

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 961 489**

51 Int. Cl.:

C07D 211/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2020** **PCT/EP2020/064501**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2021** **WO21104685**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2020** **E 20726865 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2023** **EP 4065559**

54 Título: **Procedimiento mejorado para la preparación de cloruros de 4-metilamonio-2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo**

30 Prioridad:

29.11.2019 EP 19212524

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

12.03.2024

73 Titular/es:

**EVONIK OPERATIONS GMBH (100.0%)
Rellinghauser Straße 1-11
45128 Essen, DE**

72 Inventor/es:

**HEIDELBERG, JULIA y
GÄRTNER, FELIX**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 961 489 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 mejorado para la preparación de cloruros de 4-metilamonio-2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de cloruros de 4-metilamonio-2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo. En este procedimiento se emplea una masa fundida de los eductos y estos se hacen reaccionar directamente con el agente alquilante cloruro de metilo. Este modo de proceder garantiza una reacción rápida y eficiente. En una forma de realización preferida, esta reacción se lleva a cabo de forma continua, por ejemplo en un reactor de bucle.

Antecedentes de la invención

La síntesis de sales de 4-amonio-alquilpiperidin-1-ilo es de gran importancia para el campo de las baterías orgánicas, en las que compuestos de este tipo se utilizan como precursores para la síntesis de material electrolítico.

- 10 La síntesis de materiales de este tipo se ha descrito muchas veces en el estado de la técnica y normalmente tiene lugar haciendo reaccionar 4-aminoalquilpiperidina con un haluro de alquilo para dar la sal de 4-amonio-alquilpiperidinilo.

- Como agente alquilante se emplea en el estado de la técnica habitualmente el yoduro de alquilo correspondiente, tal como se describe, por ejemplo, por C. Francavilla et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21*, 3029-3033 en la página 3031 en el Esquema 6 en la reacción del compuesto **38** para dar **39**. La misma reacción también se describe en Janoschka et al., *Angew. Chem, Int. Ed.* **2016**, *55*, 14427-14430 (en adelante "Janoschka et al.") en la página 14429 en el Esquema 1 en la reacción del compuesto **2** para dar **3**.

B. Bales et al., *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 9295-9303 describen en la página 9298, Esquema 1, la reacción de un derivado deuterado de 4-aminoalquilpiperidina con bromuro de *n*-dodecilo para formar la correspondiente sal bromuro.

- 20 B.K. Sinha y C.F. Chignell, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 669-673 (en adelante "B.K. Sinha y C.F. Chignell") describen la reacción correspondiente de 4-dimetilamino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina con 1, 6-dibromohexano y 1,10-dibromodecano para dar la respectiva sal bromuro.

Como paso posterior a la alquilación, típicamente la sal de 4-amonio-alquilpiperidinilo obtenida se oxida con un agente oxidante tal como, por ejemplo, H₂O₂ para dar la sal de 4-amonio-alquilpiperidin-1-iloxi.

- 25 Tanto Janoschka et al. así como B.K. Sinha y C.F. Chignell describen este paso adicional, la oxidación del grupo amino secundario en el respectivo radical N-O[•]. Esto se realiza con H₂O₂ y tungstato de sodio.

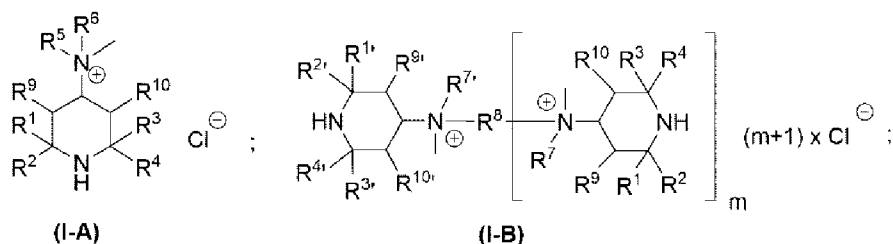
Por consiguiente, los procedimientos de alquilación descritos en el estado de la técnica se desarrollan principalmente mediante reacción con bromuro de alquilo o yoduro de alquilo. Esto es desventajoso porque en los casos en los que se desea una sal cloruro, debe tener lugar un intercambio aniónico del yoduro o bromuro con cloruro, lo que requiere un paso adicional y, por lo tanto, complica toda la síntesis.

- 30 Una reacción directa de la 4-aminopiperidina con cloruros de alquilo y sulfatos se describe en el documento WO 2018/028830 A1 y por Janoschka et al. En estas divulgaciones, tiene lugar especialmente una reacción directa con cloruro de metilo. El empleo de cloruro de metilo tiene ciertamente la desventaja de que el cloruro de metilo es menos reactivo que el yoduro de metilo o el bromuro de metilo correspondientes y, por tanto, la reacción transcurre más lentamente. No obstante, esta reacción descrita en el documento WO 2018/028839 A1 permite de forma fiable un acceso directo a la sal cloruro.

Sin embargo, todavía existe la necesidad de procedimientos mejorados para la síntesis de cloruros de 4-amonio-alquilpiperidinilo, que se caractericen por un modo de proceder simple y eficiente. En particular, deberían garantizar un empleo eficiente de los eductos. Ahora se ha encontrado un procedimiento que resuelve este problema.

Descripción detallada de la invención

- 40 Por consiguiente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de al menos un compuesto de la fórmula **(I-A)** o **(I-B)**, preferiblemente de la fórmula **(I-A)**, con



en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^1, R^2, R^3, R^4$ son, en cada caso independientemente entre sí, un radical alquilo C_1-C_6 , en particular un radical alquilo C_1-C_4 , preferiblemente un radical alquilo C_1-C_2 , y más preferiblemente todos son en cada caso metilo,

en donde R^9, R^{10}, R^9, R^{10} se seleccionan, en cada caso independientemente entre sí, del grupo formado por hidrógeno, radical alquilo C_1-C_6 , en particular del grupo formado por hidrógeno, radical alquilo C_1-C_4 , preferiblemente del grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo y más preferiblemente todos son hidrógeno,

en donde R^5, R^6, R^7, R^7 se seleccionan, en cada caso independientemente entre sí, del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, en donde los radicales alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico pueden estar sustituidos con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alcoxi, hidroxi, carboxilo, éster carboxílico, carboxilamida, sulfonato, éster de ácido sulfónico, sulfonamida, halógeno, en donde, además, alquilo puede estar interrumpido por uno o varios radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí. seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, imino,

y en donde, además, R^5 y R^6 juntos pueden formar un grupo alquileo que puede estar interrumpido por uno o más radicales divalentes no directamente adyacentes entre sí seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, imino y

en donde en particular R^5, R^6, R^7, R^7 se seleccionan, en cada caso independientemente entre sí, del grupo formado por hidrógeno, alquilo, en donde alquilo puede estar interrumpido por uno o varios radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino, y en donde, además, R^5 y R^6 forman un grupo alquileo que puede estar interrumpido por uno o más radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino,

en donde preferiblemente R^5, R^6, R^7, R^7 se seleccionan, en cada caso independientemente entre sí, del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , en donde alquilo C_1-C_6 puede estar interrumpido por uno o varios radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino, y en donde, además, R^5 y R^6 forman un grupo alquileo C_1-C_{10} que puede estar interrumpido por uno o más radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino,

en donde más preferiblemente R^5, R^6, R^7, R^7 se seleccionan, en cada caso independientemente entre sí, del grupo que consiste en alquilo C_1-C_5 , en donde alquilo C_1-C_5 puede estar interrumpido por uno o varios radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino, y en donde, además, R^5 y R^6 forman un grupo alquileo C_1-C_6 que puede estar interrumpido por uno o más radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino,

en donde más preferiblemente R^5, R^6, R^7, R^7 se seleccionan, en cada caso independientemente entre sí, del grupo que consiste en metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, $-CH_2CH_2(NH)CH_3$, $-CH_2CH_2(NCH_3)CH_2CH_2(NH)CH_3$, y en donde, además, R^5 y R^6 juntos forman un grupo seleccionado de piperidina, morfolina, piperazina, pirrolidina,

en donde incluso más preferiblemente R^5, R^6, R^7, R^7 se seleccionan, en cada caso independientemente entre sí, del grupo que consiste en metilo, etilo y lo más preferiblemente R^5, R^6, R^7, R^7 son en cada caso metilo,

en donde R^8 es un grupo puente orgánico $(m+1)$ -valente que puede estar sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste en alquilo, hidroxi, nitro, carboxilo, éster carboxílico, carboxilamida, sulfonato, éster de ácido sulfónico, sulfonamida, halógeno, y que puede estar interrumpido por uno o más radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino,

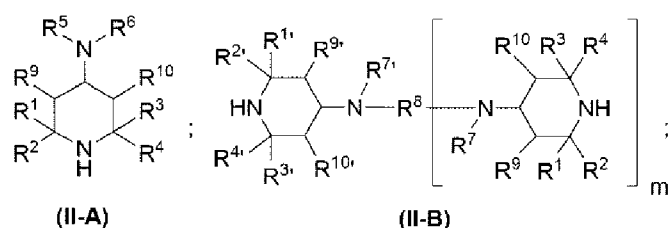
en donde R^8 es, en particular, un grupo alquileo que puede estar sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste en alquilo, hidroxi, nitro, carboxilo, éster carboxílico, carboxilamida, sulfonato, éster de ácido sulfónico, sulfonamida, halógeno y que puede estar interrumpido por uno o más radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino,

en donde R^8 es preferentemente un grupo alquileo que puede estar interrumpido por uno o más radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino,

en donde R^8 es más preferiblemente un grupo alquileo, incluso más preferiblemente un grupo alquileo C_1-C_{10} , aún más preferiblemente un grupo alquileo C_1-C_6 , aún más preferiblemente un grupo alquileo C_2-C_6 , lo más preferiblemente se selecciona del grupo formado por etileno (es decir, " $-CH_2CH_2-$ "), butileno (es decir, " $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ "), hexametileno (es decir, " $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ "), y lo más preferiblemente es hexametileno,

en donde m es un número entero de 1 a 5, en particular de 1 a 4, más preferiblemente de 1 a 3, aún más preferiblemente de 1 a 2 y lo más preferiblemente 1,

caracterizado porque cloruro de metilo gaseoso se conduce en una masa fundida **S** de al menos un compuesto de fórmula **(II-A)** o **(II-B)**, preferiblemente fórmula **(II-A)**, con



de manera que cloruro de metilo y el al menos un compuesto de fórmula **(II-A)** o **(II-B)**, preferiblemente de fórmula **(II-A)**, se hacen reaccionar para formar el compuesto **(I-A)** o bien **(I-B)**.

En el procedimiento según la invención, un compuesto de fórmula **(II-A)** o **(II-B)** se hace reaccionar con cloruro de metilo CH_3-Cl (número CAS: 74-87-3) para dar un compuesto de fórmula **(I-A)** o bien **(I-B)**. Cuando se emplea un compuesto de fórmula **(II-A)**, se obtiene un compuesto de fórmula **(I-A)**, cuando se emplea un compuesto de fórmula **(II-B)**, se obtiene un compuesto de fórmula **(I-B)**.

En una forma de realización preferida, en el procedimiento según la invención se emplea al menos un compuesto de fórmula **(II-A)**, y así se obtiene un compuesto de fórmula **(I-A)**. En esta forma de realización preferida, en la que se emplea al menos un compuesto de fórmula **(II-A)** en el procedimiento según la invención, son:

R^1, R^2, R^3, R^4 , cada uno independientemente, son en cada caso un radical alquilo C_1-C_6 , en particular un radical alquilo C_1-C_4 , preferiblemente un radical alquilo C_1-C_2 , y preferiblemente todos son en cada caso metilo.

R^9, R^{10} , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, radical alquilo C_1-C_6 , en particular del grupo formado por hidrógeno, radical alquilo C_1-C_4 , preferentemente del grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo y más preferiblemente todos son hidrógeno,

R^5, R^6 , independientemente entre sí, se seleccionan en cada caso del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, en donde los radicales alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo pueden estar sustituidos con uno o más radicales seleccionados del grupo formado por alcoxi, hidroxilo, carboxilo, éster carboxílico, carboxilamida, sulfonato, éster de ácido sulfónico, sulfonamida, halógeno, pudiendo estar interrumpido el alquilo, además, por uno o varios radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino, y en donde, además, R^5 y R^6 pueden formar juntos un grupo alquileo que puede estar interrumpido por uno o más radicales divalentes no directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, imino, y

en donde en particular R^5, R^6 , independientemente entre sí, se seleccionan en cada caso del grupo formado por hidrógeno, alquilo, en donde alquilo puede estar interrumpido por uno o más radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino, en donde, además, R^5 y R^6 forman un grupo alquileo que puede estar interrumpido por uno o más radicales divalentes no directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino,

en donde R^5, R^6 , independientemente entre sí, se seleccionan en cada caso del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , en donde alquilo C_1-C_6 puede estar interrumpido por uno o varios radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino, puede estar sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino, y en donde, además, R^5 y R^6 forman un grupo alquileo C_1-C_{10} que

puede estar interrumpido por uno o más radicales divalentes no directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino,

en donde R^5 , R^6 , independientemente entre sí, se seleccionan en cada caso del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 , en donde alquilo C_1 - C_4 puede estar interrumpido por uno o varios radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino, y en donde, además, R^5 y R^6 forman un grupo alquileo C_1 - C_6 que puede estar interrumpido por uno o más radicales divalentes no directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino,

en donde, aún más preferiblemente, R^5 , R^6 , independientemente entre sí, se seleccionan en cada caso de un grupo alquilo C_1 - C_5 que puede estar interrumpido por uno o varios radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino, y en donde, además, R^5 y R^6 forman un grupo alquileo C_1 - C_6 que puede estar interrumpido por uno o más radicales divalentes no directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino,

en donde, aún más preferiblemente, R^5 , R^6 , independientemente entre sí, se seleccionan en cada caso del grupo formado por metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, $-CH_2CH_2(NH)CH_3$, $-CH_2CH_2(NCH_3)CH_2CH_2(NH)CH_3$ y en donde, además, R^5 y R^6 juntos forman un grupo seleccionado de piperidina, morfolina, piperazina, pirrolidina,

en donde, aún más preferiblemente, R^5 , R^6 , independientemente entre sí, se seleccionan en cada caso del grupo formado por metilo, etilo y lo más preferiblemente R^5 , R^6 son en cada caso metilo.

"Masa fundida" significa en este caso, según la invención, que el educto empleado, es decir, el al menos un compuesto de las fórmulas (II-A) o (II-B) utilizado en el procedimiento según la invención, no se utiliza completamente disuelto en un disolvente, sino que está presente, al menos parcialmente, no disuelto por encima de su punto de fusión, en el estado de agregación líquido.

Esto también incluye los casos en los que en el procedimiento según la invención se utiliza la masa fundida **S** de al menos un compuesto de las fórmulas (II-A) y (II-B) como mezcla **M** con al menos un disolvente orgánico aprótico, siempre que solamente todos los disolventes apróticos empleados estén presentes en tal cantidad que la masa fundida **S** no se disuelva completamente en ellos.

En particular, esto significa que la cantidad de todos los disolventes orgánicos apróticos incluidos en la mezcla **M** se ajusta de modo que al menos el 50 % en moles de todos los compuestos de fórmulas (II-A) y (II-B) incluidos en la mezcla **M** están presentes como masa fundida **S** (es decir, sin disolver, pero en estado de agregación líquido). Esto significa preferentemente que la cantidad de todos los disolventes orgánicos apróticos incluidos en la mezcla **M** se ajusta de modo que al menos el 60 % en moles, más preferentemente al menos el 70 % en moles, aún más preferentemente al menos el 80 % en moles, aún mucho más preferentemente al menos el 90 % en moles, aún mucho más preferentemente al menos el 95 % en moles, aún mucho más preferentemente al menos el 99 % en moles de todos los compuestos de las fórmulas (II-A) y (II-B) incluidos en la mezcla **M** están presentes como masa fundida **S**.

En la forma de realización preferida, en la que se emplea al menos un compuesto de fórmula (II-A) en el procedimiento según la invención, esto significa en particular que la cantidad de todos los disolventes orgánicos apróticos incluidos en la mezcla **M** se ajusta de modo que al menos el 50 % en moles de todos los compuestos de fórmulas (II-A) incluidos en la mezcla **M** están presentes como masa fundida **S** (es decir, no disueltos, pero en estado de agregación líquido). Esto significa preferentemente que la cantidad de todos los disolventes orgánicos apróticos incluidos en la mezcla **M** se ajusta entonces de modo que al menos el 60 % en moles, más preferentemente al menos el 70 % en moles, aún más preferentemente al menos el 80 % en moles, incluso más preferentemente al menos el 90 % en moles, aún más preferentemente al menos el 95 % en moles, aún más preferentemente al menos el 99 % en moles de todos los compuestos de la fórmula (II-A) incluidos en la mezcla **M** están presentes como masa fundida **S**.

En particular, el procedimiento según la invención se lleva a cabo en este caso a una temperatura de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 15 °C a 150 °C, más preferiblemente de 25 a 100 °C, aún más preferiblemente de 40 °C a 100 °C, aún más preferiblemente de 40 a 75 °C, lo más preferiblemente de 60 °C a 75 °C.

En particular, el procedimiento según la invención se lleva a cabo en este caso a una presión de 0,5 bares a 10 bares, preferiblemente de 1 bar a 6 bares, más preferiblemente de 1 bar a 2 bares, lo más preferiblemente a 1 bar (= presión atmosférica). La reacción se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de una base, pero preferiblemente en ausencia de una base. Ejemplos de bases adecuadas son intercambiadores de iones aniónicos, hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o aminas orgánicas, preferiblemente aquellas aminas que están presentes como fase líquida a las presiones y temperaturas de la reacción.

En el procedimiento según la invención se observa, sorprendentemente, una reacción eficiente de los eductos, lo cual se exterioriza en el hecho de que con la misma cantidad molar de cloruro de metilo se obtiene más producto de la fórmula (I-A) o (I-B) por unidad de tiempo que en los procedimientos del estado de la técnica.

- 5 Al metilar los compuestos de la estructura (II-A) y (II-B) con ayuda de cloruro de metilo, existe el problema de que éste es gaseoso en el intervalo de temperaturas preferido a presión normal. Cuando se procede según los procedimientos del estado de la técnica, en los que se deben metilar los correspondientes compuestos de la estructura (II-A) o (II-B) (Ejemplo 4, página 31 del documento WO 2008/028830 A1), es por lo tanto necesario hacer pasar el agente alquilante correspondiente a través de la mezcla de reacción durante un tiempo necesario para obtener un rendimiento satisfactorio de producto metilado. Para evitar pérdidas innecesarias, es necesaria una dosificación lenta. Esto es un gran problema, especialmente en el caso del cloruro de metilo, ya que su punto de ebullición de -24,2 °C está por debajo del intervalo preferido para la síntesis de laboratorio y, por lo tanto, es gaseoso en este intervalo. En el caso de una dosis demasiado grande, el cloruro de metilo sale en forma de gas de la mezcla de reacción sin haber reaccionado completamente con el compuesto de la estructura (II-A) o bien (II-B). Este problema se puede paliar ciertamente llevando a cabo la reacción en un autoclave, pero esto implica un gran esfuerzo.

El procedimiento según la invención permite un empleo más económico del agente alquilante cloruro de metilo que en el estado de la técnica, en los que el compuesto (II-A) y (II-B) se emplean completamente disuelto en el disolvente. Un procedimiento en el que el educto *N,N*,2,2,6,6-hexametilpiperidin-4-amina se emplea disuelto en el agente alquilante se describe en el Ejemplo 3, página 30 del documento WO 2008/028830 A1. Sin embargo, en este caso tiene lugar una reacción con 1-cloropropano líquido, en la que ni siquiera se manifiesta el problema descrito, ya que es líquido en el intervalo preferido.

Por el contrario, el procedimiento según la invención se basa en hacer pasar el agente alquilante cloruro de metilo a través de la masa fundida **S** en forma gaseosa. Con ello se optimiza el posible contacto entre el haluro de alquilo correspondiente y el compuesto de estructura (II-A) y (II-B), dando como resultado una reacción más rápida y completa para dar el producto del compuesto (I-A) o bien (I-B), respectivamente. El agente alquilante se emplea de forma óptima y se minimizan las pérdidas.

Dado que el producto es una sal, precipita de la mezcla de reacción y, por tanto, es fácil de separar. No es necesario eliminar disolventes ni exceso de educto (por ejemplo, si éste también actúa como disolvente). Cualquier educto de estructura (II-A) y (II-B) arrastrado al eliminar el precipitado puede devolverse directamente a la mezcla de reacción.

- 30 En el procedimiento según la invención, en particular la relación molar del peso total del cloruro de metilo utilizado al peso total de todos los compuestos de fórmula (II-A) y (II-B) utilizados se sitúa en el intervalo de 20:1 a 1:20, preferiblemente de 9:1 a 1:4, más preferiblemente de 5:1 a 1:2, incluso más preferiblemente de 3:1 a 1:1, lo más preferiblemente de 1,05:1 a 1:1.

35 En una forma de realización preferida alternativa, la cantidad del cloruro de metilo empleada en el procedimiento según la invención se determina basándose en la cantidad de los compuestos de fórmula (II-A) o bien (II-B) utilizados en el procedimiento según la invención.

En esta forma de realización preferida alternativa, por mol del compuesto de la fórmula (II-A) empleado en el procedimiento según la invención se emplean 0,05 a 20 moles de cloruro de metilo, preferiblemente 0,25 a 9 moles de cloruro de metilo, más preferiblemente 0,5 a 5 moles de cloruro de metilo, aún más preferiblemente 1 a 3 moles de cloruro de metilo, lo más preferiblemente 1,0 a 1,05 moles de cloruro de metilo, y por cada mol del compuesto de fórmula (II-B) empleado en el procedimiento según la invención se emplean $(m+1) \times [0,05 \text{ a } 20]$ moles de cloruro de metilo, preferiblemente $(m+1) \times [0,25 \text{ a } 9]$ moles de cloruro de metilo, más preferiblemente $(m+1) \times [0,5 \text{ a } 5]$ moles de cloruro de metilo, aún más preferiblemente $(m+1) \times [1 \text{ a } 3]$ moles de cloruro de metilo, lo más preferiblemente $(m+1) \times [1,0 \text{ a } 1,05]$ moles de cloruro de metilo.

45 Naturalmente, cuando en el procedimiento según la invención se emplean varios compuestos de fórmula (II-B) que se diferencian en el valor de *m*, entonces se repetirá la cantidad preferida de cloruro de metilo para cada uno de los grupos que tenga el mismo valor de *m* y luego se deberán añadir las cantidades de cloruro de metilo calculadas para cada uno de los grupos.

50 En la forma de realización preferida en la que se emplea el procedimiento según la invención se utiliza al menos un compuesto de fórmula (II-A), esto significa en particular que la relación molar del peso total del cloruro de metilo empleado al peso total de todos los compuestos de fórmula (II-A) empleados está en el intervalo de 20:1 a 1:20, preferiblemente de 9:1 a 1:4, más preferiblemente de 5:1 a 1:2, aún más preferiblemente de 3:1 a 1:1, lo más preferiblemente 1,05:1 a 1:1.

Una vez finalizado el procedimiento según la invención, los compuestos de estructura **(I-A)** y **(I-B)** obtenidos, preferentemente **(I-A)**, se pueden elaborar mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

5 En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, el al menos un compuesto de fórmula **(I-A)** o bien **(I-B)** obtenido se precipita al menos parcialmente de la masa fundida **S** y se separa al menos parcialmente como fracción **F** de la masa fundida. **S**. En particular, en el caso de esta separación también se arrastra de la masa fundida **S** el educto, es decir, al menos un compuesto de fórmula **(II-A)** o bien **(II-B)**, de modo que la fracción también contiene al menos un compuesto de fórmula **(II-A)** o **(II-B)**. En esta forma de realización particular, la fracción **F** se separa al menos parcialmente en al menos un producto de fórmula **(I-A)** o **(I-B)** y en al menos un educto de fórmula **(II-A)** o bien **(II-B)** y al menos un compuesto de fórmula **(II-A)** o bien **(II-B)** se recicla de nuevo a la masa fundida **S**.

10 El procedimiento según la invención es adecuado para llevarse a cabo de forma continua. Por lo tanto, se prefiere llevar a cabo el procedimiento según la invención de forma continua. Esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un reactor de bucle, en el que se hace pasar continuamente cloruro de metilo a través de una corriente de la masa fundida **S** y se precipita al menos un producto de las fórmulas **(IA)** y **(IB)**, que se separa como fracción **F**, y eventualmente se devuelve a la masa fundida **S** con al menos un educto separado de fórmula **(II-A)** o bien **(II-B)**.

15 Los compuestos de fórmula **(I)** obtenidos mediante el procedimiento según la invención, a continuación del procedimiento según la invención, se oxidan típicamente en el átomo de nitrógeno endocíclico al radical nitroxilo N-O $\cdot$. Esta reacción es familiar para los expertos en la técnica y se describe, por ejemplo, en el documento WO 2018/028830 A1.

Términos y expresiones generales

20 R⁸ es un grupo puente orgánico (m+1)-valente, en donde m es un número entero entre 1 y 5. Entre ellos se ha de entender un residuo orgánico que está conectado al resto de la molécula mediante dos, tres, cuatro, cinco o seis enlaces covalentes. R⁸ es preferiblemente alquilenos.

Ejemplos de grupos puente orgánicos divalentes son alquilenos, alquilenoxi, poli(alquilenoxi), alquilenamino, poli(alquilenamino), cicloalquilenos, arilenos, aralquilenos o heterociclicenos.

25 Los grupos alquilenos pueden ser tanto ramificados como no ramificados. Un grupo alquilenos contiene típicamente de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente de dos a seis átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilenos son: metileno, etileno, propileno y butileno, pentileno, hexileno. Los grupos alquilenos pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo con alquilo, alcoxi, hidroxi, carboxilo, éster carboxílico, carboxilamida, sulfonato, éster de ácido sulfónico, sulfonamida, halógeno.

30 Los grupos alquilenoxi y poli(alquilenoxi) pueden contener grupos alquilenos tanto ramificados como no ramificados. Un grupo alquilenos que se encuentra en un grupo alquilenoxi o poli(alquilenoxi) contiene típicamente de dos a cuatro átomos de carbono, preferiblemente dos o tres átomos de carbono. El número de unidades repetitivas en los grupos poli(alquilenoxi) puede variar dentro de amplios límites. Números típicos de unidades repetitivas se mueven en el intervalo de 2 a 50. Ejemplos de grupos alquilenoxi son: etilenoxi, propilenoxi y butilenoxi. Ejemplos de grupos poli(alquilenoxi) son: poli(etilenoxi), poli(propilenoxi) y poli(butilenoxi).

35 Grupos alquilenamino y polialquilenamino pueden contener grupos alquilenos tanto ramificados como no ramificados. Un grupo alquilenos que aparece en un grupo alquilenamino o en un grupo poli(alquilenamino) contiene típicamente dos a cuatro átomos de carbono, preferiblemente dos o tres átomos de carbono. El número de unidades repetitivas en los grupos poli(alquilenamino) puede variar dentro de amplios límites. Números típicos de unidades repetitivas se mueven en el intervalo de 2 a 50. Ejemplos de grupos alquilenamino son: etilenamino, propilenamino y butilenamino. Ejemplos de grupos 40 poli(alquilenamino) son: poli(etilenamino), poli(propilenamino) y poli(butilenamino).

Grupos cicloalquilenos contienen típicamente cinco, seis o siete átomos de carbono en el anillo, cada uno de los cuales puede estar sustituido independientemente. Ejemplos de sustituyentes son grupos alquilo o dos grupos alquilo, que junto con los carbonos del anillo a los que están unidos pueden formar otro anillo. Un ejemplo de un grupo cicloalquilenos es ciclohexileno.

45 Los grupos arilenos son típicamente grupos aromáticos cíclicos que contienen cinco a catorce átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar sustituido independientemente. Ejemplos de grupos arilenos son grupos o-fenileno, m-fenileno, p-fenilo, naftileno o bifenileno.

Grupos heterociclicilos son típicamente grupos cíclicos con cuatro a diez átomos de carbono en el anillo y al menos un heteroátomo en el anillo, cada uno de los cuales puede estar sustituido independientemente entre sí, en particular con

alquilo. Ejemplos de heteroátomos son oxígeno, nitrógeno, fósforo, boro, selenio o azufre. Ejemplos de grupos heterociclileno son furandiilo, tiofenediilo, pirroldiilo o imidazoldiilo. Grupos heterociclileno son preferentemente aromáticos.

Grupos aralquileo son típicamente grupos arilo a los que uno o dos grupos alquilo están unidos covalentemente. Los grupos aralquilo pueden estar unidos covalentemente al resto de la molécula mediante su radical arilo y su radical alquilo o mediante dos radicales alquilo. El grupo aralquileo puede estar sustituido en el anillo aromático, por ejemplo con grupos alquilo o con átomos de halógeno. Ejemplos de grupos aralquileo son bencileno o dimetilfenileno (xilileno).

Ejemplos de radicales R^8 orgánicos trivalentes son alquiltriilo, alcoxitriilo, trispoli(alquilenoxi), tris-poli(alquilenamino), cicloalquiltriilo, ariltriilo, aralquiltriilo o heterocicliiltriilo. Estos radicales corresponden a los radicales divalentes ya descritos en detalle anteriormente, con la diferencia de que estos están conectados al resto de la molécula con tres enlaces covalentes en lugar de dos enlaces covalentes.

Ejemplos de radicales R^8 orgánicos tetravalentes son alquilcuaternilo, alcoxicuaternilo, cuaterpoli(alquilenoxi), cuaterpoli(alquilenamino), cicloalquilcuaternilo, arilcuaternilo, aralquilcuaternilo o heterocicliilcuaternilo. Estos radicales corresponden a los radicales divalentes ya descritos en detalle anteriormente, con la diferencia de que estos están conectados al resto de la molécula con cuatro enlaces covalentes en lugar de dos enlaces covalentes.

Ejemplos de radicales R^8 orgánicos pentavalentes son alquilquinquinilo, alcoxiquinquinilo, quinquipoli(alquilenoxi), quinquipoli(alquilenamino), cicloalquilquinquinilo, arilquinquinilo, aralquilquinquinilo o heterocicliilquinquinilo. Estos radicales son análogos a los radicales divalentes ya detallados anteriormente, con la diferencia de que estos están unidos al resto de la molécula mediante cinco enlaces covalentes en lugar de dos enlaces covalentes.

Ejemplos de radicales R^8 orgánicos hexavalentes son alquilhexilo, alcoxihexilo, hexilipoli(alquilenoxi), hexilipoli(alquilenamino), cicloalquilhexilo, arilhexilo, aralquilhexilo o heterocicliihexilo. Estos radicales corresponden a los radicales divalentes ya descritos detalladamente anteriormente, con la diferencia de que estos están unidos al resto de la molécula mediante seis enlaces covalentes en lugar de dos enlaces covalentes.

En una forma de realización preferida de la presente invención, R^5 , R^6 , R^7 y R^7 , independientemente entre sí, son en cada caso alquilo, que está sustituido eventualmente con uno o más radicales seleccionados del grupo formado por alcoxi, hidroxi, carboxilo, éster carboxílico, carboxilamida, sulfonato, éster de ácido sulfónico, sulfonamida o halógeno y/o que, eventualmente, están interrumpidos en el grupo alquilo por uno o más radicales divalentes no directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino.

De manera muy particularmente preferida, R^5 , R^6 , R^7 y R^7 , independientemente entre sí, son alquilo C_1-C_6 .

Si uno de los radicales R^5 , R^6 , R^7 y/o R^7 significa alquilo, entonces el grupo alquilo puede ser ramificado o no ramificado. Un grupo alquilo de estos radicales contiene típicamente de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente de uno a diez átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo son: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*.-butilo, *terc*.-butilo, pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, 2-etilhexilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo, *n*-undecilo, *n*-dodecilo, *n*-tridecilo, *n*-tetradecilo, *n*-pentadecilo, *n*-hexadecilo, *n*-heptadecilo, *n*-octadecilo, *n*-nonadecilo o eicosilo. De los grupos alquilo antes mencionados, son particularmente preferidos aquellos que tienen de uno a seis, más preferiblemente aquellos que tienen de uno a cuatro, átomos de carbono.

Los radicales R^5 , R^6 , R^7 y/o R^7 como alquilo pueden estar eventualmente sustituidos, por ejemplo con alcoxi, hidroxi, carboxilo, éster carboxílico, carboxilamida, sulfonato, éster de ácido sulfónico, sulfonamida o halógeno, preferentemente con alcoxi, hidroxi, halógeno. El radical R^7 como alquilo puede estar eventualmente sustituido también con nitro.

Los radicales R^5 , R^6 , R^7 y/o R^7 como alquilo pueden estar interrumpidos opcionalmente por uno o más radicales oxígeno o imino divalentes que no son directamente adyacentes entre sí. Ejemplos de ellos son radicales monovalentes derivados de polietilenglicoles, de polipropilenglicoles, de polietileniminas o de polipropileniminas.

Si uno de los radicales R^5 , R^6 , R^7 y/o R^7 es cicloalquilo, entonces el grupo cicloalquilo es típicamente un grupo cíclico que contiene de cinco a ocho, preferiblemente cinco, seis o siete átomos de carbono en el anillo, que en cada caso pueden estar sustituidos independientemente entre sí. Ejemplos de sustituyentes son grupos alquilo o dos grupos alquilo que, junto con los carbonos del anillo al que están unidos, pueden formar otro anillo. Ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopentilo o ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo, alcoxi, hidroxi, carboxilo, éster carboxílico, carboxilamida, sulfonato, éster de ácido sulfónico, sulfonamida o halógeno.

Si uno de los radicales R^5 , R^6 , R^7 y/o R^7 es arilo, entonces el grupo arilo es típicamente un grupo aromático cíclico que contiene cinco a catorce átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar sustituido independientemente entre sí. Ejemplos de sustituyentes son grupos alquilo o dos grupos alquilo que, junto con los átomos de carbono del anillo a los

que están unidos, pueden formar otro anillo. Ejemplos de grupos arilo son fenilo, bifenilo, antrilo o fenantolilo. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo, alcoxi, hidroxilo, carboxilo, éster carboxílico, carboxilamida, sulfonato, éster de ácido sulfónico, sulfonamida o halógeno.

- 5 Si uno de los radicales R^5 , R^6 , R^7 y/o R^7 es heterociclilo, el grupo heterociclilo puede presentar típicamente un grupo cíclico con cuatro a diez átomos de carbono en el anillo y al menos un heteroátomo en el anillo, que en cada caso pueden estar sustituidos independientemente entre sí.

- 10 Ejemplos de sustituyentes del grupo heterociclilo son grupos alquilo o dos grupos alquilo que, junto con los carbonos del anillo a los que están unidos, pueden formar otro anillo. Ejemplos de heteroátomos son oxígeno, nitrógeno, fósforo, boro, selenio o azufre. Ejemplos de grupos heterocíclicos son furilo, tienilo, pirrolilo o imidazolilo. Los grupos heterociclilo son preferiblemente aromáticos. Los grupos heterociclilo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo, alcoxi, hidroxilo, carboxilo, éster carboxílico, carboxilamida, sulfonato, éster de ácido sulfónico, sulfonamida o halógeno.

- 15 Si uno de los radicales R^5 , R^6 , R^7 y/o R^7 es aralquilo, el grupo aralquilo es típicamente un grupo arilo, habiéndose definido ya anteriormente el arilo, al que está unido covalentemente un grupo alquilo. El grupo aralquilo puede estar sustituido en el anillo aromático, por ejemplo, con grupos alquilo o con átomos de halógeno. Un ejemplo de un grupo aralquilo es bencilo. Los grupos aralquilo pueden estar eventualmente sustituidos con alcoxi, hidroxilo, carboxilo, éster carboxílico, carboxilamida, sulfonato, éster de ácido sulfónico, sulfonamida o halógeno, preferiblemente con alcoxi, hidroxilo, halógeno.

Disolventes orgánicos apróticos se seleccionan en particular del grupo formado por éter, nitrilo, hidrocarburo halogenado, hidrocarburo aromático, hidrocarburo alifático.

- 20 Éteres preferidos son éter dietílico y éter di-isopropílico. Ejemplos de nitrilos son acetonitrilo. Hidrocarburos halogenados preferidos son hidrocarburos alifáticos clorados y/o fluorados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano o clorofluoroetano.

Hidrocarburos aromáticos preferidos son benceno, tolueno o xileno. Ejemplos de hidrocarburos alifáticos son hexano, octano o decano, así como el éter de petróleo o querosino.

Ejemplos

25 Ejemplo E1 de la invención y Ejemplo comparativo V1

100 g (0,5 moles) de *N,N*,2,2,6,6-hexametilpiperidin-4-amina se calientan a 60 °C a presión normal en un matraz con diafragma y un cuentaburbujas acoplado y se encuentran en estado líquido a esta temperatura. En el caso del Ejemplo comparativo **V1**, se añaden 100 ml de una mezcla 1:1 (v/v) de *acetonitrilo/tolueno*. En el caso del Ejemplo de la invención **E1** no se añade disolvente alguno.

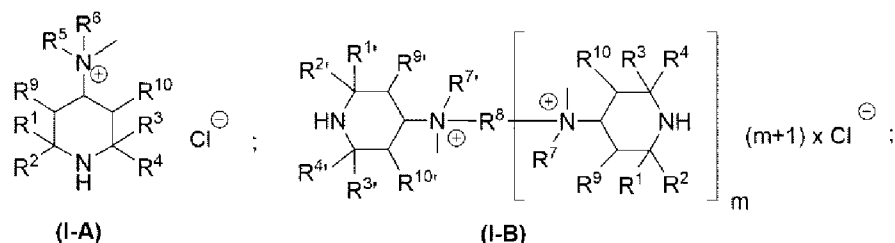
- 30 Con agitación se hacen pasar luego, en los Ejemplos **E1**, **V1**, en cada caso ~7 l de clorometano (~ 0,25 moles) como gas a través de la solución.

Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se centrifuga y se lava con tolueno. La cantidad de producto cloruro de *N,N,N*,2,2,6,6-heptametilpiperidin-4-amonio obtenido en cada caso es significativamente mayor en el Ejemplo **E1** de la invención que en el Ejemplo comparativo **V1**.

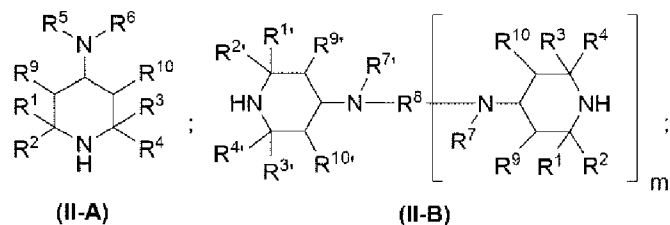
- 35 Esto demuestra que con el procedimiento según la invención es posible un uso significativamente más eficiente de clorometano, ya que se obtiene una mayor cantidad del producto deseado cloruro de *N,N,N*,2,2,6,6-heptametilpiperidin-4-amonio.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar al menos un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) con



en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^1, R^2, R^3, R^4$ son, en cada caso independientemente entre sí, un radical alquilo C_1-C_6 ,
 en donde R^9, R^{10}, R^9, R^{10} se seleccionan, en cada caso independientemente entre sí, del grupo formado por hidrógeno, radical alquilo C_1-C_6 ,
 en donde R^5, R^6, R^7, R^7 se seleccionan, en cada caso independientemente entre sí, del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, en donde los radicales alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo pueden estar sustituidos con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alcoxi, hidroxi, carboxilo, éster carboxílico, carboxilamida, sulfonato, éster de ácido sulfónico, sulfonamida, halógeno, en donde, además, alquilo puede estar interrumpido por uno o varios radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí, seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, imino, y en donde, además, R^5 y R^6 juntos pueden formar un grupo alquileno que puede estar interrumpido por uno o más radicales divalentes no directamente adyacentes entre sí seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, imino,
 en donde R^8 es un grupo puente orgánico $(m+1)$ -valente que puede estar sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste en alquilo, hidroxi, nitro, carboxilo, éster carboxílico, carboxilamida, sulfonato, éster de ácido sulfónico, sulfonamida, halógeno, y que puede estar interrumpido por uno o más radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino,
 en donde m es un número entero de 1 a 5,
 caracterizado por que cloruro de metilo gaseoso se conduce en una masa fundida **S** de al menos un compuesto de fórmula (II-A) o (II-B), con



de manera que cloruro de metilo y el al menos un compuesto de fórmula (II-A) o (II-B) se hacen reaccionar para formar el compuesto (I-A) o bien (I-B).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^1, R^2, R^3, R^4$ son cada uno independientemente en cada caso un radical alquilo C_1-C_4 ,
 en donde R^9, R^{10}, R^9, R^{10} se seleccionan en cada caso independientemente entre sí del grupo formado por hidrógeno, radical alquilo C_1-C_4 ,
 en donde R^5, R^6, R^7, R^7 , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, en donde alquilo puede estar interrumpido por uno o varios radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino, y en donde, además, R^5 y R^6 forman un grupo alquileno que puede estar interrumpido por uno o más radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino,
 en donde R^8 es un grupo alquileno que puede estar sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste en alquilo, hidroxi, nitro, carboxilo, éster carboxílico, carboxilamida, sulfonato, éster de ácido sulfónico, sulfonamida, halógeno y que puede estar sustituido con uno o más radicales divalentes que no son directamente adyacentes entre sí y seleccionados del grupo formado por oxígeno, imino,
 en donde $m = 1$.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ son en cada caso metilo, R^9, R^{10}, R^9, R^{10} son en cada caso hidrógeno, R^8 se selecciona del grupo formado por etileno, butileno, hexametileno y $m = 1$.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que la masa fundida **S** de al menos un compuesto de las fórmulas **(II-A)** y **(II-B)** se emplea como mezcla **M** con al menos un disolvente orgánico aprótico, en donde la cantidad total de todos los disolventes orgánicos apróticos empleados no es suficiente para disolver en ella la masa fundida **S**.
- 5 5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la cantidad de todos los disolventes orgánicos apróticos incluidos en la mezcla **M** se ajusta de modo que al menos el 50 % en moles de todos los compuestos de las fórmulas **(II-A)** y **(II-B)** incluidos en la mezcla **M** está presente como masa fundida **S**.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que el al menos un compuesto de fórmula **(I-A)** o bien **(I-B)** obtenido precipita al menos parcialmente como precipitado de la masa fundida **S** y se separa al menos parcialmente como fracción **F** de la masa fundida **S**.
- 10 7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la fracción **F** comprende también al menos un compuesto de fórmula **(II-A)** o bien **(II-B)**, al menos en parte en producto de fórmula **(I-A)** o **(I-B)** y al menos se separa un educto de fórmula **(II-A)** o **(II-B)** y el al menos un compuesto de fórmula **(II-A)** o **(II-B)** separado de esta fracción se devuelve a la masa fundida **S**.
- 15 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, que se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 200 °C y una presión de 0,5 bares a 10 bares.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, que se lleva a cabo de forma continua.