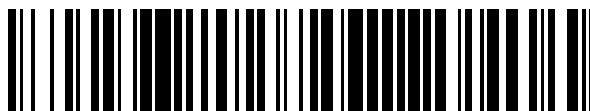


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 137**

51 Int. Cl.:

C07D 233/61 (2006.01)

C07C 275/26 (2006.01)

C07D 295/033 (2006.01)

C07D 295/04 (2006.01)

C07D 295/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2014** **PCT/IB2014/065293**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2015** **WO15056164**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2014** **E 14806411 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017** **EP 3057942**

54 Título: **Derivados de 1,4-ciclohexilamina y procesos para la preparación de los mismos**

30 Prioridad:

14.10.2013 IT MI20131693

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
31.10.2017

73 Titular/es:

CHEMO RESEARCH, S.L. (100.0%)
Manuel Pombo Angulo, 28, 3rd and 4th floor
28050 Madrid, ES

72 Inventor/es:

TADDEI, MAURIZIO;
CINI, ELENA y
RASPARINI, MARCELLO

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 640 137 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

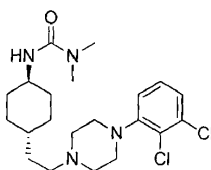
Derivados de 1,4-ciclohexilamina y procesos para la preparación de los mismos

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a un proceso industrialmente viable y ventajoso para la preparación de cariprazina o de compuestos intermedios útiles en la síntesis de la misma.

10 **Estado de la técnica**

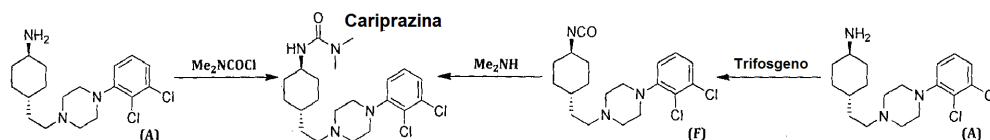
[0002] *N*-[*trans*-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]etil]ciclohexil]-*N'*,*N'*-1-dimetilurea, generalmente conocida como Cariprazina, es un antipsicótico útil en el tratamiento de los síntomas positivos y negativos asociados a la esquizofrenia debido a su capacidad para actuar como un agonista parcial de los receptores D₂/D₃ de la dopamina. Este compuesto tiene la siguiente estructura química:



[0003] Debido a su actividad como agonista parcial, la Cariprazina inhibe los receptores de dopamina cuando éstos son excesivamente estimulados (realizando una función antagonista) o estimulando los mismos receptores cuando el nivel de dopamina endógena es demasiado bajo.

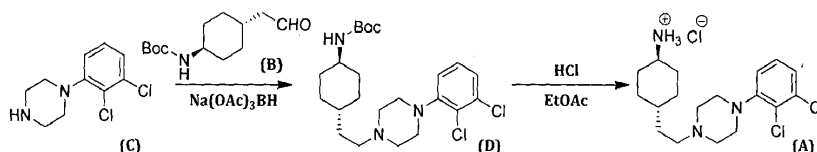
[0004] La cariprazina también actúa sobre los receptores 5-HT_{1a}, aunque su afinidad hacia estos últimos es considerablemente más baja que la de los receptores de dopamina.

[0005] La cariprazina y otros compuestos similares se desvelaron en primer lugar en la solicitud de patente internacional WO 2005/012266 A1. Esta solicitud describe dos rutas alternativas de síntesis para la preparación de Cariprazina, tal como se ilustra esquemáticamente a continuación:



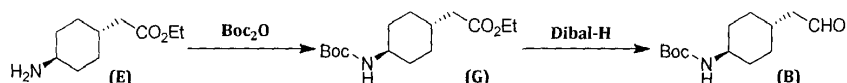
[0006] Según una primera posibilidad, la cariprazina se puede preparar partiendo de la amina (A) por tratamiento con cloruro de dimetilcarbamoilo; como alternativa, es posible tratar la amina (A) con trifosgeno (CO(OCCl₃)₂) para transformarla en el correspondiente isocianato (F), y hacer reaccionar este último con dimetilamina. Los inconvenientes asociados con estos procesos son, en el primer caso, la alta toxicidad y la probable cancerogenicidad del cloruro de dimetilcarbamoilo; en este último caso, la necesidad de utilizar trifosgeno (un compuesto extremadamente peligroso) o uno de sus precursores para preparar isocianato (F).

[0007] La amina (A), compuesto de partida para los procedimientos descritos en la solicitud citada anteriormente, se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente internacional WO 2003/029233 A1, ilustrada esquemáticamente a continuación, por aminación reductora de *trans*-(4-aminociclohexil)acetaldehído protegido con *N*-Boc (B) con 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (C) en presencia de triacetoxiborohidruro sódico para producir *trans*-4-(2-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]etil)ciclohexilamina protegido con *N*-Boc (D), que se convierten posteriormente en la sal clorhidrato de amina (A) por tratamiento con una solución de hidrogenocloruro en acetato de etilo:



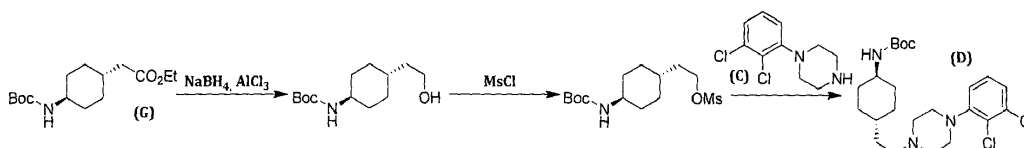
[0008] El *trans*-(4-aminociclohexil)acetaldehído protegido con *N*-Boc (B), a su vez, se puede preparar a partir de

ácido 4-nitrofenilacético que se reduce a ácido 4-aminociclohexilacético y la posterior separación de los isómeros *cis* y *trans* por cristalización fraccionada de las sales clorhidrato de los ésteres etílicos correspondientes, como se describe en la solicitud de patente internacional WO 2010/070368 A1. El éster (**E**), con la estereoquímica deseada, se convierte entonces en el aldehído (**B**) protegiendo el grupo amino con dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc_2O) y reducción selectiva con hidruro de di-isobutilaluminio (Dibal-H) a -78°C :



[0009] Un inconveniente consiste en la necesidad de llevar a cabo dicha reacción a temperaturas criogénicas para evitar la formación de cantidades significativas del alcohol, producto de la sobre-reducción del aldehído deseado. Realizar una reacción a temperaturas criogénicas a escala industrial, aunque factible, implica el uso de equipos adecuados que no siempre están disponibles en plantas polivalentes.

[0010] Un procedimiento alternativo para la preparación de Cariprazina se ha desvelado en la solicitud de patente internacional WO 2010/070369 A1. Este procedimiento sintético implica la reducción de éster etílico (**G**) para producir el alcohol correspondiente que, activado como mesilato, se hace reaccionar con 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (**C**) para producir *trans*-4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)etil)ciclohexilamina protegida con *N*-Boc (**D**):



[0011] Sin embargo, se sabe que los sulfonatos de alquilo (por ejemplo mesilatos y tosilatos) y los haluros de alquilo, debido a sus propiedades alquilantes, se consideran sustancias genotóxicas o potencialmente genotóxicas, ya que pueden reaccionar con el ADN que conduce a mutaciones (Organic Process Research & Development (2010), 14, 1021-1026 y citas en el mismo).

[0012] Se ha descrito recientemente un procedimiento sintético innovador para la preparación de aminas sustituidas por alquilación directa de alcoholes, conocido como "préstamo de hidrógeno", en ChemCatChem (2011), 3, 1853-1864.

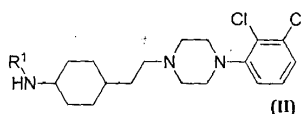
[0013] Esta tecnología emergente es muy atractiva desde el punto de vista de la sostenibilidad de los procesos químicos porque permite la sustitución de compuestos altamente reactivos, tales como haluros de alquilo, mesilatos o tosilatos con compuestos menos reactivos, tales como alcoholes, además de permitir una reducción en el número de etapas sintéticas.

[0014] Puesto que en los principios activos farmacéuticos se toleran generalmente cantidades muy pequeñas de sustancias genotóxicas o potencialmente genotóxicas, las empresas farmacéuticas están fuertemente interesadas en desarrollar procesos que no impliquen el uso de reactivos alquilantes, de acuerdo con el enfoque de "Calidad por Diseño", cada vez más requerido por las agencias reguladoras.

[0015] Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar Cariprazina o intermedios útiles en su síntesis, caracterizados por altos rendimientos evitando el uso de reactivos peligrosos y proporcionando los productos deseados con una pureza apropiada para su uso en productos farmacéuticos.

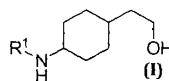
Resumen de la invención

[0016] Estos objetivos se alcanzan con la presente invención que, en un primer aspecto de la misma, se refiere a un proceso para la preparación de piperazinas de fórmula general (II) o sales de las mismas:

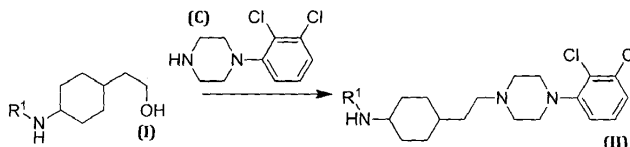


comprendiendo dicho proceso las siguientes etapas sintéticas:

a) preparar un alcohol de fórmula general (I)



- 5 en la que R¹ selecciona de -C(O)N(CH₃)₂ o un grupo protector amina (Pg);
b) alquilar directamente la 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (C) con el alcohol de fórmula general (I):



- 10 **[0017]** Los grupos protectores de amina adecuados (Pg) son los carbamatos, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz).

Descripción detallada de la invención

- 15 **[0018]** Todos los términos usados en la presente solicitud, a menos que se indique lo contrario, deben interpretarse en su significado ordinario tal como se conoce en el campo. Otras definiciones más específicas para algunos términos usados en la presente solicitud se dan a continuación y se pretende que se apliquen uniformemente a toda la descripción y reivindicaciones, a menos que se indique lo contrario.

- 20 **[0019]** El símbolo "||||" (enlace de puntos) presente en algunas de las fórmulas de la descripción y las reivindicaciones indican que el sustituyente está dirigido por debajo del plano de la lámina.

- 25 **[0020]** El símbolo "▲" (enlace en cuña) presente en algunas de las fórmulas de la descripción y las reivindicaciones indican que el sustituyente está dirigido por encima del plano de la lámina.

- 30 **[0021]** Los compuestos preparados por los procesos de la presente invención pueden existir, utilizarse o aislarse en forma de isómeros 1,4-*cis* o 1,4-*trans* del ciclohexano. Debe entenderse que los procesos de la presente invención pueden dar lugar a estos isómeros en forma purificada o mezclas de los mismos. Los procedimientos para la purificación y caracterización de estos compuestos son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, técnicas de cristalización fraccionada o cromatografía. Los compuestos objeto de la presente invención preferiblemente poseen una configuración relativa 1,4-*trans*.

- 35 **[0022]** En general, la nomenclatura utilizada en esta solicitud está basada en AUTONOM™ v. 4.0, un sistema informatizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de IUPAC. Si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, la estructura representada debe ser considerada correcta.

- 40 **[0023]** Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no está indicada con, por ejemplo, enlaces en cuña o de puntos, la estructura o porción de la estructura tiene que ser interpretada como abarcando todos sus estereoisómeros.

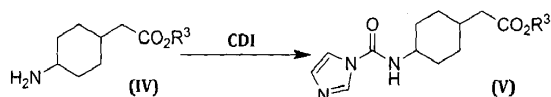
- [0024]** También debe entenderse que cada compuesto descrito en la presente invención puede representar una sal o un co-cristal del mismo.

- 45 **[0025]** Según su aspecto más general, la presente invención se refiere a la preparación de piperazinas de fórmula general (II) o sales de las mismas.

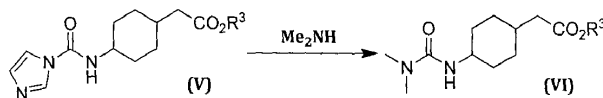
- [0026]** La primera etapa del proceso de la invención, a), consiste en la preparación de un alcohol de fórmula general (I). Esta etapa se puede realizar de acuerdo con tres rutas alternativas de síntesis a.i), a.ii) y a.iii).

- 50 **[0027]** El esquema sintético a.i) se puede llevar a cabo cuando R¹ = -C(O)N(CH₃)₂ e incluye las siguientes etapas:

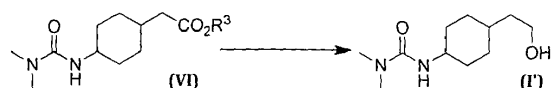
a.i.1) tratamiento del aminoéster (IV) con carbonildiimidazol (CDI):



a.i.2) conversión de la imidazolidina (V) en urea (VI) por tratamiento con dimetilamina o una sal de la misma:



a.i.3) reducción de la porción éster de urea (VI) para proporcionar el alcohol de fórmula (I'):



en las que R^3 se escoge entre un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo) o bencilo. La etapa a.i.1) incluye el tratamiento de aminoéster (IV) (opcionalmente en forma de una sal) con CDI para obtener la imidazolidina (V). La reacción de *N*-acilación se lleva a cabo normalmente en un disolvente polar aprótico, por ejemplo, dimetilacetamida, dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahydrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo o una mezcla de los mismos. La cantidad de CDI útil para el objetivo está entre 1 y 1,5 equivalentes con respecto a la cantidad de aminoéster (IV) utilizada, preferiblemente, comprendida entre 1,1 y 1,3 equivalentes.

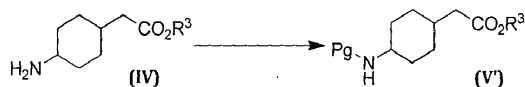
[0028] La siguiente etapa a.i.2) implica la transformación de imidazolidina (V), opcionalmente aislada, en urea (VI) por tratamiento con dimetilamina (o una sal de la misma) en un disolvente polar aprótico, tal como, por ejemplo, dimetilacetamida, dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, acetato de etilo, tetrahydrofurano, acetonitrilo, o en un disolvente clorado, tal como diclorometano, o una mezcla de los mismos. La dimetilamina o una sal de la misma se utiliza en una cantidad entre 1 y 1,5 equivalentes con respecto a la cantidad de imidazolidina (V) utilizada.

[0029] Cuando se usa urea (VI) en forma de una sal de la misma (por ejemplo, su sal clorhidrato) se requiere la adición de una base orgánica, tal como una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N,N*-diisopropilmetilamina, *N*-metilmorfolina o *N,N*-diclohexilmetilamina. La cantidad de base está entre 1 y 2,5 equivalentes con respecto a la cantidad de la sal de dimetilamina utilizada, preferiblemente 2 equivalentes.

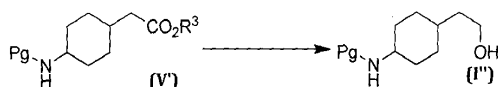
[0030] La última etapa a.i.3) implica la reducción de la porción éster de urea (VI) para obtener el alcohol de fórmula general (I'). Esta etapa se puede llevar a cabo por tratamiento con un agente reductor capaz de reducir selectivamente un éster en un alcohol en presencia de una urea, por ejemplo, elegido entre Dibal-H, borohidruro de sodio (NaBH_4), borohidruro de calcio ($\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$) o borohidruro de litio (LiBH_4) en una cantidad entre 1 y 5 equivalentes, preferiblemente entre 2 y 3 equivalentes, con respecto a la cantidad de urea (VI) utilizada. Cuando se lleva a cabo esta etapa usando Dibal-H como agente reductor, se pueden usar disolventes apróticos polares o apolares, tales como tolueno, tetrahydrofurano, diclorometano o una mezcla de los mismos; cuando esta etapa se lleva a cabo con un agente reductor que contiene boro, los disolventes adecuados son éteres, tales como tetrahydrofurano, opcionalmente en mezcla con un alcohol, tal como metanol.

[0031] El esquema sintético alternativo a.ii) se puede llevar a cabo cuando R^1 es un grupo protector de amino (Pg) e incluye las siguientes etapas:

a.ii.1) proteger el grupo amino del aminoéster (IV):



a.ii.2) reducir la porción éster de carbamato (V') para obtener alcohol (I''):



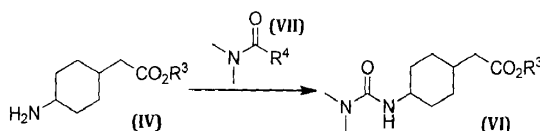
en las que R^3 y Pg tienen los significados dados anteriormente.

[0032] La etapa a.ii.1) incluye la protección de grupo amino como un carbamato de acuerdo con uno de los procedimientos descritos en Theodora W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1999), páginas 503-550, que se incorporan en el presente documento por referencia. Preferiblemente, esta etapa puede realizarse por tratamiento con dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc_2O), cloroformiato de bencilo (CbzCl), *N*-(benciloxycarbonilo)succinimida (Cbz-OSu) o dicarbonato de dibencilo (Cbz_2O) en un disolvente aprótico polar, tal como, por ejemplo, dimetilacetamida, dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, o en un disolvente clorado, tal como diclorometano, o una mezcla de los mismos, opcionalmente en presencia de una amina terciaria.

[0033] La siguiente etapa a.ii.2) implica la reducción de la porción éster del carbamato (**V'**) para obtener el alcohol (**I''**) usando uno de los métodos conocidos en el campo, por ejemplo, uno de los descritos anteriormente para realizar la etapa a.i.3).

[0034] El esquema a.iii) puede realizarse cuando $\text{R}^1 = -\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ e incluye las siguientes etapas:

a.iii.1) convertir el aminoéster (**IV**) o una sal del mismo, en urea (**VI**) por tratamiento con un compuesto de fórmula general (**VII**):



en la que R^4 es imidazol-1-ilo;

a.iii.2) reducir la porción éster de urea (**VI**) para producir alcohol (**I'**).

[0035] La etapa a.iii.1) incluye el tratamiento de aminoéster (**IV**), o una sal del mismo (preferiblemente su sal clorhidrato), con un compuesto de fórmula general (**VII**) para producir urea (**VI**).

[0036] La reacción de acilación se lleva a cabo normalmente en un disolvente polar aprótico, por ejemplo, uno de los descritos anteriormente para llevar a cabo la etapa a.i.1). La cantidad de compuesto de fórmula general (**VII**) puede variar entre 1 y 1,5 equivalentes con respecto a la cantidad de aminoéster (**IV**) utilizada, preferiblemente 1,2 equivalentes.

[0037] Cuando se usa el aminoéster (**IV**) en forma de una sal del mismo (tal como su sal clorhidrato) se requiere la adición de una base orgánica, tal como una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N,N*-diisopropilmetilamina, *N*-metilmorfolina o *N,N*-diciclohexilmetilamina. La cantidad de base está entre 1 y 5 equivalentes con respecto a la cantidad de la sal de aminoéster (**IV**) utilizada, preferiblemente 3 equivalentes.

[0038] La siguiente etapa a.iii.2) implica la reducción de la porción éster de urea (**VI**) para obtener el alcohol (**I'**) usando uno de los procedimientos descritos anteriormente para llevar a cabo la etapa a.i.3).

[0039] La segunda operación del proceso de la invención, b), consiste en la alquilación directa de la 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (**C**) con un alcohol de fórmula general (**I**) (en particular, con un alcohol de fórmula (**I'**) o (**I''**), como se ha descrito anteriormente).

[0040] La alquilación directa de la 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (**C**) con el alcohol (**I**) para dar una piperazina de fórmula general (**II**) se lleva a cabo normalmente en presencia de un catalizador que comprende un metal de transición, opcionalmente en presencia de un ligando, en un disolvente apolar (por ejemplo, ciclohexano, xileno o preferiblemente tolueno) o en un disolvente polar prótico o aprótico (por ejemplo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, alcohol *tert*-butilico o preferiblemente alcohol *tert*-amílico).

[0041] El metal de transición se elige preferiblemente entre rodio, níquel, paladio, platino, iridio, rutenio o una mezcla de los mismos y puede utilizarse en forma metálica (estado de oxidación cero) o en forma de una sal o de un complejo de coordinación del mismo.

[0042] Dicho metal de transición puede estar opcionalmente soportado sobre una matriz sólida, tal como carbono, sílice o alúmina o una matriz polimérica orgánica. Como alternativa, puede utilizarse en forma de nanopartículas.

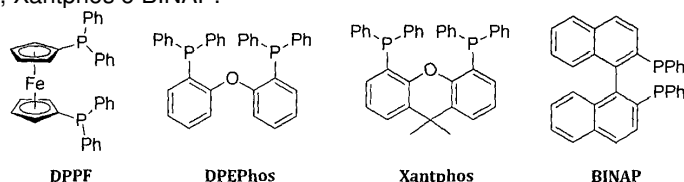
[0043] Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en condiciones de catálisis homogéneas y el metal de transición se usa en forma de un complejo de coordinación soluble en el medio de reacción, opcionalmente

coordinado con un ligando mono o polidentado, preferiblemente una fosfina.

[0044] Los catalizadores útiles incluyen, por ejemplo, rutenio soportado sobre carbono, alumina o magnetita, tales como $\text{RuCl}_3^*(\text{H}_2\text{O})_x$, $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{TiO}_2$ o $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$, $(\eta^5\text{-C}_5\text{Ph}_4\text{O})_2\text{HRu}_2\text{H}(\text{CO})_4$ (catalizador Shvo), $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$, $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$, $[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4]$, $[\text{RuH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_4]$, $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_4]$, $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, $[\text{Ru}(\text{areno})\text{Cl}_2]_2$ (en el que el areno es benceno, *p*-cimeno o mesitileno), o $(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Ru}(\text{L})(\text{Cl})[\text{PF}_6]$ (en el que L es un ligando carbeno *N*-heterocíclico tal como, por ejemplo, 3-metil-1-(2-picolil)imidazol-2-ilideno o 3-isopropil-1-(2-picolil)imidazol-2-ilideno).

[0045] Como alternativa, el catalizador puede estar basado en iridio, por ejemplo $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$, $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{NH}_3)_3][\text{I}]_2$, o IrCl_3 en los COD es 1,4-ciclooctadieno y Cp^* es pentametilciclopentadienilo.

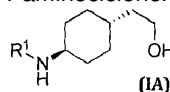
[0046] En el caso de catálisis homogénea, dicho metal de transición puede coordinarse con una fosfina bidentada, tal como dppf, DPEPhos, Xantphos o BINAP:



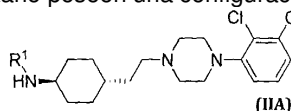
[0047] La cantidad molar de catalizador está comprendida entre 1/10000 y 1/10 con respecto a la cantidad de alcohol de fórmula general (I) utilizada.

[0048] La 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (C) utilizada como compuesto de partida en la reacción de alquilación está disponible comercialmente y se puede preparar según técnicas estándar en síntesis orgánica.

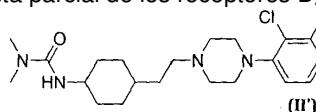
[0049] Preferiblemente, el alcohol utilizado como reactivo en la alquilación directa de 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (C) en la operación b) del proceso, es un *trans*-2-(4-aminociclohexil)etanol de fórmula general (IA):



[0050] En este caso, el procedimiento conduce a la formación de una piperazina de fórmula general (IIA) en la que los sustituyentes unidos al anillo de ciclohexano poseen una configuración relativa 1,4-*trans*:

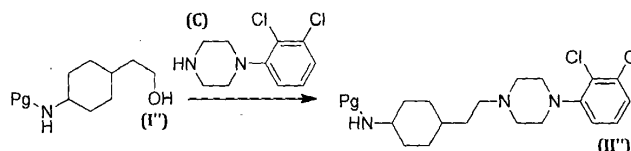


[0051] En un aspecto preferido adicional de la invención, los compuestos de fórmula general (II'), que se notifican a continuación, se convierten en un agonista parcial de los receptores D_2/D_3 (II'), una sal o un co-cristal del mismo:



[0052] El proceso de este aspecto preferido de la invención incluye las siguientes etapas:

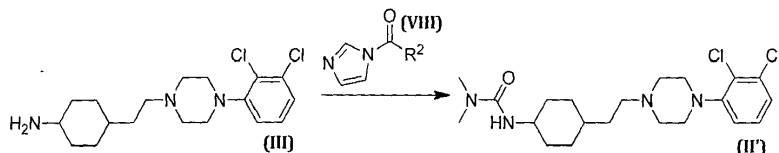
b') alquilar directamente la 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (C) con el alcohol de fórmula general (I''):



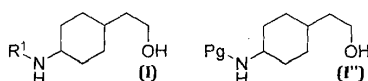
c) desproteger el compuesto de fórmula general (II''):



d) convertir la piperazina de fórmula general (III) o una sal de la misma en un agonista parcial de los receptores D₂/D₃ (II') por tratamiento con un compuesto de fórmula general (VIII):

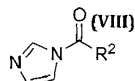


[0053] La etapa b') corresponde a la operación b) del objeto del proceso del aspecto más general de la presente invención, utilizando, en lugar del alcohol (I), el alcohol de fórmula general (I''):



[0054] La etapa c) incluye la desprotección del compuesto de fórmula general (II'). Esta etapa puede realizarse usando uno de los métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, uno de los descritos en Theodora W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1999), páginas 503-550, que se incorporan en el presente documento por referencia. Por ejemplo, esta etapa puede llevarse a cabo por tratamiento con ácido fosfórico, ácido trifluoroacético (TFA), una solución de hidrogenocloruro en agua o en un disolvente orgánico, o mediante tratamiento con ácido fórmico.

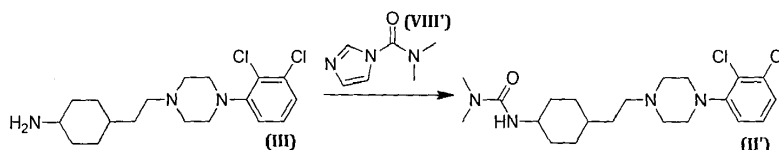
[0055] La siguiente etapa d) implica la transformación de la piperazina de fórmula general (III) o una sal de la misma en un agonista parcial de receptores D₂/D₃ (II') por tratamiento con un compuesto de fórmula (VIII):



en la que R² se selecciona entre imidazol-1-ilo o -N(CH₃)₂.

[0056] Esta operación puede realizarse de acuerdo con dos esquemas sintéticos alternativos, d.i) y d.ii).

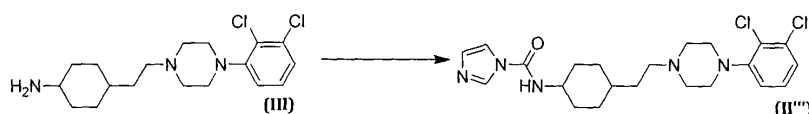
[0057] El Esquema d.i) se puede llevar a cabo cuando R² es -N(CH₃)₂ e incluye el tratamiento de la piperazina de fórmula general (III) o una sal de la misma con una urea de fórmula (VIII'):



[0058] Esta reacción puede realizarse por ejemplo siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para llevar a cabo la etapa a.iii.1).

[0059] El esquema alternativo d.ii) puede realizarse cuando R² es imidazol-1-ilo y puede incluir las siguientes etapas:

d.ii.1) tratar la piperazina de fórmula general (III) o una sal de la misma con carbonildiimidazol (compuesto de fórmula (VIII)) cuando R² es imidazol-1-ilo):



d.ii.2) tratar la imidazolidina de fórmula general (II''') con dimetilamina o una sal de la misma para obtener un agonista parcial de los receptores D₂/D₃ (II').

[0060] El objeto de acilación de la etapa d.ii.1) se puede realizar usando, por ejemplo, uno de los procedimientos descritos anteriormente para llevar a cabo la etapa a.iii.1).

[0061] La siguiente etapa d.ii.2) implica el tratamiento del imidazolidina de fórmula general (II'''), opcionalmente aislado, con dimetilamina (o una sal del mismo) para producir un agonista parcial de los receptores D₂/D₃ (II'). Esta etapa puede realizarse, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente para llevar a cabo la etapa a.i.2).

[0062] Dicho agonista parcial de los receptores D₂/D₃ (II') obtenidos por los procesos objeto de la presente invención puede convertirse en una sal (preferiblemente el clorhidrato) o un co-cristal del mismo en una etapa opcional adicional.

[0063] Cuando las piperazinas de fórmula general (II), o cualquier otro de los compuestos descritos en la presente solicitud, se obtienen con un grado de pureza química no adecuado para su inclusión en un medicamento, los procesos objeto de la presente invención implican una etapa adicional de purificación, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización, opcionalmente después de la formación de un compuesto de adición, tal como, por ejemplo, una sal o un co-cristal, o por lavado con un disolvente orgánico o una solución acuosa, opcionalmente después del ajuste del pH.

[0064] Otros aspectos de la presente invención son los compuestos (I'), (II'''), (V) y (VI) y sus estereoisómeros.

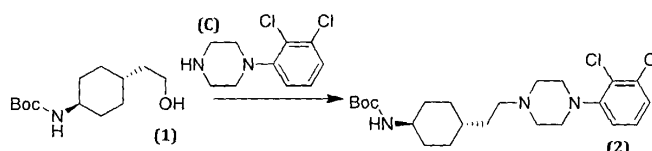
[0065] La invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, en los que se han utilizado las siguientes abreviaturas:

Xantphos: 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno;
TFA: ácido trifluoroacético;
CDI: 1,1'-carbonyldiimidazol;
THF: tetrahidrofurano;
Dibal-H: hidruro de di-*iso*-butilaluminio;
DMF: dimetilformamida.

Ejemplo 1

Preparación de 4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)etil)ciclohexil carbamato de *trans-terc*-butilo

[0066]



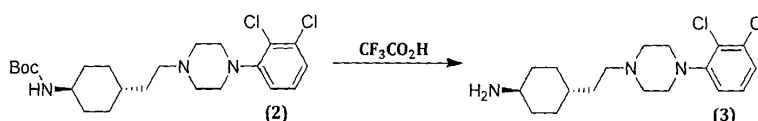
[0067] Se disuelven el alcohol 1 (50 mg, 0,20 mmol), 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (55 mg, 0,24 mmol), Ru₃(CO)₁₂ (5 mg, 7,8 μmol) y Xantphos (7 mg, 12,1 μmol) en tolueno (5 ml) y la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente durante 12 horas. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con CHCl₃/MeOH, 9:1, se obtienen 56 mg del compuesto 2 (rendimiento: 60 %).

¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃): δ 0,98-1,05 (m, 4H), 1,19-1,21 (m, 1 H), 1,36-1,40 (m, 11 H), 1,72-1,75 (m, 2H), 1,94-1,96 (m, 2H), 2,36-2,40 (m, 2H), 2,58 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 3,33 (m, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 6,90-6,93 (m, 1 H), 7,06-7,11 (m, 2H).

Ejemplo 2

Preparación de *trans*-4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)etil)ciclohexilamina.

[0068]



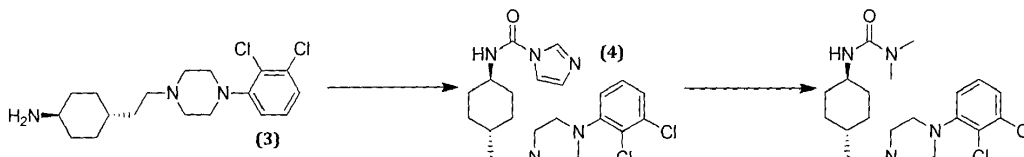
[0069] El compuesto **2** (300 mg, 0,66 mmol) se disuelve en una mezcla 4:1 de CH₂Cl₂/TFA (3 ml). La mezcla se deja reaccionar durante 12 horas. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con CHCl₃/MeOH, 8:2, se obtienen 205 mg del compuesto **3** (rendimiento: 87 %).

¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃): δ 1,06-1,16 (m, 2H), 1,35-1,41 (m, 3H), 1,63-1,69 (m, 2H), 1,86-2,05 (m, 4H), 3,02-3,31 (m, 7H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,63-3,67 (m, 2H), 7,08-6,09 (m, 1 H), 7,23 (m, 2H).

Ejemplo 3

10 Preparación de *N*-[*trans*-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]etil]ciclohexil]-*N'*,*N'*-dimetil urea.

[0070]



15 [0071] Se disuelven CDI (86 mg, 0,53 mmol) y el compuesto **3** (170 mg, 0,48 mmol) en una mezcla de DMF (500 µl) y CH₃CN (1,5 ml); la mezcla resultante se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con CHCl₃/MeOH, 9:1, se obtienen 147 mg del compuesto **4** (rendimiento: 68 %).

¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃): δ 1,02-1,43 (m, 7H), 1,77-1,81 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 2H), 2,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 3,74-3,76 (m, 1 H), 6,91-6,92 (m, 1 H), 6,99-7,11 (m, 3H), 7,46-7,49 (m, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H).

¹³C RMN: (100 MHz, CDCl₃): δ 31,4 (2C), 32,2 (2C), 33,3, 34,9, 50,3, 50,8 (2C), 52,9 (2C), 56,1, 116,1, 118,2, 121,4, 124,2, 127,0, 129,2, 134,6, 135,7, 148,1, 150,7.

25 [0072] El compuesto **4** (110 mg, 0,24 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ (3 ml); a esta solución se le añaden clorhidrato de dimetilamina (19 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (52 mg, 72 µl, 0,51 mmol). La mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con CHCl₃/MeOH, 9:1, se obtienen 76 mg de Cariprazina (rendimiento: 73 %).

30 Ejemplo 4

Preparación de *trans*-3-(4-(2-hidroxietil)ciclohexil)-1,1-dimetilurea.

[0073]



35 [0074] A una solución enfriada a 0 °C del compuesto **6** (500 mg, 1,95 mmol) en THF (20 ml), se le añade Dibal-H (solución 1 M en THF, 5,85 ml, 5,85 mmol); la mezcla se deja reaccionar durante 2 horas a 0 °C. Se añaden 500 µl de H₂O y la mezcla se calienta a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 30 minutos, se forma un precipitado coloidal; se añaden aproximadamente 500 mg de Na₂SO₄ y después de 30 minutos la mezcla se filtra sobre una torta de celite. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con CHCl₃/MeOH, 9:1, obtenido 352 mg del compuesto **7** (rendimiento: 84 %).

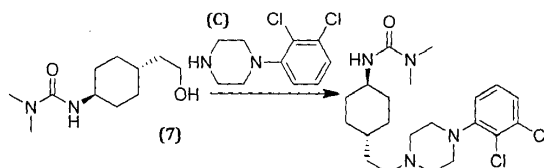
¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃): δ 0,86-1,02 (m, 4H), 1,21-1,23 (m, 1 H), 1,32 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,62-1,65 (m, 2H), 1,82-1,85 (m, 2H), 2,736 (s, 6H), 3,38-3,41 (m, 1H), 3,49 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H).

¹³C RMN: (100 MHz, CDCl₃): δ 31,5 (2C), 33,0, 33,3 (2C), 35,6 (2C), 39,2, 49,4, 59,7, 157,5.

Ejemplo 5

50 Preparación de *N*-[*trans*-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]etil]ciclohexil]-*N'*,*N'*-dimetil urea.

[0075]

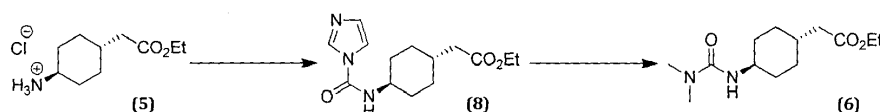


[0076] Se disuelven alcohol 7 (45 mg, 0,21 mmol), 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (55 mg, 0,24 mmol), $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ (5 mg, 7,8 μmol) y Xantphos (7 mg, 12,1 μmol) en tolueno (5 ml) y la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente durante 12 horas. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 9:1, se obtienen 46 mg de Cariprazina (rendimiento: 52 %).

Ejemplo 6

Preparación de *trans*-2-(4-(dimetilcarbamoilamino)ciclohexil)acetato de etilo

[0077]



[0078] Se disuelven CDI (81 mg, 0,50 mmol) y el compuesto 5 (100 mg, 0,45 mmol) en una mezcla de DMF (500 μl) y CH_3CN (1,5 ml); la mezcla resultante se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 9:1, se obtienen 45 mg del compuesto 8 (rendimiento: 36 %).

^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3): δ 1,02-1,31 (m, 7H), 1,66-1,78 (m, 3H), 2,00-2,02 (m, 2H), 2,15 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,67-3,75 (m, 1 H), 4,06 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

^{13}C RMN: (100 MHz, CDCl_3): δ 13,8, 31,0 (2C), 31,9 (2C), 33,4, 40,9, 49,8, 60,0, 116,1, 129,1, 135,5, 147,9, 172,6.

[0079] El compuesto 8 (45 mg, 0,16 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (2 ml); a esta solución, se le añaden clorhidrato de dimetilamina (13 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (34 mg, 47 μl , 0,34 mmol). La mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 9:1, se obtienen 32 mg del compuesto 6 (rendimiento: 78 %).

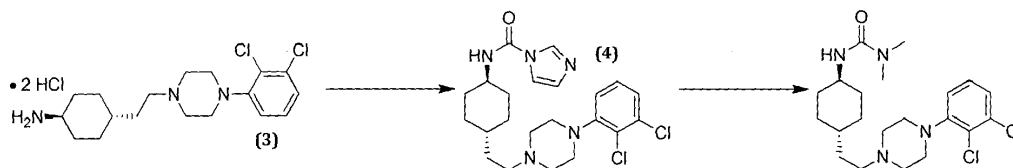
^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3): δ 1,01-1,07 (m, 4H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,62-1,67 (m, 3H), 1,87-1,89 (m, 2H), 2,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,76 (s, 6H), 3,43-3,47 (m, 1 H), 3,39 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H).

^{13}C RMN: (100 MHz, CDCl_3): δ 13,7, 31,2 (2C), 33,1 (2C), 33,7, 35,6 (2C), 41,0, 49,0, 59,6, 157,3, 172,4.

Ejemplo 7

Preparación de *N*-[*trans*-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]etil]ciclohexil]-*N,N'*-dimetil urea.

[0080]



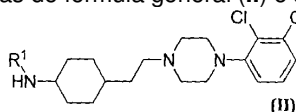
[0081] La sal diclorhidrato del compuesto 3 (17,0 g, 39,6 mmol) se suspende a temperatura ambiente en CH_2Cl_2 (150 ml), después se añaden lentamente trietilamina (13,6 g, 134,6 mmol) y CDI (7,7 g, 47,5 mmol). La mezcla se mantiene en agitación durante 30 minutos (hasta el desprendimiento completo de CO_2) a temperatura ambiente, después se añade clorhidrato de dimetilamina (4,2 g, 51,5 mmol), y la mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 36 horas.

[0082] Cuando la reacción se completó, la mezcla se enfrió a 0-5 $^\circ\text{C}$ y se agitó durante 2 horas, después se filtró y el sólido obtenido se lavó con agua. El producto se seca a 45 $^\circ\text{C}$ a presión reducida produciendo 14,0 g del compuesto deseado (rendimiento: 83 %).

[0083] El sólido obtenido puede cristalizarse adicionalmente por metanol, *iso*-propanol, acetonitrilo o acetato de etilo.

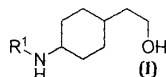
REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de piperazinas de fórmula general (II) o sales de las mismas:



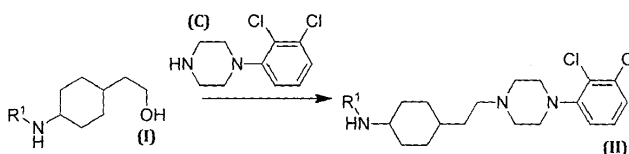
comprendiendo dicho proceso las siguientes etapas sintéticas:

a) preparar un alcohol de fórmula general (I)



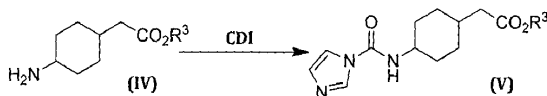
en la que R¹ se selecciona entre -C(O)N(CH₃)₂ o un grupo protector de aminas (Pg);

b) alquilar directamente la 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (C) con el alcohol de fórmula general (I):

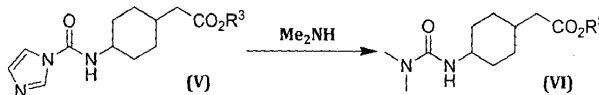


2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es -C(O)N(CH₃)₂, y la etapa a) se realiza de acuerdo con el esquema sintético a.i) que incluye las siguientes etapas:

a.i.1) tratamiento del aminoéster (IV) con carbonildiimidazol (CDI):



a.i.2) conversión de la imidazolidina (V) en urea (VI) por tratamiento con dimetilamina o una sal de la misma:



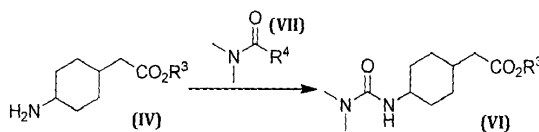
a.i.3) reducción de la porción éster de urea (VI) para producir el alcohol de fórmula (I'):



en las que R³ se escoge entre un alquilo C1-C6 lineal o ramificado y bencilo.

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es -C(O)N(CH₃)₂, y la etapa a) se realiza de acuerdo con el esquema sintético a.iii) que incluye las siguientes etapas:

a.iii.1) convertir el aminoéster (IV) o una sal del mismo, en urea (VI) por tratamiento con un compuesto de fórmula general (VII):



en la que R⁴ es imidazol-1-ilo;

a.iii.2) reducir la porción éster de urea (VI) para producir alcohol (I').

en la que R^3 se escoge entre un alquilo C1-C6 lineal o ramificado y bencilo.

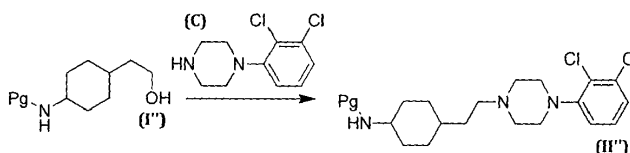
4. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa b) se realiza en presencia de un catalizador que comprende un metal de transición, en un disolvente apolar o en un disolvente

5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el metal de transición se selecciona entre rodio, níquel, paladio, platino, iridio, rutenio o una mezcla de los mismos, y se utiliza en forma metálica o en forma de una sal o un complejo de coordinación del mismo.

6. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 y 5, en el que la etapa b) se lleva a cabo en condiciones de catálisis homogéneas y el metal de transición se utiliza en forma de un complejo de coordinación soluble en el medio de reacción.

7. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además las siguientes etapas:

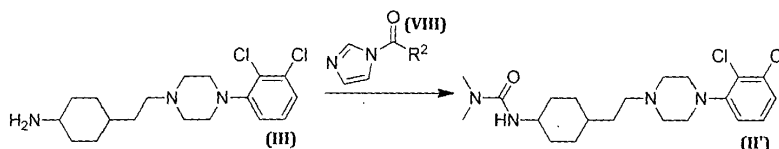
b') alquilar directamente 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (C) con el alcohol de fórmula general (I''):



c) desproteger el compuesto de fórmula general (II''):

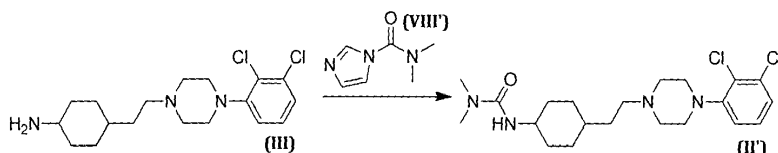


d) convertir la piperazina de fórmula general (III) o una sal de la misma en un agonista parcial de los receptores D_2/D_3 (II') por tratamiento con un compuesto de fórmula general (VIII):



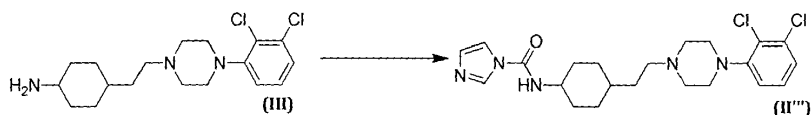
en las que R^2 se selecciona entre imidazol-1-ilo y $-N(CH_3)_2$.

8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 7 en el que, cuando R^2 es $-N(CH_3)_2$, la etapa d) se realiza de acuerdo con el esquema sintético d.i) que incluye el tratamiento de la piperazina de fórmula general (III) o una sal de la misma con una urea de fórmula (VIII'):



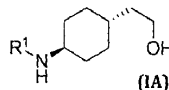
9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 7 en el que, cuando R^2 es imidazol-1-ilo, la etapa d) se realiza de acuerdo con el siguiente esquema sintético d.ii) que incluye las siguientes etapas:

d.ii.1) tratar la piperazina de fórmula general (III) o una sal de la misma con carbonildiimidazol:

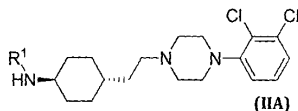


d.ii.2) tratar la imidazolda de fórmula general (II''') con dimetilamina o una sal de la misma para obtener un agonista parcial de los receptores D_2/D_3 (II').

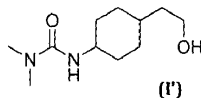
10. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el alcohol utilizado como reactivo en la reacción de alquilación de 1-(2,3-diclorofenil)piperazina en la operación b) o b'), es un *trans*-2-(4-aminociclohexil)etanol de fórmula general (IA):



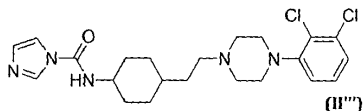
y dicha reacción de alquilación conduce a la formación de una piperazina de fórmula general (IIA) en la que los sustituyentes unidos al anillo de ciclohexano poseen una configuración relativa 1,4-*trans*:



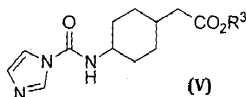
11. 3-[4-(2-hidroxietyl)ciclohexil]-1,1-dimetilurea (I'):



12. *N*-[4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]etil]ciclohexil]imidazol-1-carboxamida (II'''):

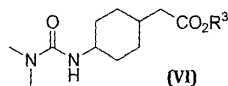


13. Imidazolda de fórmula (V):



en la que R^3 se escoge entre un alquilo C1-C6 lineal o ramificado y bencilo.

14. Urea de fórmula (VI):



en la que R^3 se escoge entre un alquilo C1-C6 lineal o ramificado y bencilo.

15. Uso de compuestos de fórmula (II''') o (V) para la preparación de Cariprazina.