

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 957**

51 Int. Cl.:

C07D 295/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2009 E 09797145 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2358690**

54 Título: **Sal de piperazina y procedimiento de preparación de la misma**

30 Prioridad:

17.12.2008 HU 0800763

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

13.06.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CZIBULA, LÁSZL;
ÁGAINÉ CSONGOR, ÉVA;
NOGRADI, KATALIN;
JUHASZ, BÁLINT;
SEBOK, FERENC;
GALAMBOS, JÁNOS y
VAGO, ISTVÁN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 573 957 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

Sal de piperazina y procedimiento de preparación de la misma

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere un nuevo monohidrato diclorhidrato de trans{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y a un procedimiento para la preparación del mismo.

Antecedentes de la invención

10 El monohidrato diclorhidrato de trans{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina de acuerdo con la invención es un intermedio clave para la preparación de una diversidad de compuestos que actúan sobre el receptor D₃/D₂. En la patente húngara 03/029233 y el documento WO2005/012266, y en Bioorg. Med. Chem. Lett. EN; 7; 18; 1997 2403-2408 se han descrito compuesto similares.

15 La memoria descriptiva de la patente húngara N.º P0103988 desvela una ruta de reacción para diclorhidrato de trans{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina. De acuerdo con el procedimiento de preparación descrito en el Ejemplo 1, 2,3-diclorofenil-piperazina y trans
2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-acetaldehído se disolvieron y se acoplaron en diclorometano en presencia de triacetoxiborohidruro sódico para dar éster de butilo terciario del ácido trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-carbámico. Después, el grupo protector se retiró en acetato de etilo con ácido clorhídrico de acuerdo con un procedimiento descrito en el Ejemplo 2. No se describen los datos de
20 rendimiento para butiléster terciario del ácido trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-carbámico ni para diclorhidrato de trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-amina.

25 El inconveniente del procedimiento anterior es que cuando se prepara trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-acetaldehído a partir del éster de ácido trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-acético correspondiente, la reacción puede realizarse a una temperatura por debajo de 70 °C y únicamente con un rendimiento del 55 % (Stemp y col. J. Med. Chem. 2000. Vol. 43, N.º 9, p. 7878-7885). Sin embargo, el uso de la anterior temperatura operativa y la gran peligrosidad del hidruro de diisobutil aluminio suponen problemas tecnológicos a escala industrial, por lo tanto la reacción puede realizarse únicamente en equipos adicionales y en condiciones extremas.

30 El procedimiento desvelado en la cita bibliográfica Bioorg. Med. Chem. Lett. EN; 7; 18; 1997 2403-2408 mencionada anteriormente consiste en ocho etapas de reacción y los compuestos se mencionan únicamente en general en general sin ningún dato de caracterización. El procedimiento de ocho etapas parece ser complicado, caro y particularmente peligroso de realizar a escala industrial.

35 Nuestro objetivo es proporcionar un procedimiento seguro y fácil de realizar a escala industrial para la preparación del intermedio clave trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina mediante el cual pueda prepararse con buen rendimiento mediante etapas de reacción simples sin usar condiciones de reacción extremas y equipos extra.

Breve descripción de la invención

40 Durante el curso de su experimentación, los inventores han descubierto sorprendentemente que partiendo de éster del ácido trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-acético y usando los económicos procedimientos de acuerdo con la invención, puede producirse el monohidrato diclorhidrato de 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina mediante cuatro etapas de síntesis, fáciles de hacer y económicas con alta pureza a escala industrial, en las que todas las etapas pueden realizarse con buenos rendimientos.

45 En la primera etapa de reacción, éster del ácido trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-acético se convierte en alcohol trans-2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-etilico cuantitativamente usando borohidruro sódico tricloruro de aluminio. En la siguiente etapa de reacción, el alcohol trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-etilico obtenido en la etapa 1 se hacer reaccionar con cloruro de metanosulfonilo para dar mesiléster, después el mesiléster se hace reaccionar con 2,3-diclorofenilpiperazina en presencia de un agente de unión a ácidos. En la última etapa, el grupo protector se retira en condiciones de reacción
50 simples en una mezcla de agua/ácido clorhídrico/metanol a una temperatura de 40-100 °C para dar monohidrato clorhidrato de trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina con muy buena pureza y buen rendimiento.

Descripción detallada de la invención

En la primera etapa de reacción, se convierte éster del ácido trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-acético en alcohol trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-etílico. Es bien sabido por los expertos en la materia que la reacción anterior puede realizarse únicamente a baja temperatura (-40 °C) y en presencia del muy peligroso hidruro de litio y aluminio. En sus experimentos, los inventores han encontrado sorprendentemente que cuando la reacción se realiza en un disolvente de éter, por ejemplo en THF a una temperatura entre 0 y 30 °C, preferentemente entre 5 y 25 °C en presencia de borohidruro sódico y tricloruro de aluminio, el alcohol trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxi-carbonil)-amino]-ciclohexil}-etílico se obtiene con un rendimiento casi cuantitativo.

En la segunda etapa de reacción, el alcohol trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-etílico obtenido en la etapa 1 se trata con cloruro de metanosulfonilo en presencia de un agente de unión a ácidos para dar mesiléster. Opcionalmente, la reacción puede realizarse sin aislamiento del alcohol trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-etílico de partida. Los agentes de unión a ácidos adecuados, que pueden usarse en esta etapa de reacción, incluyen bases orgánicas inertes, preferentemente aminas orgánicas inertes, más preferentemente trietilamina. Los disolventes adecuados, que pueden usarse incluyen disolventes inertes inmiscibles en agua, por ejemplo tolueno, diclorometano, clorobenceno o xileno, preferentemente diclorometano. La eficacia de la reacción es casi cuantitativa.

En la siguiente etapa, se hace reaccionar metanosulfonato de trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-etilo con 2,3-diclorofenil-piperazina en presencia de un agente de unión a ácidos para obtener éster terc-butílico del ácido trans {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-carbámico. Como una ruta opcional, la reacción puede realizarse sin aislamiento del metanosulfonato de trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-etilo de partida. Como agente de unión a ácidos, se usan bases alcalinas, por ejemplo carbonatos de alquilo, preferentemente carbonato potásico. Los disolventes adecuados, que pueden usarse en esta etapa de reacción, incluyen disolventes inertes inmiscibles en agua, por ejemplo tolueno, diclorometano, clorobenceno o xileno, preferentemente diclorometano. El rendimiento es superior al 80 %.

En una realización preferida de la invención, las tres etapas de reacción anteriores se reducen a una etapa y la reacción se realiza en un recipiente de reacción sin aislamiento de los compuestos intermedios. En este caso no existe necesidad de limpiar los equipos en caras etapas separadas. De esta manera, el rendimiento total es superior al 70 % en base al material de partida, aumentando así la eficacia económica del procedimiento.

En la última etapa de reacción, el grupo protector N-terc-butoxicarbonilo se retira en una mezcla de ácido clorhídrico acuoso y metanol a una temperatura entre 40-400 °C, preferentemente entre 45 y 50 °C para dar un producto cristalino, lo que proporciona la nueva forma de monohidrato diclorhidrato de trans N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-amina. Los inventores han descubierto sorprendentemente, que realizando la reacción en presencia de agua, el monohidrato diclorhidrato de trans N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-amina se obtiene casi cuantitativamente con alta pureza y el rendimiento es superior al 99 %.

La invención también se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1.**40 Preparación de éster del ácido trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-acético**

Un matraz de cuatro bocas y 500 ml se cargó con 40 g (0,18 mol) de éster etílico del ácido trans 2-[1-(4-amino)-ciclohexil]-acético y 160 ml de diclorometano, después se añadieron 18,2 g (0,18 mol) de trietilamina. La mezcla de reacción obtenida se enfrió a una temperatura entre 5 y 10 °C después se añadió una solución de 40,0 g (0,18 mol) de di(terc-butil)dicarbonato en 100 ml de diclorometano durante 1 hora con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la reacción, se añadieron 100 g de carbonato sódico acuoso al 5 % y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 50 ml de agua y tras la separación, la fase orgánica se secó en una atmósfera de Na₂SO₄ y el filtrado se concentró a 40 ml al vacío. La suspensión espesa cristalina obtenida se vertió en un plato y se secó bajo una lámpara de infrarrojos a hasta 35 °C.

De esta manera, se obtuvieron 47,9 g del compuesto del título. Rendimiento: 93 %
Punto de fusión: 73-74 °C.

Ejemplo 2**Preparación de trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil} etanol**

Un matraz de cuatro bocas y 500 ml se cargó con 40 g (0,18 mol) de clorhidrato de éster etílico del ácido trans 2-[1-(4-amino)-ciclohexil]-acético y 160 ml de diclorometano. A la suspensión resultante se añadieron 18,2 g (0,18 mol) de trietilamina. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura entre 8 y 10 °C y se añadió una solución de 40,0 g

(0,185 mol) de di(terc-butil)dicarbonato en 100 ml de diclorometano durante 1 hora con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a una temperatura entre 22 y 25 °C, y se agitó hasta que tuvo lugar la reacción. Después de que se completara la reacción, se añadieron 100 g de carbonato sódico acuoso al 5 % y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con 50 ml de agua y tras la separación, la fase orgánica se secó en una atmósfera de Na₂SO₄ y el filtrado se concentró al vacío. El éster etílico del ácido trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-acético obtenido se disolvió en 460 ml de tetrahidrofurano, después se añadieron 13,68 g (0,36 mol) de borohidruro sódico a 25 °C en agitación. Con agitación, a la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de 24,0 g (0,18 mol) de cloruro de aluminio en 250 ml de tetrahidrofurano abs. a una temperatura entre 18-22 °C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno, después la mezcla se agitó durante 2 horas más. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a una temperatura entre 5 y 10 °C y se añadieron 650 ml de agua y 600 ml de tolueno. Después, el pH se ajustó a 3-4 añadiendo 40-45 ml de ácido clorhídrico concentrado y se continuó la agitación a una temperatura entre 20-25 °C durante 1 hora. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con 50 ml de tolueno y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 150 ml de agua y se secaron al vacío. De esta manera se obtuvieron 41,1 g del compuesto del título. Rendimiento: 94 %; Punto de fusión: 101-103 °C.

Ejemplo 3

Preparación de metanosulfonato de trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-etilo

Con agitación, se disolvieron 37 g (0,15 mol) de trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-etanol en 360 ml de diclorometano a una temperatura entre 20-25 °C y se añadieron 19,6 g (0,19 mol) de trietilamina. La solución obtenida se enfrió a una temperatura entre 0 y 5 °C y se añadió gota a gota una solución de 40,0 g (0,185 mol) de di(terc-butil)dicarbonato en 100 ml de diclorometano durante 1 hora. Después, se continuó la agitación durante 1 hora más mientras la temperatura se mantenía entre 0 y 5 °C, y el pH se mantuvo a 8-9 añadiendo trietilamina. Después de que se completara la reacción, se añadieron 450 ml de agua y después de agitar durante 15 minutos, las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 30 ml de diclorometano, después las fases orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 300 ml de agua y la solución de diclorometano se concentró al vacío. De esta manera, se obtuvieron 46,2 g del compuesto del título. Rendimiento: 90 %
Punto de fusión: 112-113 °C.

Ejemplo 4

Preparación de trans N-terc-butoxicarbonil-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina

Se suspendieron 48 g (0,15 mol) de metanosulfonato de trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-etilo en 800 ml de acetonitrilo. A la suspensión obtenida se añadieron 75 g (0,28 mol) de clorhidrato de 1-2,3-diclorofenil-piperazina y 71,8 g (0,56 mol) de carbonato potásico, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 15-17 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a una temperatura entre 45 y 50 °C, y se añadieron 900 ml de agua. Con agitación, la temperatura se llevó a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 1,5 horas más. El producto separado se filtró y se lavó con agua hasta pH neutro. Después, se añadió una solución de 400 ml de agua y se añadieron 7 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agitó durante 2 horas a una temperatura entre 20-25 °C y se filtró, y después se lavó con 15-20 ml de agua. Al producto en bruto obtenido, se añadieron 540 ml de acetonitrilo y la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a una temperatura entre 0 y 5 °C, y la agitación se continuó durante 1 hora mientras se mantenía la temperatura a este nivel. El producto precipitado se filtró, se lavó con 10 ml de acetonitrilo frío y se secó. De esta manera, se obtuvieron 54,7 g del compuesto del título. Rendimiento: 80 %
Punto de fusión: 150-154 °C.

Ejemplo 5

Preparación de trans N-terc-butoxicarbonil-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina

Un matraz de fondo redondo de cuatro bocas y 1 l se cargó con 42,9 g (0,15 mol) de éster etílico del ácido trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-acético y se añadieron 400 ml de tetrahidrofurano y 11,4 g (0,3 mol) de borohidruro sódico a la solución obtenida a una temperatura de 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción agitada se añadió gota a gota una solución de 20,0 g (0,15 mol) de cloruro de aluminio en 225 ml de tetrahidrofurano abs. a una temperatura entre 18-22 °C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno, después la agitación se continuó durante 2 horas más. Después de finalizar la reacción, la mezcla se enfrió a una temperatura entre 5 y 10 °C y se añadieron 650 ml de agua y después 450 ml de tolueno y el pH se ajustó a 3-4 añadiendo 30-40 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se continuó agitando durante 1 hora a una temperatura entre 20-25 °C. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con 50 ml de tolueno, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 150 ml de agua y se concentraron a aproximadamente 50 ml de volumen al vacío. A la solución agitada concentrada se añadieron 360 ml de diclorometano y 19,6 g (0,19 mol) de trietilamina a una temperatura entre 20-20 °C. Después, la solución se enfrió a una temperatura de entre 0 y 5 °C y se añadió gota a gota una solución de 19,7 g (0,17 mol) de cloruro de metanosulfonilo en 90 ml de diclorometano durante 1 hora, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora

más. El pH se mantuvo a 8-9 añadiendo trietilamina. Después de que se completara la reacción, se añadieron 450 ml de agua y la mezcla se agitó durante 15 minutos y después las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 30 ml de diclorometano, después las fases orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 300 ml de agua. La solución de diclorometano se concentró a aproximadamente 70 ml de volumen al vacío, después se añadieron 900 ml de acetoniitrilo y aproximadamente 80-100 ml de disolvente se retiraron destilación al vacío. El residuo obtenido se enfrió a una temperatura entre 20 y 25 °C, y se añadieron 75 g (0,28 mol) de clorhidrato de 1-(2,3-diclorofenil)-piperazina y 71,8 g (0,56 mol) de carbonato potásico, después la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 15-16 horas. Después de que finalizara la reacción, la mezcla se enfrió a una temperatura entre 45 y 50 °C y después se añadieron 900 ml de agua, después la mezcla agitada se enfrió a temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 1,5 horas, tiempo durante el cual la temperatura se mantuvo a este nivel. El producto obtenido se retiró por filtración y se lavó con agua hasta pH neutro, después se añadió una solución de 400 ml de agua y 7 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de agitar a una temperatura entre 20-25 °C durante 2 horas, el producto obtenido se filtró y se lavó con agua. Al producto en bruto resultante se añadieron 540 ml de acetoniitrilo y la mezcla obtenida se calentó a reflujo y se agitó durante 15 minutos, después se enfrió a una temperatura entre 0 y 5 °C. Se continuó agitando durante 1 hora más, manteniendo la temperatura entre 0 y 5 °C. El producto precipitado se retiró por filtración y se lavó con 10 ml de acetoniitrilo frío y después se secó.

De esta manera se obtuvieron 51,3 g del compuesto del título.

Rendimiento: 75 %

Punto de fusión: 150-154 °C.

20 Ejemplo 6

Preparación de trans N-terc-butoxicarbonil-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil} -ciclohexilamina

Un matraz de fondo redondo, de cuatro bocas y 500 ml se cargó con 40 g (0,18 mol) de clorhidrato de éster etílico del ácido trans 2-[1-(4-aminociclohexil)-acético y 160 ml de diclorometano, y a la suspensión resultante se añadieron 18,2 g (0,18 mol) de trietilamina. La mezcla obtenida se enfrió a una temperatura entre 0 y 10 °C, y con agitación, se añadió una solución de 40,0 g (0,185 mol) de di(dicarbonato de terc-butilo) en 100 ml de diclorometano durante una hora en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a una temperatura entre 20 y 25 °C, y se continuó la agitación hasta que tuvo lugar la reacción. Después de que se completara la reacción, se añadieron 100 g de una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con 50 ml de agua y después de la separación, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío.

El éster etílico del ácido trans 2-[1-[N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil]-acético obtenido se disolvió en 468 ml de tetrahidrofurano, después se añadieron 13,68 g (0,36 mol) de borohidruro sódico a una temperatura de 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción agitada se añadió gota a gota una solución de 24,0 g (0,18 mol) de cloruro de aluminio en 270 ml de tetrahidrofurano absoluto durante 1 hora a una temperatura entre 18-22 °C y la agitación se continuó durante aproximadamente 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de entre 5 y 10 °C, se añadieron 650 ml de agua y 600 ml de tolueno y el pH se ajustó a 3-4 añadiendo ácido clorhídrico concentrado. Después de agitar a una temperatura entre 20-25 °C durante 1 hora, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 50 ml de tolueno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 3 x 150 ml de agua y la mezcla se concentró a 60 ml de volumen al vacío. A la solución concentrada y agitada se añadieron 430 ml de diclorometano y 23,5 g (0,23 mol) de trietilamina a una temperatura entre 20-25 °C. La solución obtenida se enfrió a una temperatura de 0-5 °C y se añadió gota a gota una solución de 23,6 g (0,2 mol) de cloruro metanosulfónico en 110 ml de diclorometano durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora manteniendo la temperatura a 0-5 °C. El pH se mantuvo a 8-9 añadiendo trietilamina. Después de que finalizara la reacción, se añadieron 500 ml de agua y después de agitar durante 15 minutos las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 50 ml de agua y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 300 ml de agua. La solución de diclorometano se concentró a aproximadamente 80 ml de volumen al vacío y se añadió 1 l de acetoniitrilo, después se retiraron por destilación al vacío aproximadamente 80-100 ml de disolvente. La mezcla obtenida se enfrió a una temperatura entre 20 y 25 °C, y se añadieron 80 g (0,3 mol) de 1-(2,3-diclorofenil)-piperazina y 82,8 g (0,6 mol) de carbonato potásico. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 15-17 horas. Después, la mezcla se enfrió a 45-50 °C y se añadió 1 l de agua con agitación, y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 1,5 horas más. El producto precipitado se filtró y se lavó con agua a pH neutro, y se añadió una solución de 400 ml de agua y 7 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla obtenida se agitó durante 2 horas a una temperatura entre 20-25 °C y el producto se filtró y se lavó con agua. Al producto en bruto obtenido, se añadieron 600 ml de acetoniitrilo y la mezcla se agitó a reflujo durante 15 minutos, después se enfrió a 0-5 °C y la agitación se continuó durante 1 hora más. El producto precipitado se filtró, se lavó con 10 ml de acetoniitrilo frío y se secó. De esta manera se obtuvieron 57,5 g del compuesto del título.

Rendimiento: 70 %

Punto de fusión: 150-154 °C.

Ejemplo 7

Preparación de monohidrato diclorhidrato de trans 4-{2-[-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina

- 5 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 ml se cargó con 22 g (0,05 mol) de trans N-terc-butoxicarbonil-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y 150 ml de etanol. A la mezcla agitada se añadió una solución de 37,2 ml ácido clorhídrico concentrado en 113 ml de agua y la mezcla se calentó a una temperatura entre 45 y 50 °C, y la agitación se continuó durante 2 horas manteniendo la misma temperatura. Después de que finalizara la reacción, se retiraron por destilación 120-140 ml de metanol acuoso y la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y adicionalmente a una temperatura entre 5 y 10 °C con agitación, y la
- 10 agitación se continuó durante 1 hora a la misma temperatura. El producto precipitado se filtró y se secó. De esta manera se obtuvieron 21,5 g del compuesto del título.
Rendimiento: 94 %
Punto de fusión: por encima de 310 °C (destruir).

REIVINDICACIONES

1. Monohidrato de diclorhidrato de trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina.
2. Procedimiento de preparación de mohidrato de diclorhidrato de trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina **caracterizado porque**
 - 5 a) se hace reaccionar éster del ácido trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexil}-acético con borohidruro sódico y tricloruro de aluminio para dar trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-etanol;
 - b) se hace reaccionar el trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]ciclohexil}-etanol obtenido con cloruro de ácido metanosulfónico en presencia de un agente de unión a ácidos para dar metanosulfonato de trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-etilo;
 - 10 c) se hace reaccionar metanosulfonato de trans 2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-etilo obtenido con 2,3-diclorofenil-piperazina en presencia de un agente de unión a ácidos para dar trans-N-terc-butoxicarbonil-4-{2-[4-(2,3- diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina;
 - d) se calienta la trans-N-terc-butoxicarbonil-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina obtenida a una temperatura entre 40 y 100 °C en una mezcla de ácido clorhídrico acuoso/metanol para dar monohidrato de
 - 15 diclorhidrato de trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** las etapas a) y b) se realizan sin aislamiento de los compuestos intermedios obtenidos.
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** en la etapa b) se emplean aminas orgánicas como agente de unión a ácido.
- 20 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado porque** en la etapa b) se emplea trietilamina como agente de unión a ácido.
6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** en la etapa c) se emplea un carbonato alcalino como agente de unión a ácido.
- 25 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** en la etapa d) el calentamiento se realiza a una temperatura entre 45-50 °C.