

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 378**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2014 PCT/IN2014/000666**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016 WO16027275**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2014 E 14825190 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3180334**

54 Título: **Proceso para la producción a gran escala de diclorhidrato de N-[4-(1- ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida**

30 Prioridad:

16.08.2014 IN 4010CH2014

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

11.12.2018

73 Titular/es:

**SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)
Serene Chambers, Road No. 5, Avenue 7, Banjara
Hills
Hyderabad 500034, IN**

72 Inventor/es:

**NIROGI, RAMAKRISHNA;
SHINDE, ANIL KARBHARI;
KAMBHAMPATI, RAMASASTRI y
JASTI, VENKATESWARLU**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 693 378 T3

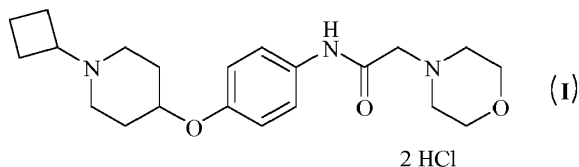
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Proceso para la producción a gran escala de diclorhidrato de N-[4-(1- ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con un proceso para la producción a gran escala de diclorhidrato de N-[4-(1- ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida de fórmula (I).



Antecedentes de la invención

El diclorhidrato de N-[4-(1- ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida, es un agente farmacéutico prometedor, que es potente y selectivo ligando del receptor de Histamina H₃ que se propone para el tratamiento sintomático de trastornos cognitivos, demencia, déficit de atención, trastorno de hiperactividad, epilepsia, trastornos del sueño, apnea del sueño, obesidad, esquizofrenia, trastornos de alimentación y dolor. El diclorhidrato de N-[4-(1- ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida y su síntesis se describe por Ramakrishna y otros en el documento WO2012114348.

Actualmente el diclorhidrato de N-[4-(1- ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida ha completado los estudios preclínicos y está listo para entrar en ensayos clínicos en humanos. La demanda por el diclorhidrato de N-[4-(1- ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida como una sustancia farmacológica ha aumentado sustancialmente con el advenimiento de sus ensayos clínicos. Se proyecta la necesidad futura de cantidades mucho mayores debido a la comercialización prevista del diclorhidrato de N-[4-(1- ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida.

Para un experto en la materia, se conoce bien el hecho de que varios parámetros cambiarán durante la fabricación de un compuesto a gran escala cuando se comparan con los procedimientos sintéticos que se siguen en el laboratorio. Por tanto, existe la necesidad de establecer y optimizar el proceso de fabricación a gran escala. El proceso para la preparación de diclorhidrato de N-[4-(1- ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida descrito en el documento WO2012114348 se demostró insatisfactorio para la adaptación a la fabricación a gran escala. Por lo tanto es muy deseable establecer el proceso optimizado de fabricación de diclorhidrato de N-[4-(1- ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida de fórmula (I), que sea susceptible para la fabricación a gran escala del compuesto.

Resumen de la invención

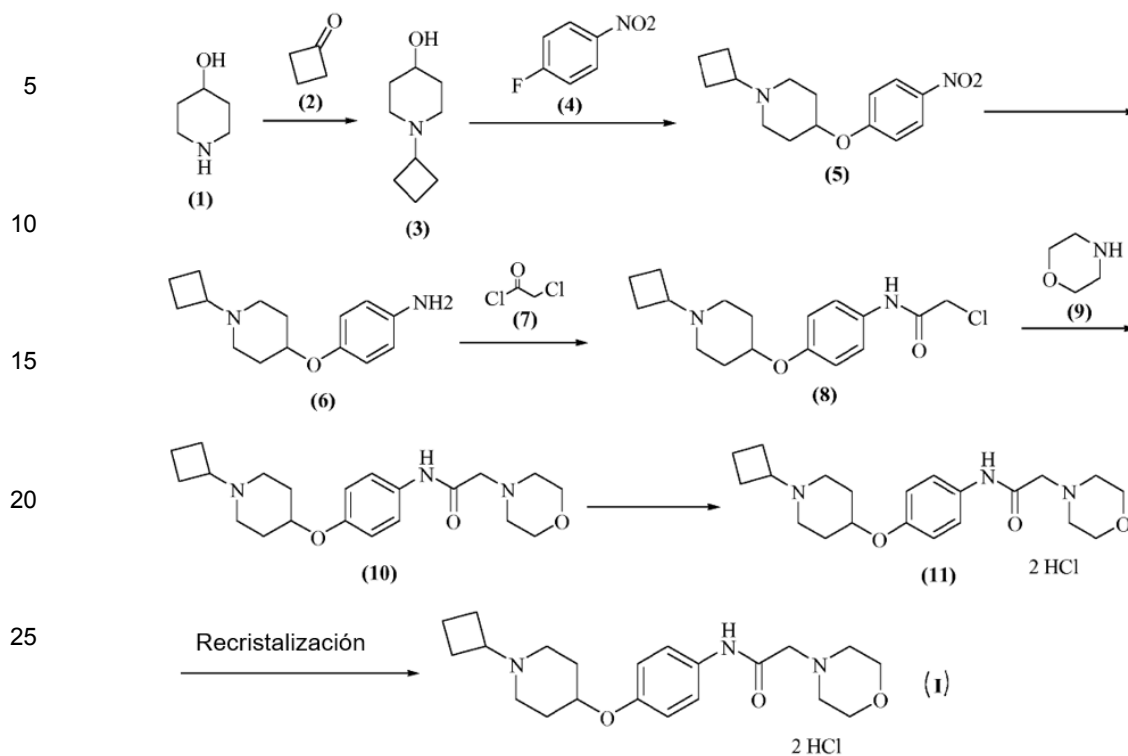
El principal objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso de fabricación a gran escala bien optimizado para el diclorhidrato de N-[4-(1- ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1.

Otro objetivo de esta invención es mostrar la compatibilidad del proceso para producir diclorhidrato de N-[4-(1- ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida de fórmula (I) a gran escala mediante el uso de equipamiento estándar para procesos químicos a gran escala.

Aún otro objetivo de esta invención es proporcionar un proceso comercial para la producción de diclorhidrato de N-[4-(1- ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida de fórmula (I) a gran escala.

Descripción detallada de la invención

El proceso de fabricación a gran escala para la preparación de diclorhidrato de N-[4-(1- ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida de fórmula (I) se ilustra mediante el Esquema-1 que se proporciona en la presente descripción:



30

Etapa (i): acoplar 4-hidroxi piperidina de fórmula (1) con ciclobutanona de fórmula (2) en presencia de triacetoxi borohidruro de sodio en un disolvente adecuado para obtener 1-ciclobutilpiperidin-4-ol de fórmula (3). El disolvente usado en la reacción puede seleccionarse de halohidrocarburos, preferentemente dicloruro de etileno. Esta reacción se lleva a cabo a temperatura de 20 °C a 30 °C, preferentemente 25 °C a 30 °C. La duración de la reacción puede variar de 12 horas a 14 horas, preferentemente de un período de 13 horas a 13.5 horas.

35

Etapa (ii): acoplar 1-ciclobutilpiperidin-4-ol de fórmula (3) con 4-fluoro-1-nitrobenzene de fórmula (4) en un disolvente adecuado y una base para obtener 4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxy)-1-nitrobenzene de fórmula (5). El disolvente usado en la reacción puede seleccionarse de los éteres, preferentemente tetrahidrofurano. La base usada en la reacción puede seleccionarse de hidruros de metales alcalinos, preferentemente hidruro de sodio. Esta reacción se lleva a cabo a temperatura de 30 °C a 45 °C, preferentemente 35 °C a 40 °C. La duración de la reacción puede variar de 5 horas a 6 horas, preferentemente por un período de 5.5 horas a 6 horas. Etapa (iii): reducción de 4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxy)-1-nitrobenzene de fórmula (5) mediante el uso de cloruro de amonio y polvo de hierro, en un disolvente adecuado para obtener 4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxy)anilina de fórmula (6). El disolvente usado en la reacción puede seleccionarse de alcoholes acuosos, preferentemente alcohol etílico acuoso. Esta reacción se lleva a cabo a temperatura de 70 °C a 85 °C, preferentemente 75 °C a 80 °C. La duración de la reacción puede variar de 3 horas a 5 horas, preferentemente por un período de 4 horas.

40

45

Etapa (iv): reacción de 4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxy)anilina de fórmula (6) con cloruro de cloroacetilo de fórmula (7) en un disolvente y base adecuados para obtener 2-cloro-N-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxy)fenil]acetamida de fórmula (8). El disolvente usado en la reacción puede seleccionarse de los éteres, preferentemente tetrahidrofurano. La base usada en la reacción puede seleccionarse de carbonatos de metales alcalinos, preferentemente carbonato de potasio. Esta reacción se lleva a cabo a temperatura de -10 °C a 0 °C, preferentemente -10 °C a -5 °C. La duración de la reacción puede variar de 4.5 horas a 5.5 horas, preferentemente por un período de 5 horas.

50

55

Etapa (v): reacción de 2-cloro-N-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxy)fenil]acetamida de fórmula (8) con morfolina de fórmula (9) en un disolvente y base adecuados para obtener N-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxy)fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida de fórmula (10). El disolvente usado en la reacción puede seleccionarse de disolventes de nitrilo, preferentemente acetonitrilo. La base usada en la reacción puede seleccionarse de carbonatos de metales alcalinos, preferentemente carbonato de potasio. Esta reacción se lleva a cabo a temperatura de 75 °C a 85 °C, preferentemente 80 °C a 82 °C. La duración de la reacción puede variar de 20 horas a 30 horas, preferentemente por un período de 24 horas a 26 horas.

60

Etapa (vi): conversión de N-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxy)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida de fórmula (10) en presencia de clorhidrato isopropanólico e isopropanol, en diclorhidrato de N-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxy)fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida de fórmula (11). Esta reacción se lleva a cabo a temperatura de 20 °C a 30 °C, preferentemente 25 °C a 30

65

°C. La duración de la reacción puede variar de 7 horas a 8.5 horas, preferentemente por un período de 7.5 horas a 8 horas.

Etapa (vii): recristalización de diclorhidrato de N-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida de fórmula (11) en presencia de isopropanol y metanol para obtener diclorhidrato de N-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida de fórmula (I). Esta reacción se lleva a cabo a temperatura de 58 °C a 63 °C, preferentemente 62 °C a 63 °C. La duración de la reacción puede variar de 4 horas a 5 horas, preferentemente por un período de 4.5 horas.

Los detalles de la invención se dan en el Ejemplo que se proporciona más abajo.

EJEMPLO 1: Preparación de diclorhidrato de N-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida

Etapa (i): Preparación de 1-ciclobutilpiperidin-4-ol

Se cargó dicloruro de etileno (235 L) en el reactor a 20-25 °C seguido de 4-hidroxi piperidina (9.5 Kg, 93.92 M). La masa se agitó durante ~ 15 minutos para obtener una solución transparente. Después se cargó ciclobutanona (7.9 kg, 112.71 M) en el reactor a 20-25 °C y se agitó la masa durante 90 minutos a la misma temperatura. La masa se enfrió a 15-20 °C y comenzó la adición por lote de triacetoxi borohidruro de sodio (39.9 Kg, 188.26 M) mientras se mantuvo la temperatura de la masa por debajo de 25 °C en ~ 110 minutos. Después de completada la adición, la masa se agitó durante 30 minutos a ~ 20 °C. La temperatura de la masa se elevó a 25-30 °C y se mantuvo a la misma temperatura durante ~ 13.1 horas, mientras se monitoreaba el progreso de la reacción mediante cromatografía de capa fina (TLC). Después de completada la reacción, se cargó agua (112 L) en el reactor a 25-30 °C. La masa después se enfrió a 15-20 °C y el pH de la masa de reacción se ajustó a 13.0-13.5 con una solución de hidróxido de sodio acuoso (24.6 Kg de hidróxido de sodio disuelto en 106 L de agua desmineralizada (agua DM) mientras se mantuvo la temperatura de la masa por debajo de 20 °C en aproximadamente 1 hora 20 minutos. Mientras tanto, el filtro nutsche con lecho hyflow (mediante el uso de 4.75 kg de hyflow y 47.5 L de agua DM) se preparó para la filtración de suciedad y sal de acetato de sodio, con el fin de separaciones limpias de las capas durante la extracción del producto. La masa de reacción se filtró a través de nutsche y la nutsche se lavó con 23.75 L de dicloruro de etileno. El filtrado que contenía el producto se recogió en contenedores especializados y limpios. El filtrado y los lavados combinados se transfirieron a un reactor, se agitaron 15 minutos y se sedimentaron durante 15 minutos a 25-30 °C. La capa orgánica de la parte inferior (que contenía el producto) se recogió en contenedores especializados y la masa se secó sobre sulfato de sodio anhidro (9.5 Kg). La capa orgánica seca, limpia, del sobrenadante se tomó en un reactor y el disolvente se eliminó por destilación al vacío, mientras se mantuvo la temperatura de la masa por debajo de 50 °C. La masa bruta residual se enfrió a 25-30 °C.

2^{da} extracción de la capa acuosa: La capa acuosa separada como se indicó anteriormente se tomó en un reactor y se cargó diclorometano (DCM) (56 L) a 25-30 °C. La masa se agitó 15 minutos y se sedimentó durante 15 minutos. La capa orgánica de la parte inferior (que contenía el producto) se separó en contenedores especializados. La capa acuosa se recogió y se tomó para la 3^{ra} extracción.

3^{ra} extracción de la capa acuosa: La capa acuosa separada como se indicó anteriormente se tomó en un reactor y se cargó DCM (56 L) a 25-30 °C. La masa se agitó 15 minutos y se sedimentó durante 15 minutos. La capa orgánica de la parte inferior (que contenía el producto) se separó en contenedores especializados. La capa acuosa se recogió y se tomó para la 4^{ta} extracción.

4^{ta} extracción de la capa acuosa: La capa acuosa separada como se indicó anteriormente se tomó en un reactor y se cargó DCM (56 L) a 25-30 °C. La masa se agitó 15 minutos y se sedimentó durante 15 minutos. La capa orgánica de la parte inferior (que contenía el producto) se separó en contenedores especializados. La capa acuosa se recogió y se tomó para la 5^{ta} extracción.

5^{ta} extracción de la capa acuosa: La capa acuosa separada como se indicó anteriormente se tomó en un reactor y se cargó diclorometano (56 L) a 25-30 °C. La masa se agitó 15 minutos y se sedimentó durante 15 minutos. La capa orgánica de la parte inferior (que contenía el producto) se separó en contenedores especializados. La capa acuosa se recogió en contenedores especializados y se mantuvo aparte.

La capa orgánica obtenida de la segunda extracción a la quinta extracción se combinó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro (13.5 Kg). La capa orgánica seca, limpia del sobrenadante se tomó en el reactor, que contenía el producto bruto obtenido de la primera extracción, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida (>500 mm Hg) (>66 kPa) mientras se mantuvo la temperatura de la masa por debajo de 50 °C. La masa residual se enfrió a 25-30 °C y se recogió el producto técnico (14.36 Kg).

Rendimiento: 98.49 %;

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.55 - 1.69 (5H, m), 1.83 - 2.02 (8H, m), 2.65 - 2.69 (3H, m), 3.66 - 3.70 (1H, m);

Masa (m/z): 156.2 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de 4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-1-nitrobenceno

Se cargó tetrahidrofurano (THF) (43.2 L) en un reactor de acero inoxidable (reactor de SS) a 25-30 °C en atmósfera de nitrógeno, seguido por la adición de hidruro de sodio (5.22 kg) mientras se mantuvo la temperatura de la masa a 25-30 °C en atmósfera de nitrógeno. Los contenidos se agitaron durante 15 minutos a 25-30 °C. La temperatura de la masa de reacción se elevó a 35-40 °C.

El THF (56.7 L) se cargó en otro reactor de SS a 25-30 °C en atmósfera de nitrógeno mediante la adición del material obtenido de la etapa (i) anterior (13.5 Kg, 86.96 M). La masa se agitó durante 15 minutos a 25-30 °C para obtener una solución transparente. La solución resultante se adicionó al reactor anterior que contenía hidruro de sodio en THF, mientras se mantuvo la temperatura de la masa del reactor principal a 35-40 °C durante un período de ~ 45 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. La masa resultante se agitó adicionalmente durante 90 minutos a 35-40 °C.

Entretanto, se cargó THF (35.8 L) en otro reactor de SS a 25-30 °C en atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de 4-fluoro-1-nitrobenceno (14.72 Kg, 104.32 M). Los contenidos del reactor se agitaron durante 15 minutos a 25-30 °C para obtener una solución transparente. La solución transparente, así obtenida, se transfirió lentamente al reactor principal en ~ 45 minutos mientras se mantuvo la temperatura de la masa del reactor principal a 35-40 °C. La temperatura de la masa de reacción se mantuvo adicionalmente a 35-40 °C durante 5 horas bajo agitación y en atmósfera de nitrógeno, mientras se monitorizaba el progreso de la reacción por TLC. Después de completada la reacción, la masa de reacción se enfrió a 15-20 °C.

El agua (675 L) se cargó en otro reactor de SS en atmósfera de nitrógeno. Los contenidos del reactor se enfriaron a 5-10 °C. Después, la masa de reacción del reactor principal se transfirió cuidadosamente a este reactor que contenía agua, mientras se mantuvo la temperatura de la masa por debajo de 20 °C en ~ 45 minutos. La masa resultante se agitó adicionalmente durante 30 minutos mientras se mantuvo la temperatura a 15-20 °C. La masa sólida se centrifugó y los licores madre se recogieron en contenedores especializados. La torta en la centrífuga se lavó con agua (2 x 135 L) y se secó por centrifugación para obtener un producto técnico (19.80 Kg). Pureza: 99.5 %.

Purificación: Se disolvió el producto técnico obtenido anteriormente (19.80 Kg) en ~ 200 L de una solución acuosa al 10 % de ácido acético (~ 20.59 Kg de ácido acético diluido con 180 L con agua) a 25-30 °C.

1^{ra} extracción con tolueno: El tolueno se agitó durante 15 minutos y después se cargó (33 L) a 25-30 °C. Se agitó durante 15 minutos y se dejó sedimentar durante 15 minutos y se separaron las capas. La capa orgánica superior que contenía las impurezas se mantuvo aparte en un contenedor especializado.

2^{da} extracción con tolueno: La capa acuosa inferior de producto se tomó en el reactor de nuevo y se cargó tolueno (33 L) a 25-30 °C. Se agitó 15 minutos y se dejó sedimentar durante 15 minutos y se separaron las capas. La capa orgánica superior que contenía las impurezas se mantuvo aparte en el contenedor especializado.

3^{ra} extracción con tolueno: La capa acuosa inferior de producto se tomó en el reactor de nuevo y se cargó tolueno (25 L) a 25-30 °C. Se agitó 15 minutos y se dejó sedimentar durante 15 minutos y se separaron las capas. La capa orgánica superior que contenía las impurezas se mantuvo aparte en el contenedor especializado.

La capa acuosa de producto se cargó en el reactor a 25-30 °C. La masa se enfrió a 10 - 15 °C. El pH de la masa de reacción se ajustó en 11.5 - 12.0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20 % p/v (preparada mediante disolución de 15.44 kg de escamas de hidróxido de sodio en 69.3 L de agua DM) mientras se mantuvo la temperatura de la masa a 10-15 °C durante 1.45 horas. La masa resultante se agitó durante 15 minutos a 25-30 °C a pH 11.55. Los sólidos que se separaron se centrifugaron. La torta se lavó con (40 L x 2) agua DM y el producto se secó por centrifugación (19.9 kg), Rendimiento: 53.56 %
Pureza: 99.52 %.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.58 - 1.73 (2H, m), 1.84 - 1.93 (4H, m), 2.02 - 2.06 (4H, m), 2.19 (2H, s), 2.62 (2H, s), 2.71 - 2.76 (1H, m), 4.45 (1H, s), 6.93 - 6.95 (2H, d, J = 9.07 Hz), 8.18 - 8.20 (2H, d, J = 9.02 Hz);
Masa (m/z): 277.2 (M+H)⁺.

La capa acuosa (obtenida después de la centrifugación y el lavado del producto) se recogió en contenedores especializados para el aislamiento de la segunda cosecha.

Etapas (iii): Preparación de 4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi) anilina

La reacción se realizó en un reactor de SS bajo una manta de nitrógeno. Se cargó agua DM (33.59 L) en un reactor de SS a 25-30 °C seguido de polvo de hierro (10.43 Kg, 186.75 M, relación 1:4) bajo agitación. Después se cargó cloruro de amonio (11.5 Kg, 215 M) a 25-30 °C y se agitaron los contenidos durante 15 minutos a 25-30 °C. La temperatura de la masa se elevó lentamente a 95-100 °C y se mantuvo a esa temperatura (95-100 °C) durante ~ 90 minutos. La masa se enfrió a 75-80 °C.

Entretanto, se cargó alcohol etílico (128.7 L) en otro reactor a 25-30 °C, seguido de la adición del compuesto obtenido anteriormente (19.9 Kg). Los contenidos se agitaron durante 15 minutos y después se elevó la temperatura de la masa a 50-55 °C, donde se obtuvo una solución transparente. La masa se transfirió lentamente al reactor principal, que contenía

5 el polvo de hierro activado a 78-80 °C durante un período de ~ 70 minutos. La masa se agitó adicionalmente durante 3 horas, mientras se mantenía la temperatura de la masa a 75-80 °C. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completada la reacción, la masa de reacción se enfrió a 25-30 °C y se filtró a través de nutsche, que contenía un lecho hyflow. El filtrado se recogió en contenedores especializados. El lecho se lavó con 3 x 32.18 L de alcohol alcohol etílico y recogieron los lavados en contenedores especializados. El filtrado combinado se cargó en un reactor de SS limpio a 25-30 °C. Todos los compuestos volátiles se eliminan por destilación a presión reducida (> 500 mm Hg) (>66 kPa) mientras se mantiene la temperatura de la masa por debajo de 55 °C. La masa residual se enfrió a 25-30 °C y se cargó agua DM (32.18 L). El pH de la masa de reacción se ajustó a 9.0 - 10.0 con 91 L de solución de carbonato de sodio (preparada mediante disolución de 21.5 Kg de carbonato de sodio en 80 L de agua DM), mientras se mantuvo la temperatura de la masa a 25-30 °C. El pH final es 9.14. La masa sólida, separada en el reactor, se centrifugó y recogió el filtrado en contenedores especializados. El producto se secó por centrifugación (20.34 Kg).

15 Se cargó acetato de etilo (EtOAc) (80 L) en un reactor de SS limpio a 25-30 °C seguido de la torta húmeda (20.34 Kg) obtenida anteriormente. La masa se agitó durante 15 minutos a 25-30 °C. Después se adicionó agua DM (32 L) y se agitó más la masa durante 15 minutos y se dejó sedimentar durante 15 minutos. La capa acuosa se separó y se recogió en contenedores especializados.

20 La capa orgánica que contenía el producto se filtró a través de un filtro nutsche a través de un lecho hyflow (formado con 5.15 kg de hyflow y 26 L de agua) y el filtrado se recogió en contenedores especializados. El lecho se lavó con EtOAc (13 L). La capa orgánica combinada y los lavados con EtOAc se cargaron en un reactor de SS limpio. Se cargó 20 L de agua DM, se agitó durante 15 minutos y se dejó sedimentar durante 15 minutos a 25-30 °C. La capa acuosa se separa y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro (20 Kg).

25 La capa orgánica seca y limpia se cargó en un reactor a 25-30 °C. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida (> 500 mm Hg) (>66 kPa) por debajo de 50 °C (Disolvente recuperado: 70 L). El producto residual se enfrió a 25-30 °C y se descargó en contenedores especializados (12.30 Kg) y se envió para el análisis completo.

Peso del producto: 12.3 Kg (embebido con disolvente EtOAc: 9.1 %),

Rendimiento (en base seca): 97.5 %;

Pureza: 97.79 %;

30 IR (cm⁻¹): 3424, 3345, 2943, 1627, 1509, 1229, 1168, 1044, 821;

¹H-NMR (δ ppm, DMSO): 1.49 - 1.61 (4H, m), 1.71 - 1.83 (4H, m), 1.92 - 1.97 (5H, m), 2.52 - 2.53 (2H, m), 3.99 - 4.04 (1H, m), 4.59 (2H, bs), 6.46 - 6.48 (2H, d, J = 8.60 Hz), 6.61 - 6.63 (2H, d, J = 8.66 Hz);

Masa (m/z): 247.4 (M+H)⁺.

35 Etapa (iv): Preparación de 2-cloro-N-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]acetamida

40 La reacción se realizó en un reactor de SS bajo una manta de nitrógeno. Se cargó THF (89.6 L) en un reactor de vidrio (GLR) a 25-30 °C seguido por la adición del material obtenido anteriormente (11.2 Kg en base seca, 45.46 M). Los contenidos se agitaron durante 15 minutos. Después se cargó polvo de carbonato de potasio anhidro (K₂CO₃) (12.54 Kg, 90.73 M) en el reactor y se agitó la masa durante 15 minutos a 25-30 °C. La masa de reacción se enfrió a -10 a -5 °C mediante circulación de salmuera en la camisa. Después una solución de cloruro de cloroacetilo (6.72 Kg, 59.5 M) disuelto en THF (44.8 L) se introdujo lentamente en el reactor a través de un tanque de retención, en atmósfera de nitrógeno, en ~ 2.5 horas mientras se mantuvo la temperatura de la masa de -10 a -5 °C. La masa de reacción se mantuvo adicionalmente bajo agitación a una temperatura de -10 a -5 °C durante otras 2 horas mientras se monitoreaba el progreso de la reacción por TLC.

50 Después de completada la reacción, la adición lenta de agua DM helada (186 L) a través del embudo de adición comenzó a una temperatura de -10 to -5 °C. Hacia el final de la adición de agua DM (tiempo de adición 45 minutos), se ajustó de modo que la temperatura de la masa alcanzara 10-15 °C. Después de completar la adición de agua DM, la temperatura de la masa se elevó a 25-30 °C.

55 1^{ra} extracción: Se cargó acetato de etilo (112 L) en el reactor a 25-30 °C. La masa se agitó durante 30 minutos y se dejó sedimentar durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica de producto se recogió en contenedores especializados.

2^{da} extracción: La capa acuosa obtenida como se indicó anteriormente se cargó en el reactor seguido por EtOAc (112 L) a 25-30 °C. La masa se agitó durante 30 minutos y se dejó sedimentar durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica de producto y la capa acuosa se recogieron en contenedores especializados.

60 La capa orgánica combinada, obtenida de las extracciones anteriores, se cargó en un GLR limpio seguido por la adición de 116 L de solución de salmuera (preparada mediante disolución de 33.6 Kg de cloruro de sodio en 112 L de agua DM) a 25-30 °C. La masa se agitó durante 30 minutos y se dejó sedimentar durante 30 minutos a 25-30 °C. La capa acuosa se separó y se recogió en contenedores especializados. La capa orgánica de producto se secó sobre sulfato de sodio anhidro (22.4 Kg). El volumen de la capa orgánica fue 360 L. La capa orgánica obtenida como se indicó anteriormente se cargó en un GLR limpio a 25-30 °C. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida (> 500 mm Hg) (>66 kPa)

mientras se mantuvo la temperatura de la masa por debajo de 55 °C (volumen de disolvente recuperado; 178 L). La masa se enfrió a 25-30 °C. La masa sólida se separó en el reactor.

Recristalización

5 Se cargó isopropanol (72.8 L) en el reactor que contenía los sólidos (~ 13.5 Kg) a 25-30 °C, seguido por metanol (~ 58.2 L) a 25-30 °C. Se agitó la masa de reacción a 25-30 °C durante 30 minutos. La temperatura de la masa se elevó lentamente hasta la temperatura de reflujo y se mantuvo a reflujo hasta que se obtuvo una solución transparente (~ 30 minutos). Después la masa se enfrió a 25-30 °C y se agitó la masa durante 60 minutos. La masa se enfrió adicionalmente a ~12-15 °C, se agitó durante 30 minutos y se centrifugó el material. La torta en la centrifuga se lavó con 2 x 7 L de isopropanol (25-30 °C) y se secó completamente por centrifugación.

La torta húmeda (11.2 kg) se secó en un secador de bandeja al vacío (VTD) durante ~ 4 horas a 40-50 °C para obtener un producto cristalizado (9.7 Kg).

15 Rendimiento: 66.12 %;

Pureza (por HPLC): 99.56 %;

IR (cm⁻¹): 3307, 3278, 2951, 1670.43, 1612, 1554.69, 1508.4, 1240.28, 1171.81, 1047.39, 953.84, 832.32;

1^H-NMR (δ ppm, DMSO): 1.53 - 1.61 (4H, m), 1.72 - 1.74 (2H, m), 1.87 - 1.99 (6H, m), 2.49 - 2.53 (2H, m), 2.64 - 2.68 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.24 - 4.29 (1H, m), 6.88 - 6.90 (2H, d, J = 8.96 Hz), 7.44 - 7.46 (2H, d, J = 8.96 Hz), 10.12 (1H, s); Masa (m/z): 323.3, 325.2 (M+H)⁺.

El licor madre obtenido, después de la recristalización y centrifugación el producto, se procesó para aislar la segunda cosecha.

25 Etapa (v): Preparación de N-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-ilo) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida

Se cargó acetonitrilo (141 L) en el GLR a 25-30 °C en atmósfera de nitrógeno, seguido por la adición del material obtenido anteriormente (9.4 Kg, 29.11 M). Después, se cargaron gránulos de K₂CO₃ anhidros (6.0 Kg, 43.41 M) en el reactor a 25-30 °C. Se agitó la masa de reacción en el reactor durante 10 minutos y se cargó morfolina (3.3 Kg, 37.88 M). Los contenidos del reactor se agitaron durante 15 minutos a 25-30 °C. La temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente a reflujo (80-82 °C) y se mantuvo a reflujo durante 4 horas mientras se monitoreaba el progreso de la reacción cada dos horas mediante HPLC.

35 Análisis de la muestra por HPLC después de 4 horas de reflujo: 89.61 % de producto y 8.83 % de material de partida (SM).

Se cargó morfolina (253 gramos) y K₂CO₃ (400 gramos) y se mantuvo aún más a reflujo. Análisis de la muestra a 7.5 horas: 92.8 % de producto y 5.63 % de SM. Así también se cargó morfolina (506 gramos), K₂CO₃ (810 gramos) y acetonitrilo (30 L) y se calentó la masa a reflujo durante otras cinco horas. Análisis de la muestra a 12.5 horas: 96.78 % de producto y 2.06 % de SM. De nuevo se cargó K₂CO₃ (820 gramos), morfolina (255 g) y acetonitrilo (40 L) y se mantuvo la masa a reflujo. Análisis de la muestra a 19.5 horas: 97.52 % de producto y 0.9 % de SM. La masa de reacción se enfrió a 30-35 °C y se filtraron los sólidos a través de un filtro nutsche a 30-35 °C. La torta sobre el nutsche se lavó con 15 L de acetonitrilo. Los licores madre (~ 210 L de filtrado) se devolvieron al reactor principal (GLR) y se mantuvieron bajo agitación a 30 - 35 °C, mientras se continuaba la purificación de la torta sólida (22.4 kg), que contenía el producto junto con las sales, en otro reactor.

Peso húmedo de la torta: 22.4 Kg (contenía ~ 23 % de producto).

50 Se cargaron 30 L de agua en otro reactor, seguido por la torta húmeda obtenida después de la filtración con nutsche (22.4 Kg). Se agitó la masa durante 30 minutos y se cargó EtOAc (47 L). La masa se agitó durante 15 minutos y se dejó sedimentar durante 15 minutos. La capa orgánica que contenía el producto se recogió en contenedores especializados. Se encontró que el pH de los licores madre acuosos era 10.05 en el medidor de pH.

55 2^{da} extracción: Se cargó la capa acuosa obtenida anteriormente en el reactor seguido por EtOAc (47 L). La masa se agitó 15 minutos y se dejó sedimentar durante 15 minutos y las capas se separaron. La capa orgánica que contenía el producto se recogió en contenedores especializados.

60 3^{ra} extracción: Se cargó la capa acuosa obtenida anteriormente en el reactor seguido por EtOAc (40 L). La masa se agitó 15 minutos y se dejó sedimentar durante 15 minutos y las capas se separaron. La capa orgánica que contenía el producto se recogió en contenedores especializados.

La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio (9.4 Kg) y la capa orgánica limpia se tomó para destilación a presión reducida (> 500 mm Hg) (>66 kPa) a 50-55 °C. La masa se enfrió a 25-30 °C. Se adicionaron 23.5 L de acetonitrilo y se agitó bien.

65

Parte de la masa de reacción (65 L de solución de acetonitrilo) del GLR se descargó y se cargó en la masa de reacción anterior a 25-30 °C y se agitó durante 30 minutos, de manera que se obtuvo una solución transparente. La masa se transfirió al reactor principal. Se proporcionó lavado a este reactor con 20 L de acetonitrilo fresco a 40-45 °C y se transfirió nuevamente al reactor principal y se agitó 15 minutos antes del muestreo.

5

Se tomó una muestra de la masa de reacción final, mezclada uniformemente, del GLR principal y se analizó. HPLC: 99.09 % de producto y 0.31 % de SM. Así también se cargó morfolina (510 gramos) y K₂CO₃ (825 gramos) y la masa se calentó a reflujo y se mantuvo aún más la masa a temperatura de reflujo durante 2 horas. Se analizó una muestra después de 2 horas de reflujo. El material de partida estaba ausente (pureza del producto: 99.24 %).

10

El reflujo continuó aún más durante otras 2 horas y después se enfrió la temperatura de la masa a 30-35 °C. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida (> 500 mm Hg) (>66 kPa), mientras se mantuvo la temperatura de la masa por debajo de 55 °C.

15

1^{ra} Extracción: Se cargó agua DM (23.5 L) en la masa residual a 25-30 °C. Se agitó la masa durante 15 minutos y se cargó acetato de etilo (80 L). Se obtuvo una solución transparente. Se agitó la masa durante 15 minutos y se dejó sedimentar la masa durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica de producto se recogió en contenedores especializados.

20

2^{da} Extracción: La capa acuosa obtenida como se indicó anteriormente (se encontró que el pH era 9.9 en un medidor) se cargó en el reactor seguido por acetato de etilo (40 L). Se agitó la masa durante 15 minutos y se dejó sedimentar la masa durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica de producto se recogió en contenedores especializados.

25

3^{ra} Extracción: La capa acuosa obtenida como se indicó anteriormente se cargó de nuevo en el reactor seguido por acetato de etilo (40 L). Se agitó la masa durante 15 minutos y se dejó sedimentar la masa durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica de producto se recogió en contenedores especializados.

30

Lavado de salmuera: La capa orgánica combinada se tomó en el reactor y se cargó ~ 35 L de solución de salmuera (preparada mediante disolución de 9.4 Kg de cloruro de sodio en 28.2 L de agua DM). La masa se agitó durante 15 minutos y se dejó sedimentar durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se recogió en contenedores especializados.

35

La capa orgánica de producto se secó sobre sulfato de sodio anhidro (18.8 Kg). El volumen total de la capa orgánica fue 185 L. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida (> 500 mm Hg) (>66 kPa) mientras se mantuvo la temperatura de la masa por debajo de 55 °C. La masa sólida (material de la Etapa-5) se separó en el reactor.

Rendimiento: Cuantitativo;

Pureza: 99.51 %;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.65 - 2.04 (12H, m), 2.61 - 2.63 (6H, m), 2.69 - 2.77 (1H, m), 3.12 (2H, s), 3.76 - 3.78 (4H, m), 4.26 - 4.27 (1H, m), 6.87 - 6.89 (2H, d, J = 8.82 Hz), 7.43 - 7.45 (2H, d, J = 8.80 Hz), 8.91 (1H, s);

40

Masa (m/z): 374.4 (M+H)⁺.

Etapa (vi): Preparación de diclorhidrato de N-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida

45

Se cargó alcohol isopropílico (75 L) en el reactor que contenía el producto de la etapa (v). La temperatura de la masa de reacción se elevó a 50-55 °C y se agitó durante 30 minutos para obtener una solución transparente. La masa se enfrió a 25 °C antes de comenzar la adición de clorhidrato isopropanólico (HCl isopropanólico).

50

El HCl isopropanólico (16.2 L, 16.1 % p/v) se diluyó con isopropanol (8 L) y se cargó en un tanque de retención. El HCl isopropanólico en el tanque de retención se transfirió lentamente al reactor en 90 minutos, mientras se mantuvo la temperatura de la masa ~ 22 - 28 °C (mientras se dan sacudidas de vez en cuando con salmuera en la camisa del reactor). La masa resultante se agitó adicionalmente bajo mantenimiento a 25-30 °C durante 6 horas. La masa se centrifugó; la torta de la centrifuga se lavó con isopropanol fresco, 16 L (para lavado en suspensión) + 5.5 L (para lavado por aspersión) y se secó por centrifugación para obtener 20.26 kg de producto húmedo. Pureza: 99.37 %. El material se descargó en bandejas y se secó en un VTD a 50 - 60 °C durante 16 horas.

55

Peso final: 12.62 Kg;

Rendimiento: 97 %;

¹H-NMR (δ ppm, DMSO): 1.65 - 2.0 (4H, m), 2.13 - 2.19 (4H, m), 2.33 - 2.48 (2H, m), 2.8 - 3.42 (6H, m), 3.67 - 3.92 (6H, m), 4.16 (2H, s), 4.49 - 4.70 (2H, m), 6.97 - 7.03 (2H, m), 7.51 - 7.54 (2H, m), 10.54 (1H, bs), 10.73 (1H, bs), 11.01 (1H, bs);

60

Masa (m/z): 374.4 (M+H)⁺.

Etapa (vii): Recristalización de diclorhidrato de N-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida

65

La reacción se realizó en un reactor GLR bajo una manta de nitrógeno. El metanol (24.8 L) se cargó en un GLR seguido por la adición del material técnico obtenido anteriormente (6.2 Kg, 13.89 M) a 25-30 °C. La masa se agitó durante 30

minutos para obtener una solución transparente. Se filtró la masa a través del filtro nutsche y se lavó el filtro nutsche con metanol (6.2 L). El filtrado y el lavado se cargaron en un GLR limpio a 25-30 °C.

5 Los contenidos del reactor se calentaron a 62-63 °C, donde comenzó un suave reflujo de metanol. La adición de isopropanol (31 L) a través del tanque de adición comenzó a esta temperatura de ~ 62 °C. La adición de isopropanol se completó en una hora, mientras se mantuvo la temperatura de la masa a 62-63 °C. La masa se dejó enfriar por sí sola a temperatura ambiente mediante aplicación de aire en la camisa. Los sólidos se separaron en el reactor a 48 °C en 3 horas. La masa se dejó enfriar a ~ 35 °C por sí sola. La masa se enfrió adicionalmente a ~ 15 - 20 °C en 2 horas (mientras se proporcionaron sacudidas con salmuera en la camisa del reactor) y la temperatura se mantuvo a ~ 15 - 20 °C durante 15 minutos.

15 La masa se centrifugó. La torta húmeda en el filtro se lavó con isopropanol (lavado en suspensión) mediante el uso de 9 L de isopropanol a 25-30 °C. La masa se secó por centrifugación en la centrífuga durante 1 hora, se descargó (peso húmedo: 5.0 Kg) se tomó en el secador en bandeja a vacío y se secó a 50-60 °C durante 12 horas.

Peso del producto: 4.20 Kg;

Rendimiento: 67.7 %;

Pureza por HPLC (gradiente): 99.71 %;

Cualquier otra impureza: < 0.1 %;

Contenido de sal (diHCl): 16.16 %;

20 Intervalo de fusión: 247.0 - 249.5 °C;

DSC (2 °C / min, comienzo): 246.41 °C

TGA (5 °C / min): 0.45 %

Ensayo químico (% p/p): 101.53 %;

IR (cm⁻¹): 3280, 3085, 2935, 2498, 1689, 1604, 1552, 1505, 1235, 1120 y 830.

25 ¹H-NMR (δ ppm, DMSO): 1.62 - 2.0 (4H, m), 2.12 - 2.16 (4H, m), 2.37 - 2.42 (2H, m), 2.78 - 2.91 (2H, m), 3.16 - 3.60 (6H, m), 3.66 - 3.91 (5H, m), 4.17 (2H, s), 4.47 - 4.70 (1H, m), 6.96 - 7.03 (2H, m), 7.52 - 7.56 (2H, m), 10.69 (1H, bs), 10.86 - 10.89 (1H, bd), 11.36 - 11.37 (1H, bd);

Masa (m/z): 374.4 (M+H)⁺.

30 ¹³C-NMR (DMSO, δ ppm): 13.48, 13.61, 24.94, 25.10, 25.98, 27.89, 43.85, 47.06, 52.00, 57.08, 58.16, 63.38, 67.29, 71.20, 116.33, 117.07, 121.36, 132.02, 132.24, 153.03, 153.37, 162.43.

Ventajas de la invención

35 1. El proceso actual es un proceso simple de siete etapas y utiliza materiales de partida disponibles comercialmente, lo que hace que el proceso sea económica e industrialmente viable.

2. El proceso actual carece de purificaciones en columna de gel de sílice, que de cualquier otra manera lo hacen inadecuado para la síntesis a gran escala.

3. En la Etapa (ii), el proceso actual reemplaza la dimetilformamida, disolvente de alto punto de ebullición, con el disolvente THF de bajo punto de ebullición y altamente soluble en agua.

40 4. El proceso actual evita el uso de reactivos altamente pirofóricos e inflamables como Pd/C y gas de hidrógeno y en su lugar usa reactivos altamente económicos y amigables con el medio ambiente como el hierro y el cloruro de amonio para la reducción en la Etapa (iii).

45 5. En la Etapa (iv), el proceso actual reemplaza ventajosamente el disolvente de hidrocarburo halogenado, diclorometano, con tetrahidrofurano. Además en esta etapa, el reactivo carbonato de potasio sustituye a la trietilamina como un depurador de ácidos, lo que evita así un reactivo orgánico volátil y costoso.

6. En la Etapa (vi), el proceso reemplaza el disolvente altamente inflamable, el éter dietílico con isopropanol, lo que hace así que el procedimiento sea comercialmente viable.

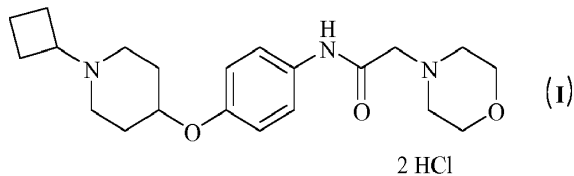
7. El producto final, diclorhidrato de N-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida obtenido en el proceso actual es > 99.7 % de pureza por HPLC.

50 8. En su conjunto, el proceso actual evitó el uso de reactivos y disolventes pirofóricos, inflamables y peligrosos, y además el proceso evitó los laboriosos procedimientos de purificación cromatográfica, lo que lo hace así un proceso seguro, simple y económicamente viable para la producción a gran escala.

Reivindicaciones

1. Un proceso para la producción de diclorhidrato de N-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2- (morfolin-4-il) acetamida de fórmula (I), que comprende:

5



10

Etapa (i): reaccionar 4-hidroxi piperidina de fórmula (1) con ciclobutanona de fórmula (2)

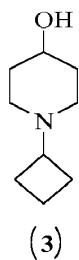
15



20

en presencia de triacetoxi borohidruro de sodio en un disolvente adecuado a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 30 °C durante un período de 12 horas a 14 horas para obtener 1-ciclobutilpiperidin-4-ol de fórmula (3);

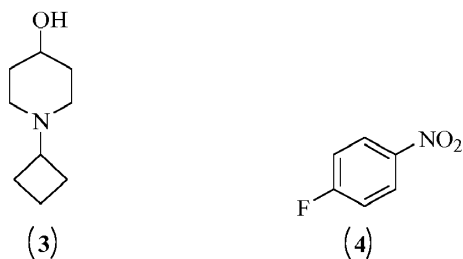
25



30

Etapa (ii): reaccionar 1-ciclobutilpiperidin-4-ol de fórmula (3) con 4-fluoro-1-nitrobenceno de fórmula (4)

35

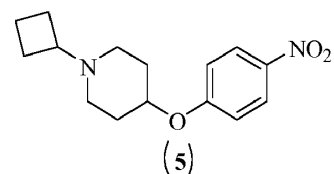


40

45

en un disolvente y base adecuados a una temperatura en el intervalo de 30 °C a 45 °C durante un período de 5 horas a 6 horas para obtener 4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-1-nitrobenceno de fórmula (5) y purificar mediante el uso de solución acuosa de ácido acético al 10 % a 25 °C a 30 °C para obtener 4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-1-nitrobenceno de fórmula (5);

50



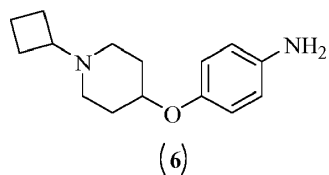
55

Etapa (iii): reducir 4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-1-nitrobenceno de fórmula (5) mediante el uso de cloruro de amonio y polvo de hierro, en agua y alcohol etílico a una temperatura en el intervalo de 70 °C a 85 °C durante un período de 3 horas a 5 horas para obtener 4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi) anilina de fórmula (6);

60

65

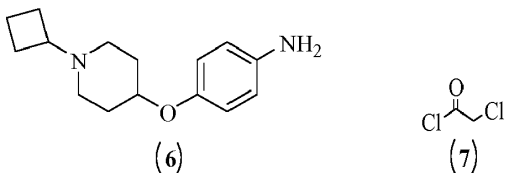
5



10

Etapa (iv): reaccionar 4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi) anilina de fórmula (6) con cloruro de cloroacetilo de fórmula (7)

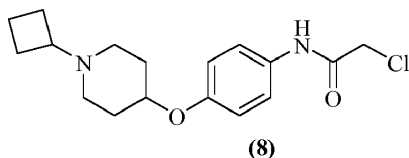
15



20

en tetrahidrofurano y carbonato de potasio a una temperatura en el intervalo de -10 °C a 0 °C durante un período de 4.5 horas a 5.5 horas para obtener 2-cloro-N-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)fenil] acetamida de fórmula (8) y recristalizar el compuesto de fórmula (8) mediante el uso de isopropanol y metanol bajo reflujo durante un período de 0.5 a 1 hora;

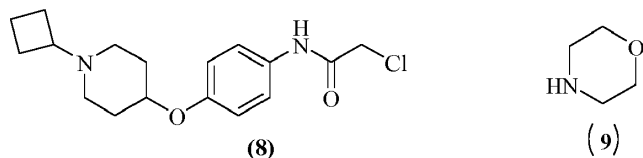
25



30

Etapa (v): reaccionar 2-cloro-N-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi)fenil]acetamida de fórmula (8) con morfolina de fórmula (9)

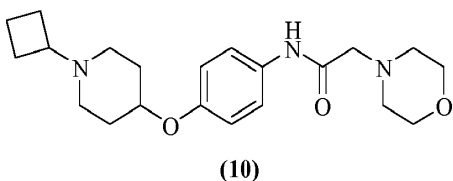
35



40

en acetonitrilo y carbonato de potasio a una temperatura en el intervalo de 75 °C a 85 °C durante un período de 20 horas a 30 horas para obtener N-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida de fórmula (10);

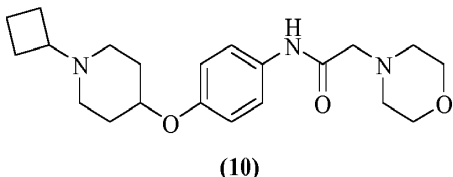
45



50

Etapa (vi): reaccionar N-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida de fórmula (10) en presencia de clorhidrato de isopropanólico e isopropanol

55

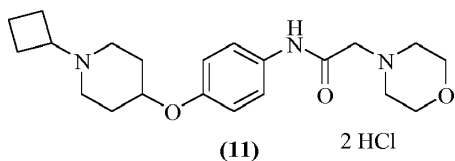


60

a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 30 °C durante un período de 7 horas a 8.5 horas para obtener N-[4-(1-Ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida de fórmula (11);

65

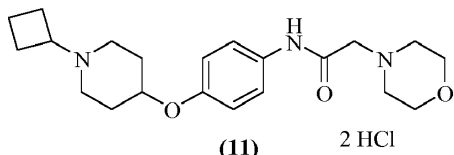
5



10

Etapa (vii): recristalizar el diclorhidrato de N-[4-(1-Ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida de fórmula (11)

15



20

en presencia de isopropanol y metanol a una temperatura en el intervalo de 58 °C a 63 °C durante un período de 4 horas a 5 horas para obtener diclorhidrato de N-[4-(1- ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida de fórmula (I).

2. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la temperatura usada en la Etapa (i) es 25 °C a 30 °C.
- 25 3. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la duración de la reacción en la Etapa (i) es 13 horas a 13.5 horas.
4. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la temperatura usada en la Etapa (ii) es 35 °C a 40 °C.
- 30 5. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la duración de la reacción en la Etapa (ii) es 5.5 horas a 6 horas.
- 35 6. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la temperatura usada en la Etapa (iii) es 75 °C a 80 °C.
7. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la duración de la reacción en la Etapa (iii) es 4 horas.
- 40 8. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la temperatura usada en la Etapa (iv) es -10 °C a -5 °C.
9. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la duración de la reacción en la Etapa (iv) es 5 horas.
- 45 10. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la temperatura usada en la Etapa (v) es 80 °C a 82 °C.
- 50 11. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la duración de la reacción en la Etapa (v) es 24 horas a 26 horas.
12. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la temperatura usada en la Etapa (vi) es 25 °C a 30 °C.
- 55 13. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la duración de la reacción en la Etapa (vi) es 7.5 horas a 8 horas.
14. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la temperatura usada en la Etapa (vii) es 62 °C a 63 °C.
- 60 15. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la duración de la reacción en la Etapa (vii) es 4.5 horas.
- 65 16. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la pureza del diclorhidrato de N-[4-(1- ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida de fórmula (I) es > 99.7 %.