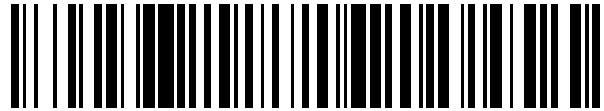


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 182**

51 Int. Cl.:

C07D 295/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2009 E 09797146 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 2358691**

54 Título: **Procedimiento de preparación de compuestos de piperacina y sales clorhídricas de los mismos**

30 Prioridad:

18.12.2008 HU 0800765

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

12.06.2013

73 Titular/es:

**RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)
Gyömr i út 19-21.
1103 Budapest, HU**

72 Inventor/es:

**CZIBULA, LÁSZLO;
JUHÁSZ, BÁLINT;
ÁGAINÉ CSONGOR, ÉVA;
SEBÖK, FERENC;
GALAMBOS, JÁNOS y
NÓGRÁDI, KATALIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 407 182 T3

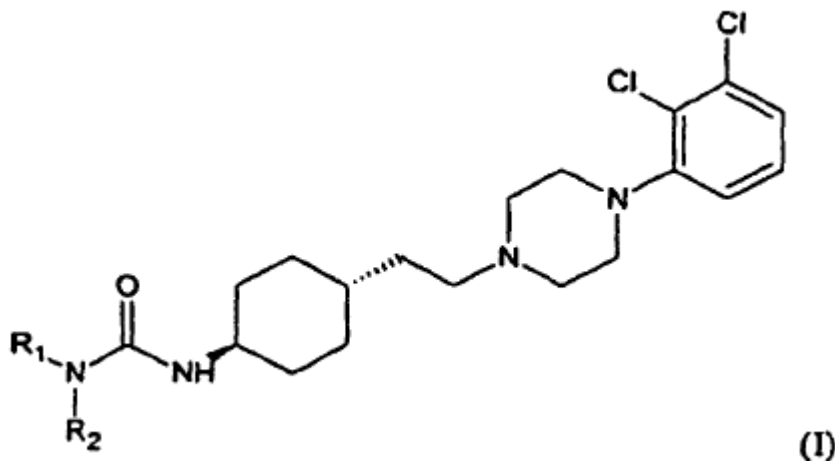
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 preparación de compuestos de piperacina y sales clorhídricas de los mismos

Campo técnico

5 La invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de compuestos de trans N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperacina-1-il]-etil]-ciclohexil}-carbamida de fórmula general (I)



en la que R₁ y R₂ representan independientemente

- hidrógeno o
- alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido con un grupo arilo, o
- 10 - R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno adyacente pueden formar un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre
- alquenilo C₂₋₇ que contiene 1-3 dobles enlaces, o
- 15 - un grupo arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi C₁₋₆, trifluoro-alcoxi C₁₋₆, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcanóilo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, ciano o un átomo de halógeno
- un grupo cicloalquilo C₁₋₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico, opcionalmente sustituido
- un grupo toliilo α,

y sales clorhídricas y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

Descripción de la técnica anterior

- 20 La forma básica de los compuestos de fórmula general (I) se divulgó originalmente en la memoria descriptiva de la patente húngara n.º P0302451. En la memoria descriptiva se proporcionan tres rutas de reacción (procedimientos A, B, C) para la preparación de la forma básica de los compuestos de fórmula (I). En el procedimiento "A" se hace reaccionar una amina adecuada con un (tio)carbamoilcloruro para proporcionar productos finales de fórmula general (I). Según el procedimiento A del documento P0302451, el procedimiento "A" proporciona el producto con un
- 25 rendimiento de sólo el 65% y con tiempos de reacción muy largos. Según el procedimiento B, se hace reaccionar un iso(tio)cianato con un compuesto amínico. El inconveniente del procedimiento "B" es que usando este procedimiento solo se puede preparar el compuesto de fórmula general (I), en el cual los grupos R₁ y R₂ representen hidrógeno. Según el procedimiento "C" del documento P0302451, se transforma una amina adecuada en un derivado de iso(tio)cianato y, a continuación, este derivado de iso(tio)cianato se hace reaccionar con una amina para proporcionar los productos finales deseados de fórmula (I). El rendimiento total del procedimiento C es muy bajo, sólo del 52%.
- 30

Los inconvenientes de los procedimientos "A" y "C" son los largos tiempos de reacción (48 y 20 horas) y los bajos rendimientos (65% y 52%). Además, en los procedimientos "A" y "C" el producto final obtenido se debería purificar en una etapa adicional de purificación (recristalización) para proporcionar el producto con la calidad adecuada.

El documento WO 2008/142461 se refiere a metabolitos de derivados de (tio)-carbamoil-ciclohexano, particularmente, metabolitos de trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperacina-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a composiciones farmacéuticas que contienen lo mismo y a su uso en el tratamiento y/o en la prevención de una condición que requiere modulación de receptores de dopamina.

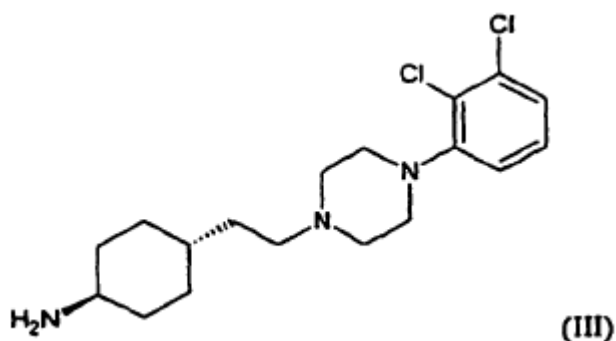
5

Breve descripción de la invención

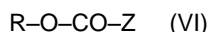
El objetivo de los inventores era desarrollar un procedimiento que proporcione compuestos de carbamida no sustituidos y mono- y di-sustituidos de fórmula general (I) con excelente rendimiento.

Los inventores han descubierto, sorprendentemente, que haciendo reaccionar trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperacina-1-il]-etil}-ciclohexilamina de fórmula (III)

10



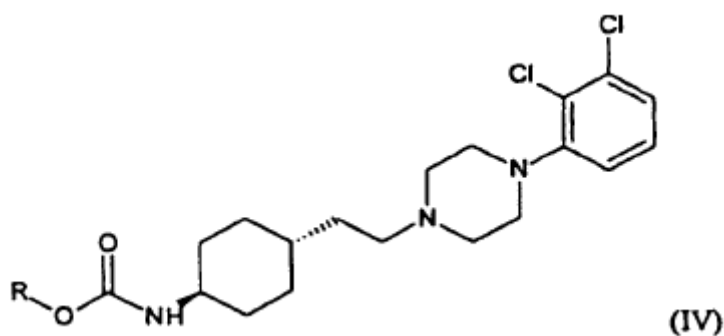
o una sal y/o un hidrato y/o un solvato de la misma con un derivado del ácido carbónico de fórmula general (VI)



en la que R es un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado o un alquilo C₁₋₂ completamente halogenado, Z es -O-R o -X, en la que R es como se ha descrito anteriormente y X es un halógeno,

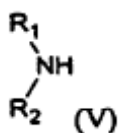
15

y haciendo reaccionar entonces el compuesto de fórmula general (IV) obtenido



en la que R es como se ha descrito anteriormente,

con un derivado amínico de fórmula general (V)



20

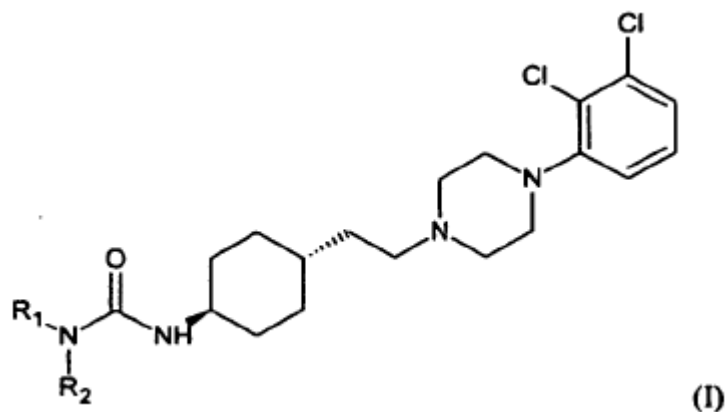
en la que

R₁ y R₂ representan independientemente

- hidrógeno o
- alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido con un grupo arilo, o

- alqueno C₂₋₇ que contiene 1-3 dobles enlaces, o
 - un arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi C₁₋₆, trifluoro-alcoxi C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, alcanóilo C₁₋₆, arilo, alquilitio C₁₋₆, halógeno o ciano, o
 - un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico, opcionalmente sustituido, o
- 5
- un grupo tolilo α, o
 - R₁ y R₂ junto con el nitrógeno adyacente pueden formar un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre

se obtienen los compuestos de fórmula general (I)

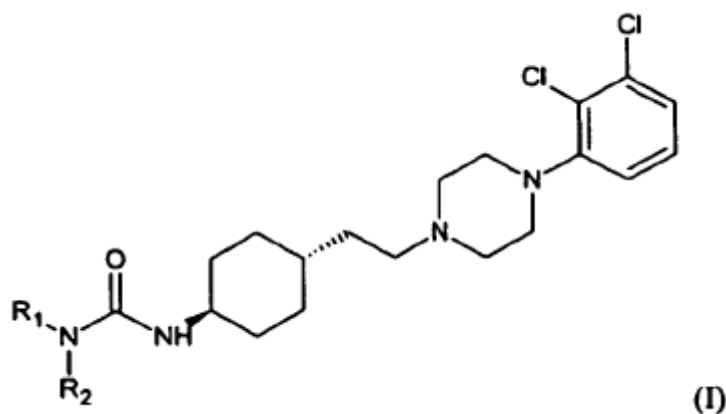


10

en la que R₁ y R₂ son como se ha descrito anteriormente, con un rendimiento muy elevado.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general (I)



15 en la que R₁ y R₂ representan independientemente

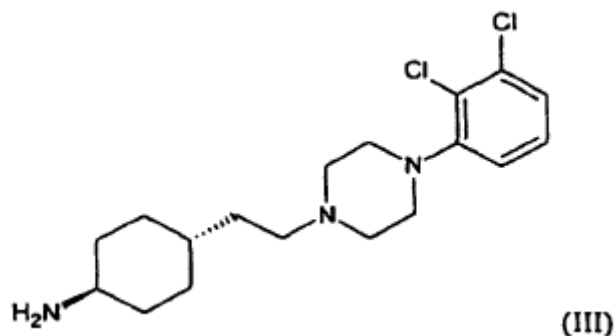
- hidrógeno o
 - alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido con un grupo arilo, o
 - alqueno C₂₋₇ que contiene 1-3 dobles enlaces, o
 - un grupo arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi C₁₋₆, trifluoro-alcoxi C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, alcanóilo C₁₋₆, arilo, alquilitio C₁₋₆, halógeno o ciano, o
 - un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico, opcionalmente sustituido, o
 - un grupo tolilo α, o
- 20

- R_1 y R_2 junto con el nitrógeno adyacente pueden formar un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre

y sales clorhídricas y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

- 5 En el significado de R_1 y R_2 , el grupo arilo representa, por ejemplo, grupos fenilo, naftilo o fenantrilo.

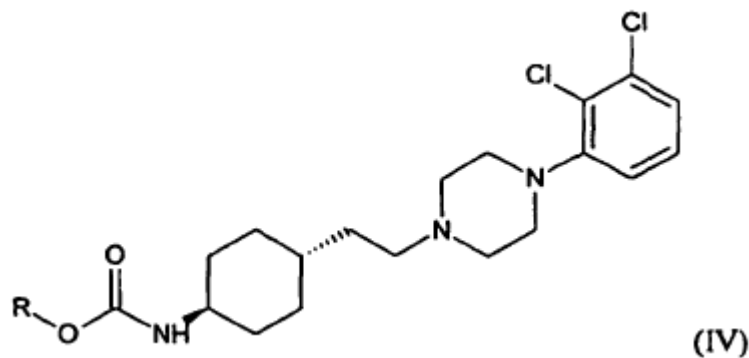
Realizando el procedimiento según la invención, se disuelve o suspende el compuesto trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperacina-1-il]-etil}-ciclohexil-amina de fórmula (III)



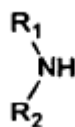
- 10 o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, en un disolvente inerte en presencia de una base y se hace reaccionar con un derivado del ácido carbónico de fórmula general (VI)



en la que R es un alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada o un alquilo C_{1-2} completamente halogenado, Z es $-O-R$ o $-X$, en la que R es como se ha descrito anteriormente y X es un halógeno, para proporcionar un compuesto de fórmula general (IV)



- 15 en la que R es un grupo alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-2} completamente halogenado. A continuación, el compuesto de fórmula general (IV) obtenido se hace reaccionar con una amina de fórmula general (V)



- 20 en la que R_1 y R_2 son como se ha descrito anteriormente para proporcionar un compuesto de fórmula general (I). La reacción anterior se puede llevar a cabo *in situ* en un disolvente inerte o tras aislamiento del compuesto de fórmula general (IV).

Disolventes adecuados, que se pueden usar en el procedimiento según la invención, incluyen disolventes inertes inmiscibles con el agua, por ejemplo, tolueno, diclorometano, clorobenceno o xileno. En una realización preferente de la invención, el disolvente es diclorometano.

Bases adecuadas, que se pueden usar en el procedimiento según la invención, incluyen bases orgánicas, preferentemente aminas terciarias, por ejemplo, trietilamina.

5 En el significado de los sustituyentes de los derivados del ácido carbónico de fórmula general (VI), cuando R representa un grupo alquilo completamente halogenado, el grupo alquilo puede ser, por ejemplo, un grupo triclorometilo o pentacloroetilo. En una realización preferente de la invención el derivado del ácido carbónico es éster del ácido clorofórmico o carbonato de bis-triclorometilo.

10 Realizando el procedimiento según la invención, la reacción entre los compuestos de fórmula general (IV) y (V) se puede llevar a cabo de tal forma que, tras una etapa de aislamiento, el compuesto de uretano de fórmula general (IV) se hace reaccionar con una amina de fórmula general (V). Sin embargo, debido a la dificultad de aislamiento de los compuestos de fórmula general (IV), la reacción anterior, preferentemente, se puede llevar a cabo *in situ* en un disolvente inerte de tal forma que se añade una amina adecuada de fórmula general (V) a la mezcla de reacción de fórmulas de (III) y (VI). En este último caso, al partir del compuesto de fórmula (III) mediante el compuesto no aislado de fórmula general (IV) los inventores han obtenido el compuesto de fórmula general (I) con un elevado rendimiento superior al 90%.

15 En vista de la bibliografía técnica, las ventajas del procedimiento según la invención son las siguientes: el rendimiento aumenta del 52-65% al 95% y, usando el procedimiento se pueden obtener también, además de los compuestos de fórmula (I) N-monosustituídos, compuestos N-disustituídos.

La invención se refiere a un procedimiento de preparación de la base *trans* N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperacina-1-il]-etil}-ciclohexil}-carbamida de fórmula general (I) y las sales clorhídricas de la misma.

20 En una realización de la invención para proporcionar la base *trans* N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperacina-1-il]-etil}-ciclohexil}-carbamida de fórmula general (I), el desarrollo de la mezcla de reacción se lleva a cabo de forma que, tras una dilución acuosa, la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico y el compuesto básico de fórmula (I) se puede aislar de forma conocida, preferentemente eliminando el disolvente.

25 En una realización preferente de la invención la base no se aísla pero, tras una dilución acuosa, la mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico hasta un pH de 2-4 y, a continuación, la mezcla de reacción se transforma en una suspensión acuosa mediante destilación y la sal clorhídrica del compuesto de fórmula general (I) se aísla con elevada pureza y un rendimiento superior al 90%.

Ejemplos

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

30 Ejemplo 1

Metiléster del ácido *trans* N-(4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperacina-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbámico

35 Se añadieron 6,45 g (0,015 mol) de diclorhidrato del compuesto de fórmula (III) a una mezcla de 125 ml de diclorometano y 12,25 ml de trietilamina y la suspensión espesa obtenida se agitó a una temperatura de entre 20-25°C durante una hora. La suspensión así obtenida se añadió a una disolución de 2,3 ml (0,03 mol) de metil cloroformato en 25 ml de diclorometano a una temperatura de entre 5-10°C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a una temperatura de entre 20-25°C durante 3 horas y, a continuación, se extrajo con 3x150 ml (150 g) de agua destilada. La fase orgánica se evaporó al vacío y el residuo se recrystalizó con metanol.

De esta forma, se obtuvieron 4,5 g del producto del título.

Rendimiento: 72 %.

40 Punto de fusión: 143-147°C

Ejemplo 2

Isopropiléster del ácido *trans* N-(4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperacina-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbámico

45 Se añadieron 6,45 g (0,015 mol) de diclorhidrato del compuesto de fórmula (III) a una mezcla de 125 ml de diclorometano y 12,25 ml de trietilamina y la suspensión espesa obtenida se agitó a una temperatura de entre 20-25°C durante una hora. La suspensión se añadió a una disolución de 3,7 g (0,03 mol) de isopropil cloroformato en 30 ml de tolueno a una temperatura de entre 5-10°C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de entre 20-25°C durante 3 horas y, a continuación, se extrajo con 3x150 ml (150 g) de agua destilada. La fase orgánica se evaporó al vacío y el residuo obtenido se recrystalizó en isopropanol.

De esta forma, se obtuvieron 4,4 g del compuesto del título.

50 Rendimiento: 67 %.

Punto de fusión: 128-131°C

Ejemplo 3

Trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperacina-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina

5 Se añadieron 6,45 g (0,015 mol) de diclorhidrato del compuesto de fórmula (III) a una mezcla de 125 ml de diclorometano y 12,25 ml de trietilamina y la suspensión espesa obtenida se agitó a una temperatura de entre 20-25°C durante una hora. La suspensión se añadió a una disolución de 4,9 g de bis(triclorometil)carbonato en 50 ml de diclorometano a una temperatura de entre -5-(-10)°C durante una hora. La mezcla de reacción obtenida se añadió a una disolución de 13 g de dimetilamina en 100 ml de alcohol de isopropilo (IPA) (40 ml, 0,12 mol) enfriado a una temperatura de entre 0-(-10)°C mientras la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 0°C.

10 Después de agitación a una temperatura de entre 0-(-5)°C durante 30 minutos se añadieron 100 ml de agua destilada a la mezcla de reacción con agitación. A continuación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 7-8 añadiendo ácido clorhídrico concentrado y el volumen de la mezcla de reacción se concentró hasta 130 ml al vacío. A la mezcla de reacción obtenida se añadieron 70 ml de agua destilada y la mezcla se concentró hasta 170 ml al vacío. La suspensión se agitó a 20-25°C durante una hora y el producto obtenido se aisló mediante filtración.

15 De esta forma, se obtuvieron 6,6 g del compuesto del título.

Rendimiento: 95 %

Punto de fusión: 208-211°C

Ejemplo 4

Clorhidrato de trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperacina-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina

20 Se añadieron 6,45 g (0,015 mol) de diclorhidrato de fórmula (III) a una mezcla de 125 ml de diclorometano y 12,25 ml de trietilamina y la suspensión espesa obtenida se agitó a una temperatura de entre 20-25°C durante una hora. La suspensión se añadió a la disolución de 4,9 g de bis(triclorometil)carbonato en 50 ml de diclorometano a una temperatura de entre -5-(-10)°C durante una hora. La mezcla de reacción obtenida se añadió a una disolución de 13 g de dimetilamina en 100 ml de alcohol de isopropilo (IPA) (40 ml, 0,12 mol) enfriado a una temperatura de entre 0-(-10)°C mientras la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 0°C.

25 Después de agitación a una temperatura de entre 0-(-5)°C durante 30 minutos se añadieron 100 ml de agua destilada a la mezcla de reacción con agitación. A continuación, el pH de la fase acuosa se ajusta a 2-3 añadiendo ácido clorhídrico concentrado y la mezcla de reacción se concentró hasta 130 ml, se añadieron 70 ml adicionales de agua destilada y la mezcla se concentró hasta 170 ml. La suspensión se agitó a 20-25°C durante una hora y el producto obtenido se aisló mediante filtración.

30

De esta forma, se obtuvieron 6,7 g del compuesto del título.

Rendimiento: 96 %

Punto de fusión: 221-224°C

Ejemplo 5

Clorhidrato de trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperacina-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina

35 Se añadieron 6,72 g (0,015 mol) de diclorhidrato monohidrato del compuesto de fórmula (III) a una mezcla de 125 ml de diclorometano y 12,25 ml de trietilamina y la suspensión espesa obtenida se agitó a una temperatura de entre 20-25°C durante una hora. La suspensión se añadió a la disolución de 4,9 g de bis(triclorometil)carbonato en 50 ml de diclorometano a una temperatura de entre -5-(-10)°C durante una hora. La mezcla de reacción obtenida se añadió a una disolución de 13 g de dimetilamina en 100 ml de alcohol de isopropilo (IPA) (40 ml, 0,12 mol) enfriado a una temperatura de entre 0-(-10)°C mientras la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 0°C.

40 Después de agitación a una temperatura de entre 0-(-5)°C durante 30 minutos, se añadieron 100 ml de agua destilada a la mezcla de reacción y el pH de la fase acuosa se ajustó a 2-3 mediante adición de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se concentró hasta 130 ml al vacío y, a continuación, se añadieron 70 ml adicionales de agua y la mezcla se concentró hasta 170 ml. La suspensión se agitó a una temperatura de entre 20-25°C durante una hora y el producto obtenido se aisló mediante filtración.

45

De esta forma, se obtuvieron 6,7 g del compuesto del título.

Rendimiento: 96 %.

Punto de fusión: 221-224°C

Ejemplo 6**1-Trans {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperacina-1-il]-etil]-ciclohexil}carbamida**

Se añadieron 6,45 g (0,015 mol) de diclorhidrato del compuesto de fórmula (III) a una mezcla de 160 ml de diclorometano y 12,8 ml de trietilamina y la suspensión espesa obtenida se agitó a una temperatura de entre 20-25°C durante una hora. La suspensión se añadió a la disolución de 4,9 g de bis(triclorometil)carbonato en 75 ml de diclorometano a una temperatura de entre -5-(-10)°C durante una hora. La mezcla de reacción obtenida se añadió a una disolución de amoníaco en metanol (110 ml, 17g/100ml) enfriado a una temperatura de entre 0-(-10)°C mientras la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 0°C. Después de agitación a una temperatura de entre 0-(-5)°C durante 30 minutos la mezcla de reacción se concentró hasta 100 ml al vacío y, a continuación, se añadieron 800 ml de agua destilada. La suspensión se agitó a 20-25°C durante una hora y el producto obtenido se aisló mediante filtración.

De esta forma, se obtuvieron 5,6 g del compuesto del título.

Rendimiento: 94 %.

Punto de fusión: 221-224°C

Ejemplo 7**Clorhidrato de trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperacina-1-il]-etil}-ciclohexil}-N'-metilcarbamida**

Se añadieron 6,45 g (0,015 mol) de diclorhidrato del compuesto de fórmula (III) a una mezcla de 125 ml de diclorometano y 12,25 ml de trietilamina y la suspensión espesa obtenida se agitó a una temperatura de entre 20-25°C durante una hora. La suspensión se añadió a la disolución de 4,9 g de bis(triclorometil)carbonato en 50 ml de diclorometano a una temperatura de entre -5-(-10)°C durante una hora. La mezcla de reacción obtenida se añadió a una disolución de metilamina en 100 ml de alcohol de isopropilo (IPA) (60 ml, 12,5 g/100 ml) enfriado a una temperatura de entre 0-(-10)°C mientras la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 0°C. Después de agitación a una temperatura de entre 0-(-5)°C durante 30 minutos se añadieron 130 ml de agua destilada a la mezcla de reacción y, a continuación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 2-3 mediante adición de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se concentró hasta 120 ml al vacío y se añadieron 70 ml adicionales de agua destilada. La suspensión se agitó a una temperatura de entre 20-25°C durante una hora y el producto obtenido se aisló mediante filtración.

De esta forma, se obtuvieron 6,6 g del compuesto del título.

Rendimiento: 95 %.

Punto de fusión: 230-255°C.

Ejemplo 8**Clorhidrato de trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperacina-1-il]-etil}-ciclohexil}carbamida**

Se añadieron 6,45 g (0,015 mol) de diclorhidrato del compuesto de fórmula (III) a una mezcla de 160 ml de diclorometano y 12,8 ml de trietilamina y la suspensión espesa obtenida se agitó a una temperatura de entre 20-25°C durante una hora. La suspensión se añadió a una disolución de 4,9 g de bis(triclorometil)carbonato en 75 ml de diclorometano a una temperatura de entre -5-(-10)°C durante una hora. La mezcla de reacción obtenida se añadió a una disolución de amoníaco en metanol (110 ml, 17 g/100 ml) enfriado a una temperatura de entre 0-(-10)°C mientras la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 0°C. Después de agitación a 0-10°C durante 30 minutos la mezcla de reacción se concentró hasta 20 ml al vacío y, a continuación, se añadieron 140 ml de agua destilada. El pH de la fase acuosa se ajustó a 2-3 mediante adición de ácido clorhídrico concentrado. La suspensión se agitó a una temperatura de entre 20-25°C durante una hora y el producto obtenido se aisló mediante filtración. De esta forma, se obtuvieron 5,86 g del compuesto del título.

Rendimiento: 90%.

Punto de fusión: 250-253°C (descomp.).

Ejemplo 9**Amida trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperacina-1-il]-etil}-ciclohexil}-morfolina-4-carbónica**

Se añadieron 6,45 g (0,015 mol) de diclorhidrato del compuesto de fórmula (III) a una mezcla de 125 ml de diclorometano y 12,25 ml de trietilamina y la suspensión espesa obtenida se agitó a una temperatura de entre 20-25°C durante una hora. La suspensión se añadió a una disolución de 4,9 g de bis(triclorometil)carbonato en 50 ml de diclorometano a una temperatura de entre -5-(-10)°C durante una hora. La mezcla de reacción así obtenida se

añadió a la disolución de 10,44 g (0,12 mol) de morfolina en 70 ml de alcohol de isopropilo (IPA) enfriado a una temperatura de entre 0-(-10)°C mientras la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 0°C. Después de agitación a 0-10°C durante 30 minutos se añadieron 100 ml de agua destilada a la mezcla de reacción con agitación y el pH de la fase acuosa se ajustó a 7-8 mediante adición de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se concentró hasta 130 ml al vacío y se añadieron 100 ml adicionales de agua destilada. El volumen de la mezcla de reacción se disminuyó hasta 150 ml al vacío. La suspensión se agitó a una temperatura de entre 20-25°C durante una hora y el producto obtenido se aisló mediante filtración.

De esta forma, se obtuvieron 6,55 g del compuesto del título.

Rendimiento: 93 %.

10 Punto de fusión: 204-206°C (descomp.).

Ejemplo 10

Clorhidrato de amida trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperacina-1-il]-etil}-ciclohexil}-morfolina-4-carbónica

Se añadieron 6,45 g (0,015 mol) de diclorhidrato del compuesto de fórmula (III) a una mezcla de 125 ml de diclorometano y 12,25 ml de trietilamina y la suspensión espesa obtenida se agitó a una temperatura de entre 20-25°C durante una hora. La suspensión se añadió a una disolución de 4,9 g de bis(triclorometil)carbonato en 50 ml de diclorometano a una temperatura de entre -5-(-10)°C durante una hora. La mezcla de reacción obtenida se añadió a una disolución de 10,44 g (0,12 mol) de morfolina en 70 ml de alcohol de isopropilo (IPA) enfriado a una temperatura de entre 0-(-10)°C mientras la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 0°C. Después de agitación a 0-10°C durante 30 minutos se añadieron 100 ml de agua destilada a la mezcla de reacción con agitación y el pH de la fase acuosa se ajustó a 2-3. La mezcla de reacción se concentró hasta 130 ml al vacío y se añadieron 100 ml adicionales de agua destilada. A continuación, el volumen de la mezcla de reacción se disminuyó hasta 150 ml al vacío. La suspensión se agitó a una temperatura de entre 20-25°C durante una hora y el producto obtenido se aisló mediante filtración.

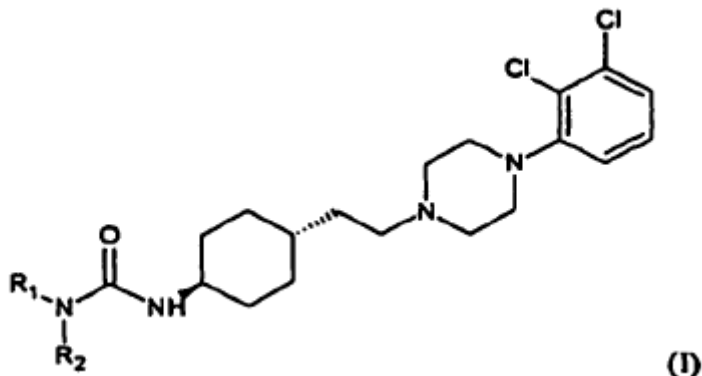
De esta forma, se obtienen 7,1 g del producto del título.

25 Rendimiento: 94 %.

Punto de fusión: 197°C (descomp.).

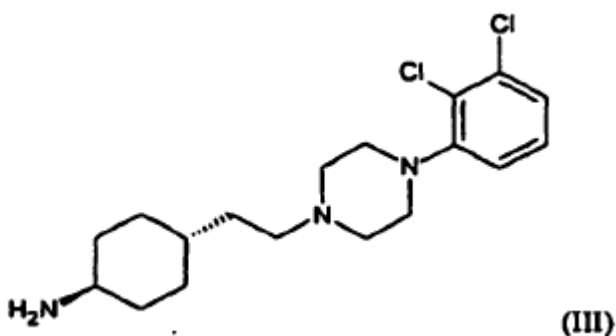
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general (I)



en la que R₁ y R₂ representan independientemente

- 5
- hidrógeno o
 - alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido con un grupo arilo, o
 - alqueno C₂₋₇ que contiene 1-3 dobles enlaces, o
 - un arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi C₁₋₆, trifluoroalcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanóilo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o
- 10
- un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico, opcionalmente sustituido, o
 - un grupo toliilo α, o
 - R₁ y R₂ junto con el nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre
- 15
- y sales del ácido clorhídrico y/o hidratos y/o solvatos de los mismos, **caracterizado porque** disolviendo o suspendiendo *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperacina-1-il]-etil}-ciclohexilamina of formula (III)

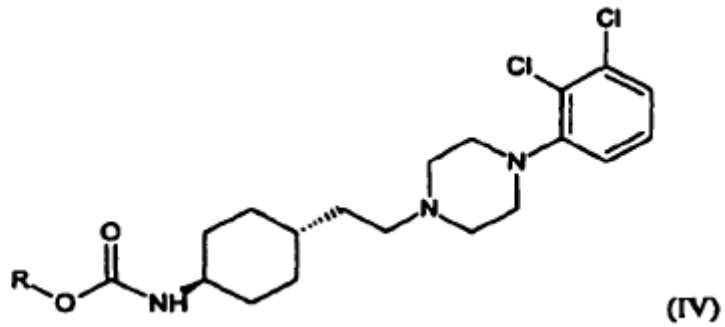


o una sal o un hidrato o un solvato de la misma en un disolvente inerte en presencia de una base y añadiendo posteriormente un derivado del ácido carbónico de fórmula general (VI)

20 R-O-CO-Z (VI)

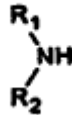
en la que R es un alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada o un alquilo C₁₋₂ completamente halogenado, Z es -O-R o -X, en la que R es como se ha descrito anteriormente y X es un halógeno, y

haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (IV) obtenido



en la que R es como se ha descrito anteriormente,

in situ u, opcionalmente, en estado aislado con una amina de fórmula general (V)



- 5 en la que R₁ y R₂ son como se ha descrito anteriormente para obtener el compuesto de fórmula general (I) y, a continuación, opcionalmente formando sales clorhídricas y/o hidratos y/o solvatos del mismo.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado porque** el derivado del ácido carbónico de fórmula general (VI) es un éster de cloroformato o bis(triclorometil)carbonato.
- 10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado porque** la reacción de los compuestos de fórmula general (IV) y (V) se lleva a cabo *in situ* sin aislar el compuesto de fórmula general (IV).