la prueba de compatibilidad del catalizador orgánico/enzima de los solicitantes.

45 A menos que se indique lo contrario, los materiales se pueden obtener de Aldrich, PO Box 2060, Milwaukee, WI 53201, EE.UU. En los Ejemplos 1-12, el disolvente acetonitrilo se puede sustituir por otros disolventes, incluyendo, pero no limitado a, 1,2-dicloroetano.

Sección 1:

### Ejemplo 1:

50 Preparación de mono-[2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)-1-(2-propilheptiloximetil)-etil] éster del ácido sulfúrico, sal interna:

Preparación de 2-propilheptil glicidil éter:

5 A un matraz de fondo redondo de 500 ml secado a la llama y equipado con un embudo de adición cargado con epiclorhidrina (15,62 g, 0,17 mol) se le añade 2-propilheptanol (Pfaltz & Bauer, Inc., 172 E. Aurora Street, Waterbury CT, 06708, EE.UU.) (20 g, 0,127 mol) y cloruro estánnico (0,20 g, 0,001 mol). La reacción se mantuvo bajo una atmósfera de argón y se calentó a 90 °C usando un baño de aceite. La epiclorhidrina se goteó en la solución en agitación durante 60 minutos seguido de agitación a 90 °C durante 18 horas. La reacción está equipada con una cabeza de destilación de vacío y se destila 1-cloro-3-(2-propil-heptiloxi)-propan-2-ol a un intervalo de temperatura de 90 °C -> 95 °C bajo 0,2 mm Hg. Peso = 22,1 g. El 1-cloro-3-(2-propil-heptiloxi)-propan-2-ol (5,0 g, 0,020 mol) se disuelve en tetrahidrofurano (50 ml) y se agita a TA bajo una atmósfera de argón. A la solución agitada se le añade 10 terc-butóxido potásico (2,52 g, 0,022 mol) y la suspensión se agita a TA durante 18 horas. Después, la reacción se evapora hasta sequedad, el residuo se disolvió en hexanos y se lavó con agua (100 ml). La fase de hexanos se separó, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el producto en bruto 2-propilheptil glicidil éter, que puede purificarse adicionalmente por destilación al vacío.

15 Preparación de mono-[2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)-1-(2-propilheptiloximetil)-etil] éster del ácido sulfúrico, sal interna:

A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml secado a la llama y equipado con un condensador, una entrada de argón seco, una barra de agitación magnética, un termómetro, y un baño de calentamiento se le añade 20 3,4-dihidroisoquinolina (0,38 mol; preparado como se describe en el Ejemplo I de Estados Unidos 5.576.282), 2-propilheptil glicidil éter (0,38 mol, preparado como se ha descrito anteriormente), complejo SO<sub>3</sub>-DMF (0,38 mol), y acetonitrilo (500 ml). La reacción se calienta a 80 °C y se agita a temperatura durante 72 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se evapora hasta sequedad y el residuo se recristaliza en acetato de etilo y/o etanol para dar el producto deseado.

#### Ejemplo 2:

Preparación de mono-[2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)-1-(2-butil-octiloximetil)-etil] éster del ácido sulfúrico, sal interna:

25 El producto deseado se prepara según el Ejemplo 1, sustituyendo 2-butiloctanol por 2-propilheptanol.

#### Ejemplo 3:

Preparación de mono-[2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)-1-(2-pentil-noniloximetil)-etil] éster del ácido sulfúrico, sal interna:

30 El producto deseado se prepara según el Ejemplo 1, sustituyendo 2-pentilnonanol (obtenido de Pfaltz & Bauer, Inc., Waterbury, CT 06708) por 2-propilheptanol.

#### Ejemplo 4:

Preparación de mono-[2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)-1-(2-hexil-deciloximetil)-etil] éster del ácido sulfúrico, sal interna:

El producto deseado se prepara según el Ejemplo 1, sustituyendo 2-hexildecanol por 2-propilheptanol.

#### Ejemplo 5:

35 Preparación de mono-[2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)-1-(dodeciloximetil)-etil] éster del ácido sulfúrico, sal interna:

El producto deseado se prepara según el Ejemplo 1, sustituyendo n-dodecanol por 2-propilheptanol.

#### Ejemplo 6:

Preparación de mono-[2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)-1-(tetradeciloximetil)-etil] éster del ácido sulfúrico, sal interna:

El producto deseado se prepara según el Ejemplo 1, sustituyendo n-tetradecanol por 2-propilheptanol.

40 **Ejemplo 7:**

Preparación de mono-[2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)-1-(hexadeciloximetil)-etil] éster del ácido sulfúrico, sal interna:

El producto deseado se prepara según el Ejemplo 1, sustituyendo n-hexadecanol por 2-propilheptanol.

#### Ejemplo 8:

Preparación de mono-[2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)-1-(octadeciloximetil)-etil] éster del ácido sulfúrico, sal interna:

45 El producto deseado se prepara según el Ejemplo 1, sustituyendo n-octadecanol por 2-propilheptanol.

**Ejemplo 9:**

Preparación de mono-[2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)-1-(iso-noniloximetil)-etil] éster del ácido sulfúrico, sal interna:

El producto deseado se prepara según el Ejemplo 1, sustituyendo iso-nonanol (Exxal 9 obtenido de Exxon Mobile Chemical, Houston, Texas, EE.UU.) por 2-propilheptanol.

5 **Ejemplo 10:**

Preparación de mono-[2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)-1-(iso-deciloximetil)-etil] éster del ácido sulfúrico, sal interna:

El producto deseado se prepara según el Ejemplo 1, sustituyendo iso-decanol (obtenido de City Químicos LLC, West Haven, Connecticut, EE.UU.) por 2-propilheptanol.

**Ejemplo 11:**

10 Preparación de mono-[2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)-1-(iso-trideciloximetil)-etil] éster del ácido sulfúrico, sal interna:

El producto deseado se prepara según el Ejemplo 1, sustituyendo iso-tridecanol (obtenido de BASF Corporation, Mount Olive, New Jersey EE.UU.) por 2-propilheptanol.

**Ejemplo 12:**

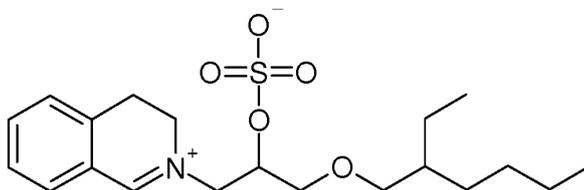
15 Preparación simultánea de mono-[2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)-1-(iso-trideciloximetil)-etil] éster del ácido sulfúrico, sal interna y mono-[2-(3,4 -dihidroisoquinolin-2-il)-1-(iso-pentadeciloximetil)-etil] éster del ácido sulfúrico, sal interna:

Los productos deseados se preparan de acuerdo con el Ejemplo 1, sustituyendo una mezcla de tridecanoles isómeros a pentadecanoles (obtenidos de BASF Corporation, Mount Olive, New Jersey EE.UU.) por 2-propilheptanol.

Sección 2:

20 **Ejemplo 13:**

Síntesis de:



Procedimiento:

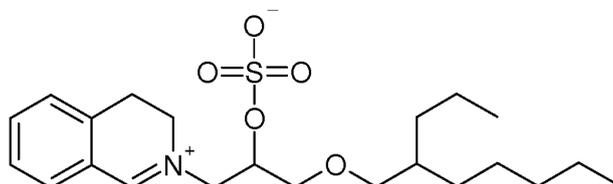
25 3,4-dihidroisoquinolina (550 g de grado 94,94 %; 3,98 mmol de dihidroisoquinolina, 1,0 eq.; 0,146 mmol de isoquinolina) se disolvieron en 2970 g de dicloroetano. Se añadió SO<sub>3</sub> (365,6 g, 4,54 mmol; 1,1 eq.) en 258 min a una temperatura de 30 a 34 °C. Se formó un sólido amarillo. La suspensión se agita durante otros 30 min a 30 °C. Se añadió 2-etilhexilglicidiléter (814 g, 99,15 %, 4,33 mmol, 1,05 eq., Fa. Raschig) en 30 min a una temperatura de 30 °C. Cuando se añaden los primeros 30 a 40 ml era detectable un tono de calor ligero (T max = 34 °C). La suspensión se calentó a reflujo durante 18 h, para lo cual se utilizó una temperatura de baño de 90 °C y se midió una temperatura de 84 °C dentro de la suspensión. Para atrapar el exceso de SO<sub>3</sub> se añadieron 65 g de dihidroisoquinolina después de que la reacción hubo terminado.

35 El dicloroetano se eliminó por destilación a 850 a 700 mbar (85-70 kPa) y con una temperatura del recipiente de 70 a 80 °C. Después de separar aproximadamente 800 ml de dicloroetano apareció una composición altamente viscosa. A esta suspensión de color amarillo-marrón se le añadió etanol (580 ml) y la suspensión se separó de nuevo por destilación. La destilación se realizó a una presión de 500 mbar (50 kPa) y a una temperatura de 60 a 75 °C. Después de separar de nuevo 1080,3 g se añadieron 580 ml de etanol, y la suspensión se separó de nuevo por destilación en las mismas condiciones-esta vez separando 707,3 g. A esta suspensión se le añadieron 1650 g de etanol y el sólido, que había precipitado, se disolvió a 78 °C. A continuación, la mezcla se enfría a 60 °C. A esta temperatura el producto precipitó. La suspensión se agita (275 a 300 rpm) durante 1 h a una temperatura de 60 °C. Después, se enfría a 40 °C utilizando una velocidad de enfriamiento de 5 °C/h y se enfría adicionalmente hasta 0 °C usando una velocidad de enfriamiento de 10 °C/h. La suspensión se agita durante la noche a 0 °C –con la potencia del agitador a 0,5 W/l esencialmente no hubo ninguna mezcla dentro de la parte superior del recipiente. La suspensión se filtra con succión (tiempo de filtración: cerca de 500 s) y la pasta del filtro se lavó dos veces con etanol frío (900 ml cada uno). El tiempo de filtración fue de 15 min cada vez. La pasta del filtro que tiene un diámetro

de 87 mm se secó a 50 °C y 20 mbar (2 kPa) durante tres días. Esto dio 1218,5 g de un sólido marrón claro (74,3 % del teórico) con una pureza del 95,5 %.

#### Ejemplo 14:

Síntesis de:



5

Procedimiento:

##### 1) 2-propilheptil glicidil éter (PHGE)

En un matraz de fondo redondo de 2 l se agitaron (300 rpm) 2-propilheptanol (316 g, 2 mol, 1,0 eq.), hidróxido de sodio acuoso (50 % en agua, 760 g, 9,5 mol, 4,75 eq.) y dimetil ciclohexil amina (1,7 g, 1,250 ppm) y se calienta a 50 °C. Se añadió epiclorhidrina (280 g, 237 ml, 3 mol, 1,5 eq.) gota a gota durante 1 h. La mezcla resultante se agita a 50 °C durante 5 h, se añadió agua (714 g) y las fases se separaron (el producto en bruto contiene aproximadamente el 3 % de 2-propilheptanol, aproximadamente el 78 % de 2-propilheptil glicidil éter y productos secundarios de mayor punto de ebullición; cromatografía de gases). La fase orgánica se destiló (Vigreux 30 cm, 75-85 °C, 0,3-0,5 mbar (30-50 Pa)):

15

Fracción (A): 65-75 °C, 127 g (81 % de PHGE)

Fracción (B): 77 °C, 172 g (96 % de PHGE)

##### 2) Mono-[(3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)-1-(2-propil-heptiloximetil)-etil 2-] éster del ácido sulfúrico, sal interna

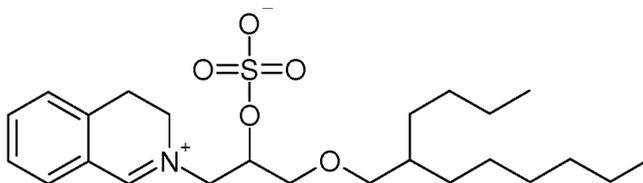
Se disolvió complejo de 3,4-dihidroisoquinolina-trióxido de azufre (2,96 g, 14 mmol, 1,0 eq.; preparado por adición de trióxido de azufre a dihidroisoquinolina) con agitación a 30 °C en dioxano (14 ml). Durante 15 min se añadió 2-propilheptil glicidil éter destilado (3,2 g, 14 mmol, pureza 96 %) a 30 °C. La suspensión se calentó hasta 95 °C y se agita durante 19 h.

20

La solución se trató con acetato de etilo (20 ml) y se enfría a 39 °C durante 1 h, a 0 °C durante la siguiente hora, y después se agita durante 1 h a 0 °C. Los cristales resultantes se separaron por filtración (agotados a 90 mbar (9 kPa)), se lavó con acetato de etilo (2 x 5 ml, 5 °C) y se agotaron durante 0,5 horas a 90 mbar (9 kPa). Después de secar a 50 °C bajo vacío durante 12 h, se obtuvo el producto deseado (3,2 g, rendimiento del 52 %).

#### Ejemplo 15:

Síntesis de:



Procedimiento:

En una solución de 1,707 g de dicloroetano y 315 g (94,9 % ic-que contiene el 3,8 % de isoquinolina) de 3,4-dihidroisoquinolina, que tiene una temperatura de 30 °C se añadieron 210 g de SO<sub>3</sub> en 2 h, que hizo que la temperatura aumentara de 30 y 31 °C. Después de la adición la mezcla se agita durante otros 30 min a una temperatura de 30 °C. En 15 min se añadieron 604 g (97,6 % ic) de 2-butiltilglicidil éter y la mezcla se calentó a 84 °C. Después de agitar durante 18 h el SO<sub>3</sub> en exceso se atrapó usando 27,9 g de 3,4-dihidroisoquinolina (93,6 % de compuesto ic que contiene el 5,0 % de isoquinolina). Se separaron 897 g de dicloroetano, se añadieron 333 g de etanol y de nuevo se destiló 359 g de disolvente a 74 °C. De nuevo se añadieron 333 g de etanol y se destilaron otros 132 g de disolvente a 74 °C. Después de otra adición de etanol (948 g), la mezcla se calentó a 78 °C, con lo

35

que se obtuvo una solución transparente y marrón. Esta solución se enfría a 70 °C en 10 min; en los siguientes 15 min la temperatura se redujo a 62 °C, seguido por una reducción de la temperatura a 51 °C en los siguientes 15 min; y finalmente una disminución de la temperatura a 46 °C en 8 min dan lugar al inicio de la cristalización. A continuación la solución se enfría a 0 °C en 1 h. Después de agitar durante 1 h a 0 °C los cristales se filtraron con aspiración y se lavaron con etanol frío (2 x 516 g). El secado bajo vacío a 50 °C da lugar a cristales de color beige claro (796,1 g; pureza 97,5 %; 73,4 % del teórico), que resultó ser el producto deseado.

### Ejemplo 16:

El Ejemplo 4 muestra otra ruta de síntesis para dar mono-[2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)-1-(2-butil-octiloximetil)-etil] éster, sal interna:

10 Procedimiento:

1) N-formil-N-(2-feniletil) amina

A un matraz de fondo redondo de 1 l con 2-feniletilamina (500 g, 4,085 mol) se le añadió gota a gota bajo formiato de metilo (303 g, 4,902 mol) durante 60 min a 20-25 °C con enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 30 min a 20-25 °C, la reacción mostró una conversión de > 95 %. El ligero exceso de formiato de metilo se eliminó bajo vacío (1 mbar (100 Pa)) a 60 °C dando el producto en bruto (606 g) que se destiló (126-133 °C a aproximadamente 0,5 mbar (50 Pa)).

Fracción (A) 75-127 °C, 43 g (51,7 % de N-formil-N-(2-feniletil) amina)

Fracción (B) 126-135 °C, 555 g (99,3 % de N-formil-N-(2-feniletil) amina)

2) Dihidroisoquinolina

Se calentó ácido polifosfórico (4,42 kg) a 80 °C bajo agitación y se mezcló con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (0,69 kg). Después de calentar a 170 °C y agitar durante 1 h a esta temperatura se añadió N-formil-N-(2-feniletil) amina durante 30 min (1,32 kg, 8,84 mol). Después de agitar durante 4 h a 170 °C, la reacción se enfría a 80 °C y se mezcla cuidadosamente con una solución al 20 % de hidróxido de potasio en agua (24,75 kg) con el fin de dar lugar a pH 7-8. La mezcla en bruto se extrajo a 60 °C con tolueno (4 x 4,4 l). De las fases orgánicas combinadas, que se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se separó el tolueno bajo vacío (1 mbar (100 Pa)) a 60 °C para dar dihidroisoquinolina (1,0 kg, 85 % de rendimiento, 99,9 % de pureza mediante cromatografía de gases).

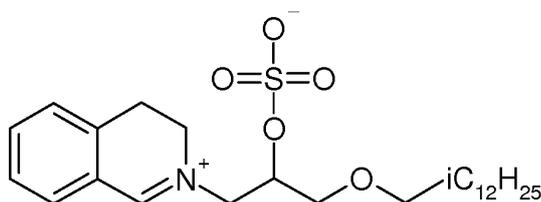
3) Mono-[(3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)-1-(2-butil-octiloximetil)-etil 2-] éster del ácido sulfúrico, sal interna

En un recipiente de mini-planta de 750 ml se disolvió 3,4-dihidroisoquinolina destilada (49,85 g, 0,380 mol, 1,0 eq.; pureza por cromatografía de gases del 99,9 % de dihidroisoquinolina) bajo agitación (400 rpm) a 30 °C en dicloroetano (285 g). Durante 2 h se añadió gota a gota trióxido de azufre recién destilado (33,47 g, 17,7 ml, 0,418 mol, 1,10 eq., destilado a partir de oleum estabilizado con ácido bórico al 0,6 % en peso) a 30-34 °C y después se agita 30 min a 30 °C. Durante 15 min se añadió 2-butil-octil glicidil éter destilado (97,04 g, 0,399 mol, pureza 99,67 %) a 30 °C. La suspensión se calentó hasta 84 °C y se agita durante 18 h. A la solución marrón se le añadió 3,4-dihidroisoquinolina (5,06 g, 0,0386 mol, 0,12 eq.; pureza por cromatografía de gases del 99,9 % de dihidroisoquinolina) a 84 °C.

Se eliminó el dicloro etano (160 g) a 400 mbar (4 MPa) y 55 °C, se añadió etanol (56 g), se eliminó la mezcla de disolvente (129 g), se añadió etanol (56 g), se eliminó la mezcla de disolvente (57 g), y se añadió etanol (156 g). Después de calentar a 78 °C la agitación se redujo (45 rpm), la solución se enfrió a 50 °C durante 1 h y se trató con mono-[2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)- 1-(2-butil-octiloximetil)-etil] éster del ácido sulfúrico, sal interna (0,5 g) y se agita 1 h a 50 °C, después se enfría a 0 °C durante la siguiente hora, y después se agita durante 1 h a 0 °C. Los cristales resultantes se separaron por filtración (agotados a 90 mbar (900 kPa)), se lavó con etanol frío (2 x 86 g, 5 °C) y se agotó durante 0,5 horas a 90 mbar (900 kPa). Después de secar a 50 °C bajo vacío durante 12 h, se obtuvo el producto deseado (135,35 g, 78,1 % de rendimiento).

### Ejemplo 17:

Síntesis de:



45

Procedimiento:

1) tridecil glicidil éter (TDGE)

En un matraz de fondo redondo de 2 l se agitaron (300 rpm) isotridecanol (500 g, 2,5 mol, 1,0 eq.), hidróxido de sodio acuoso (50 % en agua, 950 g, 11,87 mol, 4,75 eq.) y dimetil ciclohexil amina (2,0 g, 1,250 ppm) y se calienta a 50 °C. Se añadió epiclohidrina (350 g, 297 ml, 3,75 mol, 1,5 eq.) gota a gota durante 1 h. La mezcla resultante se agita a 50 °C durante 5 h, se añadió agua (1250 g) y se separaron las fases (el producto en bruto contiene aproximadamente el 3 % de 2-propilheptanol, aproximadamente el 78 % de 2-propilheptil glicidil éter y productos secundarios de mayor punto de ebullición; cromatografía de gases). La fase orgánica se destiló (Vigreux 30 cm, el 85-115 °C, 0,3-0,5 mbar (30-50 Pa)):

Fracción (A): 87-108 °C, 255 g (89 % de TDGE)

Fracción (B): 108-113 °C, 253 g (> 99 % de TDGE)

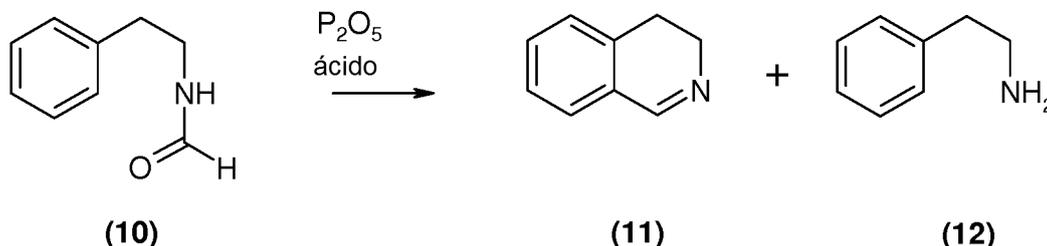
2) Mono-[2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)-1-(isotrideciloimetil)-etil] éster del ácido sulfúrico, sal interna

Se disolvió complejo de 3,4-dihidroisoquinolina-trióxido de azufre (62,5 g, 296 mmol, 1,0 eq.; preparado por adición de trióxido de azufre a dihidroisoquinolina) con agitación a 30 °C en dioxano (261 ml). Durante 15 min se añadió isotridecil glicidil éter destilado (83,5 g, 326 mmol, pureza > 99 %) a 30 °C. La suspensión se calentó hasta 95 °C y se agita durante 17 h.

La solución se trató con acetato de etilo (390 ml) y se enfría a 39 °C durante 1 h, a 0 °C durante la siguiente hora, y después se agita durante 1 h a 0 °C. Los cristales resultantes se separaron por filtración (agotados a 90 mbar (900 kPa)), se lavó con acetato de etilo (1 x 140 ml, 5 °C) y se agotó durante 0,5 horas a 90 mbar (900 kPa). Después de secar a 50 °C bajo vacío durante 12 h, se obtuvo el producto deseado (91,1 g, rendimiento del 62 %).

Ejemplos 18-37:

También se modificó la siguiente etapa de reacción:



con las condiciones y los resultados que se enumeran en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1:

a partir de 30 g de material (10)								
Ejemplo	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Ácido	Disolvente	Temperatura	Tiempo	GC [%]		
						10	11	12
18	36 g	200 g de PPA	ninguno	170 °C	40 min		99	
19	18 g	100 g de PPA	ninguno	170 °C	40 min	7	91	
20	18 g	100 g de PPA	ninguno	170 °C	60 min	4	95	
21	18 g	100 g de PPA	ninguno	170 °C	60 min	3	92	4
22	18 g	100 g de PPA	ninguno	200 °C	60 min		95	5
23	18 g	100 g de PPA	ninguno	170 °C	30 min	4	92	4
24	18 g	100 g de PPA	ninguno	170 °C	120 min	1	94	4
25	18 g	50 g de PPA, MSA 50g	ninguno	170 °C	40 min	31	36	1
26	9 g	50 g de PPA	ninguno	170 °C	40 min	21	30	20
27	9 g	50 g de PPA	ninguno	200 °C	40 min		76	
28	9 g	50 g de PPA	diclorobenceno	170-180 °C	40 min	40	34	18

(continuación)

a partir de 30 g de material (10)								
Ejemplo	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Ácido	Disolvente	Temperatura	Tiempo	GC [%]		
						10	11	12
29	nada	1 eq. MSA	diclorobenceno	170 °C	50 min			46
30	18 g	180 g de MSA	ninguno	130 °C	3 h	12	80	2
31	18 g	72 g de MSA	ninguno	130 °C	3 h	7	49	19
32	18 g	180 g de MSA	ninguno	115 °C	24 h	22	78	
33	18 g	180 g de MSA	ninguno	140 °C	3 h	dieciséis	69	2
34	18 g	180 g de MSA	ninguno	150-160 °C	2 h		91	
35	18 g	90 g de MSA	ninguno	160 °C	2 h		> 90	
36	30 g	300 g de MSA	ninguno	130 °C	4 h	6	81	1
37	36 g	ácido fórmico 200g	ninguno	reflujo	4 h	100		

**Ejemplos 38 a 56:**

La siguiente etapa de la reacción también fue objeto de experimentos adicionales, que se resumen en la Tabla 2 a continuación:

5

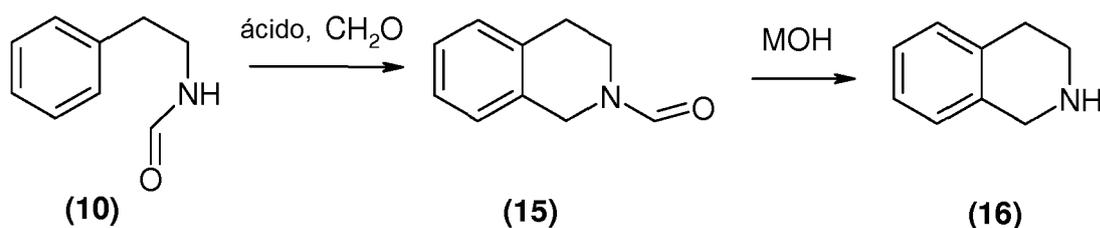


Tabla 2:

a partir de 33 g de material (10)								
Ejemplo	CH <sub>2</sub> O	Ácido	Disolvente	Temperatura	Tiempo	GC [%]		
						10	15	16
38	8 g de paraformaldehído	ninguno	220 ml de TFA	reflujo	4,5 h		97	
39	8 g de paraformaldehído	ninguno	100 ml de TFA	reflujo	4,5 h		99	
40	8 g de paraformaldehído	ninguno	75 ml de TFA	reflujo	4,5 h		62	32
41	8 g de paraformaldehído	ninguno	50 ml de TFA	reflujo	4,5 h		62	35
42	8 g de paraformaldehído	ninguno	50 ml de TFA	reflujo	4,5 h		56	30
43	8 g de paraformaldehído	ninguno	25 ml de TFA	reflujo	4,5 h	4	32	23
44	8 g de paraformaldehído	ninguno	ácido fórmico 100 ml	reflujo	4,5 h	9	88	2
45	8 g de paraformaldehído	ninguno	ácido propiónico 100 ml	reflujo	4,5 h	56		
46	8 g de paraformaldehído	Cl (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	1 eq. MSA	reflujo	4,5 h	1	95	
47	8 g de paraformaldehído	Cl (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	1 eq. MSA	reflujo	4,5 h		95	

(continuación)

a partir de 33 g de material (10)								
Ejemplo	CH <sub>2</sub> O	Ácido	Disolvente	Temperatura	Tiempo	GC [%]		
						10	15	16
48	20 g de trioxano	ninguno	50 ml de TFA	reflujo	4,5 h		61	25
49	20 g de trioxano	ninguno	50 ml de TFA	reflujo	4,5 h		52	38
50	20 g de trioxano	ninguno	ácido fórmico 100 ml	reflujo	4,5 h		85	12
51	20 g de trioxano	ninguno	50 ml de TFA	reflujo	4,5 h		63	34
52	20 g de trioxano	ninguno	ácido fórmico 50 ml	reflujo	5 h	15	65	6
	<b>Base</b>	<b>Disolvente</b>						
53	4 eq. de KOH	150 ml de etanol		reflujo	2,3h			99
54	4 eq. de KOH	ninguno		reflujo	3,5 h		1	97
55	1,5 eq. de NaOH	ninguno		100 °C	5 h		71	23
56	1,5 eq. de NaOH	ninguno		100 °C	13,5 h		38	49

Sección 3:

**Ejemplo 57:**

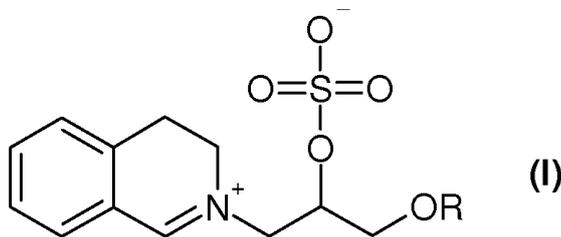
- 5 Los catalizadores orgánicos enumerados a continuación se analizaron de acuerdo con la Prueba de compatibilidad del catalizador orgánico/enzima de los solicitantes usando [ácido peracético] = 5,0 ppm; [Catalizador orgánico] = 0,5 ppm y se obtienen los siguientes resultados.

Entrada*	Resto catalizador R <sup>1</sup>	Valores de compatibilidad de la enzima			
		VCE <sub>ter</sub>	VCE <sub>dur</sub>	VCE <sub>nat</sub>	VCE
1	terc-butilo	51	86	58	65
2	2-etilhexilo	54	90	57	67
3	2-propilheptil	98	101	99	99
4	2-butiloctilo	101	101	102	101
5	nC <sub>12/14</sub>	102	100	100	101
6	iso-nonilo	86	96	88	90
7	iso-decilo	98	97	96	97
8	iso-tridecilo	99	100	101	100

\* Las entradas 1 y 2 son, respectivamente, restos alquilo ramificados C<sub>4</sub> y C<sub>8</sub>, que no están abarcados por la Fórmula I de los solicitantes.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de producción de compuestos químicos de fórmula I



en la que R es alquilo,  
que comprende las siguientes etapas:

- a) producir dihidroisoquinolina a partir de isoquinolina,
- b) producir, opcionalmente, un glicidiléter a partir de un alcohol y una epiclorhidrina,
- c) hacer reaccionar dicha dihidroisoquinolina con  $\text{SO}_3$  y dicho glicidiléter,

en el que la dihidroisoquinolina en la etapa a) se produce por

- ai) reducción de una isoquinolina para dar una tetrahidroisoquinolina y
- a ii) oxidación de dicha tetrahidroisoquinolina para dar la dihidroisoquinolina,

en el que la etapa c) comprende las etapas de

- ci) disolver la dihidroisoquinolina en un disolvente,
- cii) añadir  $\text{SO}_3$  a la solución obtenida en ci), en la que  $\text{SO}_3$  se utiliza en exceso con respecto a la dihidroisoquinolina,
- ciii) añadir glicidiléter a la solución obtenida en cii),
- civ) calentar la mezcla obtenida en ciii),
- cv) inactivar el  $\text{SO}_3$  restante en la mezcla obtenida en ciii) o civ),
- cvii) inducir la cristalización,
- cviii) filtrar los cristales de la mezcla obtenida en cvii),
- cix) purificar los cristales obtenidos en cviii),
- cx) secar los cristales obtenidos en cviii) o cix).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa a) comprende además las etapas de

- a iii) extraer la dihidroisoquinolina obtenida en a ii) con un disolvente orgánico y
- a iv) destilar el producto obtenido en a iii).

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el glicidiléter en la etapa b) se produce por

- bia) adición de una epiclorhidrina a un alcohol en presencia de un catalizador ácido de Lewis y la posterior reacción de la clorhidrina resultante con  $\text{NaOH}$  y/o  $\text{KOH}$
- o
- bib) hacer reaccionar una epiclorhidrina con un alcohol en presencia de un catalizador de transferencia de fase junto con  $\text{NaOH}$  y/o  $\text{KOH}$ .

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el glicidil éter obtenido en la etapa bia) y/o bib) se purifica por destilación.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa c) comprende además:

- cv) intercambiar una parte sustancial del disolvente de la mezcla obtenida en ciii), civ) o cv).

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que:

- $\alpha$ ) el disolvente en la etapa ci) es inerte con respecto al  $\text{SO}_3$  y/o
- $\chi$ ) la etapa cii) se realiza a una temperatura de  $0^\circ\text{C}$  o superior y/o
- $\delta$ ) el glicidiléter en la etapa ciii) se utiliza en exceso con respecto a la dihidroisoquinolina y/o
- $\epsilon$ ) la etapa ciii) se realiza a una temperatura de  $0^\circ\text{C}$  o superior y/o
- $\phi$ ) el  $\text{SO}_3$  en la etapa cii) se utiliza en mayor exceso con respecto a la dihidroisoquinolina que el glicidiléter en la etapa ciii) y/o
- $\gamma$ ) el calentamiento en la etapa civ) se realiza a reflujo y/o
- $\eta$ ) la inactivación en la etapa cv) se realiza usando una base y/o

ηa) la cantidad de base utilizada según η) coincide exactamente con el excedente de SO<sub>3</sub> o supera el excedente de SO<sub>3</sub> y/o

τ) al menos el 50 % del disolvente de la mezcla en la etapa cv) se intercambia y/o

φ) el disolvente que se añade en la etapa cvi) es

5 un alcohol,

una mezcla de alcoholes o

una mezcla de uno o más alcoholes con uno o más disolvente(s) aprótico(s) polar(es) y/o

κ) la cristalización en la etapa cvii) es inducida por la disminución de la temperatura con una rampa de temperatura que tiene cero, una o más mesetas y/o

10 λ) la cristalización en la etapa cvii) es inducida por la disminución de la temperatura usando una rampa de temperatura con la temperatura que se reduce a una velocidad de 1 a 20 °C/h.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que:

α') el disolvente en la etapa ci) es dicloroetano o dioxano o una mezcla de ambos y/o

15 β') el SO<sub>3</sub> en la etapa cii) se utiliza en una cantidad de 1,05 a 1,15 moles por mol de dihidroisoquinolina y/o

χ') la etapa cii) se realiza a una temperatura de 29 °C o superior y/o

δ') el glicidiléter en la etapa ciii) se utiliza en una cantidad de 1,01 a 1,1 mol por mol de dihidroisoquinolina y/o

ε') la etapa cii) se realiza a una temperatura de 29 °C o superior y/o

20 φ') la relación del exceso de SO<sub>3</sub> en la etapa cii) al exceso del glicidiléter en la etapa ciii) –ambos con respecto a la dihidroisoquinolina– está en el intervalo de 1,01-10:1 y/o

γ') la temperatura en la etapa civ) es de 60 °C o superior y/o

η') la inactivación en la etapa cv) se realiza usando KOH y/o NaOH y/o una base amínica y/o

η'a) la cantidad de KOH y/o NaOH y/o una base amínica usada de acuerdo con η') coincide exactamente con el excedente de SO<sub>3</sub> o supera el excedente de SO<sub>3</sub> y/o

25 τ') al menos el 80 % del disolvente de la mezcla en la etapa cv) se intercambia

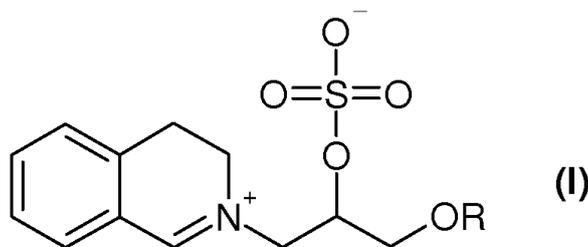
φ') el disolvente alcohólico que se añade en la etapa cvi) es EtOH, MeOH o iPrOH, la mezcla de alcoholes comprende al menos uno de EtOH, MeOH o iPrOH o la mezcla de alcohol y disolvente aprótico polar comprende éster del ácido acético como componente disolvente aprótico polar

y/o

30 κ') la cristalización en la etapa cvii) se induce disminuyendo la temperatura con una rampa de temperatura que tiene tres mesetas y/o

λ') la cristalización en la etapa cvii) se induce disminuyendo la temperatura usando una rampa de temperatura reduciéndose la temperatura a un ritmo de 5 a 10 °C/h.

8. Compuesto según la fórmula I



35 en la que R se selecciona del grupo que consiste en 2-butiloctilo, tridecanilo, 2-propilheptilo, 2-pentilnonanilo y 2-hexildecilo.

9. Compuesto según la reivindicación 8, que tiene un valor de compatibilidad de la enzima de 70 o superior.

10. Compuesto según la reivindicación 9, que tiene un valor de compatibilidad de la enzima de 80 o superior.