



**Assinado
Digitalmente**

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0413081-2

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0413081-2

(22) Data do Depósito: 27/07/2004

(43) Data da Publicação do Pedido: 03/02/2005

(51) Classificação Internacional: C07D 417/12; A61K 31/496; A61P 25/28

(30) Prioridade Unionista: JP 2003-281860 de 29/07/2003

(54) Título: PROCESSO PARA PRODUZIR O CLORIDRATO DO COMPOSTO IMIDA

(73) Titular: SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.. Endereço: 6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka 541-8524, JAPÃO(JP)

(72) Inventor: YUZO KAKIYA; MAYUMI ODA

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 20/03/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 20/03/2018

Assinado digitalmente por:
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patente

15 de Novembro

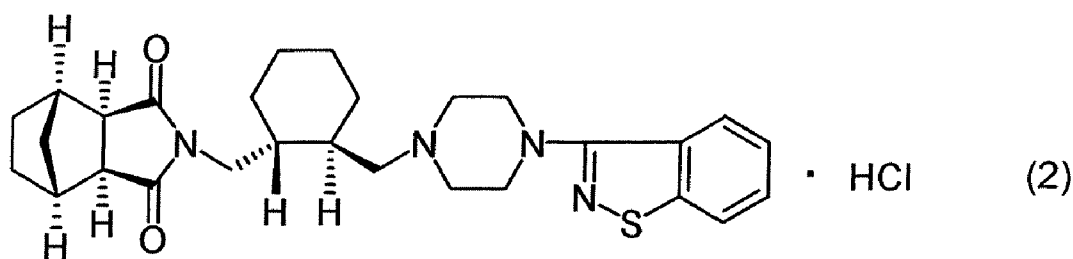
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

de 1889

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA PRODUZIR O CLORIDRATO DO COMPOSTO IMIDA"**.

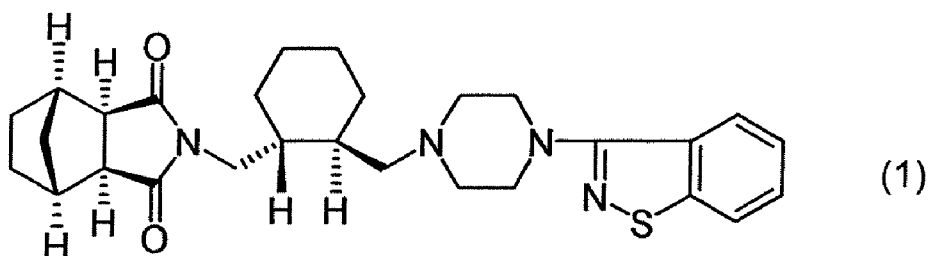
Campo Técnico

A presente invenção refere-se a um processo para produzir um
5 composto imida da fórmula (2) ou um enantiômero do mesmo, que é útil como substância psicotrópica.



Antecedentes da Técnica

Foi relatado que o cloridrato do composto imida da fórmula (2)
acima pode ser produzido pelo tratamento de um composto imida na forma
10 livre da fórmula (1):



com uma solução de 2-propanol de cloreto de hidrogênio em acetona, e cristalização do produto resultante. No entanto, o dito processo não é suficiente para um processo industrial do aspecto da disponibilidade e da manipulação dos reagentes a serem usados (cf., JP-A-5-17440).

15 Descrição da Invenção

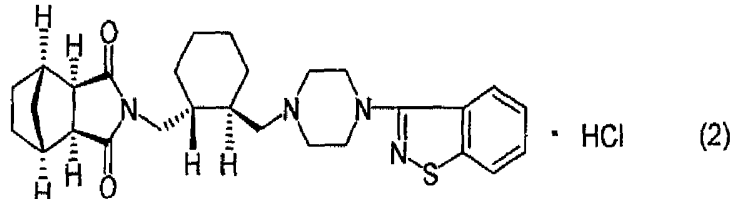
Constitui um objetivo da presente invenção fornecer um processo industrial excelente para produzir o cloridrato do composto imida acima.

Os presentes inventores pesquisaram intensivamente para resolver os problemas acima mencionados, e descobriram que o cloridrato
20 do composto imida da fórmula (2) acima pode ser obtido com alta qualidade e alto rendimento em condições reacionais moderadas e simples tratando o composto da fórmula (1) acima com uma solução aquosa de ácido clorídrico

em um solvente hidrofílico, e cristalizando o produto resultante, e desenvolveram a presente invenção.

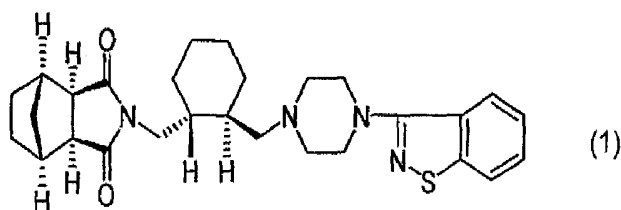
A saber, a presente invenção refere-se a:

- [1] Processo para produzir um cloridrato do composto imida da fórmula (2):



ou um enantiômero do mesmo,

que compreende tratar um composto da fórmula (1):



ou um enantiômero do mesmo com uma solução aquosa de ácido clorídrico em um solvente hidrofílico, e cristalizar o produto resultante.

- [2] Processo para produzir um cloridrato do composto imida de acordo com o item [1] acima, onde o solvente hidrofílico é um solvente do tipo cetona.

[3] Processo para produzir um cloridrato do composto imida de acordo com o item [1] acima, onde o solvente hidrofílico é acetona.

- [4] Processo para produzir um cloridrato do composto imida de acordo com qualquer dos itens [1], [2] e [3] acima, onde a solução aquosa de ácido clorídrico é uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1,8 - 14,4%.

- [5] Processo para produzir um cloridrato do composto imida de acordo com qualquer dos itens [1], [2] e [3] acima, onde a solução aquosa de ácido clorídrico é uma solução aquosa de ácido clorídrico a 3,0 - 5,0%.

O cloridrato do composto imida da fórmula (2) acima ou um enantiômero do mesmo (doravante, às vezes simplesmente chamado cloridrato do composto imida da fórmula (2) ou cloridrato do composto imida (2)) pode ser produzido por tratamento de uma solução do composto da fórmula

(1) acima ou um enantiômero do mesmo (doravante, às vezes simplesmente chamado composto da fórmula (1) ou composto (1)) em um solvente hidrofílico com uma solução aquosa de ácido clorídrico, e cristalização do produto resultante. O composto da fórmula (1) pode ser produzido de acordo com o
5 método descrito no documento JP-A-5-17440.

O solvente hidrofílico inclui, por exemplo, solventes do tipo cetona, solventes do tipo éter e solventes do tipo álcool, e os preferidos são os solventes do tipo cetona.

O solvente do tipo cetona inclui, por exemplo dialquil cetonas
10 com não mais de 6 átomos de carbono tais como acetona, metil etil cetona, 4-metil-2-pentanona etc. As preferidas são acetona, metil etil cetona e a mais preferida é a acetona.

O solvente do tipo éter inclui, por exemplo, éteres cíclicos com não mais de 6 átomos de carbono tais como tetrahidrofurano, dioxano etc., e
15 éteres dialquílicos acíclicos com não mais de 6 átomos de carbono tais como éter dimetílico, éter dietílico etc. O preferido é o tetrahidrofurano.

O solvente do tipo álcool inclui, por exemplo, álcoois com não mais de 6 átomos de carbono tais como 2-propanol, etanol, metanol, etileno glicol etc., e o preferido é 2-propanol.

20 O solvente hidrofílico é geralmente usado em uma quantidade de 3 a 100 vezes (em peso) da quantidade do composto (1), de preferência em uma quantidade de 5 a 30 vezes (em peso) da quantidade do composto (1), e mais preferivelmente em uma quantidade de 7 a 15 vezes (em peso) da quantidade do composto (1).

25 A temperatura para dissolver o composto (1) em um solvente hidrofílico geralmente está na faixa de 0°C à temperatura de refluxo, de preferência na faixa de 25°C à temperatura de refluxo. Para os solventes diferentes dos solventes do tipo éter, a temperatura varia mais preferivelmente na faixa de 45°C à temperatura de refluxo.

30 A concentração de cloreto de hidrogênio na solução aquosa de ácido clorídrico não é necessariamente específico. Por exemplo, uma solução aquosa de ácido clorídrico em uma concentração de 0,3 - 36% pode ser

exemplificada. A concentração de cloreto de hidrogênio na solução aquosa de ácido clorídrico é de preferência uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1,8 - 14,4%, mais preferivelmente uma solução aquosa de ácido clorídrico a cerca de 3,0 - 5,0%, do ponto de vista (i) da quantidade do solvente hidro-
5 filico contido nos cristais do cloridrato do composto imida, (ii) da quantidade das impurezas contidas nos cristais do cloridrato do composto imida, e (iii) do rendimento (vide Tabela 1).

O equivalente do ácido clorídrico a ser usado geralmente varia na faixa de 0,9 a 3 equivalentes, de preferência na faixa de 1,0 a 2,0 equivalentes, mais preferivelmente na faixa de 1,0 a 1,3 equivalente, para um e-
10 quivalente do composto (1).

A temperatura para tratar o composto (1) com uma solução aquosa de ácido clorídrico em um solvente hidrofílico e cristalizar o produto resultante não é necessariamente específica, e esses processos podem ser
15 realizados com resfriamento ou aquecimento. A temperatura de reação geralmente varia na faixa de 0°C à temperatura de refluxo, de preferência na faixa de 25°C à temperatura de refluxo, e mais preferivelmente na faixa de 50°C à temperatura de refluxo.

O método para misturar uma solução do composto (1) em um
20 solvente hidrofílico e uma solução aquosa de ácido clorídrico não é necessariamente específico. Por exemplo, um método de adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico a uma solução do composto (1) em um solvente hidrofílico, um método de adição de uma solução do composto (1) em um solvente hidrofílico a uma solução aquosa de ácido clorídrico, um método de
25 adição simultânea de uma solução do composto (1) em um solvente hidrofílico e uma solução aquosa de ácido clorídrico a um recipiente de reação, um método de adição de uma mistura de uma solução aquosa de ácido clorídrico e um solvente hidrofílico a uma solução do composto (1) em um solvente hidrofílico, um método de adição de uma solução do composto (1) em um
30 solvente hidrofílico a uma mistura de uma solução aquosa de ácido clorídrico e um solvente hidrofílico, etc. são exemplificados.

O tempo necessário para misturar uma solução do composto (1)

em um solvente hidrofílico e uma solução aquosa de ácido clorídrico não é necessariamente específico. Por exemplo, um método de mistura de ambas as soluções de uma só vez, um método de mistura por adição de uma delas à outra levando um período de tempo mais longo, são exemplificados. Emprega-se
5 um método de mistura por adição de uma delas à outra levando um período de tempo mais longo. Neste caso, o tempo necessário está, por exemplo, na faixa de um minuto a 6 horas, de preferência na faixa de 3 minutos a 3 horas.

Os cristais do cloridrato do composto imida precipitado por tratamento com ácido clorídrico são separados por um método convencional,
10 por exemplo, por filtração, para dar o cloridrato do composto imida da fórmula (2) acima. A temperatura da pasta fluida reacional antes da filtração não é necessariamente específica, e a filtração geralmente é realizada depois de a pasta fluida reacional ser suficientemente cristalizada por resfriamento ou aquecimento. A temperatura para manter a pasta fluida reacional geralmente
15 está na faixa de -20°C a 60°C, de preferência na faixa de -10°C a 25°C, mais preferivelmente na faixa de 0 a 10°C.

O cloridrato do composto imida (2) separado dessa maneira pode ser obtido na forma livre de solvente por secagem. O método de secagem não é necessariamente específico, por exemplo, secagem à pressão
20 reduzida, secagem à pressão atmosférica, secagem com aeração de gás inerte tal como nitrogênio ou fluxo de ar. A temperatura de secagem não é necessariamente específica, e a secagem é efetuada com resfriamento ou aquecimento, de preferência a uma temperatura de 0 a 50°C.

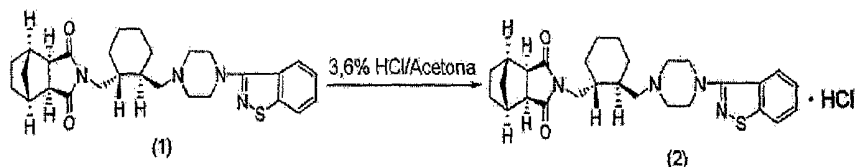
O cloridrato do composto imida representado pela fórmula (2)
25 acima é conhecido como sendo útil como um agente para o tratamento de esquizofrenia etc. (cf., JP-A-5-17440).

Usando uma solução aquosa de ácido clorídrico, que é facilmente obtida e excelente em termos de segurança de praticabilidade, sem a necessidade de ser produzida de um gás de ácido clorídrico e um solvente por mistura
30 dos mesmos como sistema ácido clorídrico/solvente, torna-se possível a produção industrialmente vantajosa do cloridrato do composto imida.

A presente invenção está ilustrada em maiores detalhes pelos

exemplos, mas a presente invenção não deve ser interpretada como limitada aos mesmos.

Exemplo 1



(1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-yl)-1-

- 5 piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida (8,25 g) foi dissolvida em acetona (102 g) com aquecimento ao refluxo para dar uma solução da mesma em acetona. A esta solução adicionou-se em gotas uma solução aquosa de ácido clorídrico a 3,6% (18,5 g, 1,1 equivalente) por um período de cerca de 15 minutos enquanto a solução foi mantida a cerca de 55°C. Depois de
- 10 completada a adição, a mistura reacional foi agitada a cerca de 60°C por uma hora. A mistura reacional foi resfriada para 0°C, e agitada à mesma temperatura por uma hora. A mistura foi filtrada e o sólido resultante foi seco à temperatura ambiente à pressão reduzida para dar cloridrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-
- [4-(1,2-benzisotiazol-3-yl)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-
- 15 biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida (7,5 g, rendimento: 85%).

Exemplo 2

- (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-yl)-1-pipera-
- ziniilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida (8,25 g) foi dissolvida em acetona (102 g) com aquecimento ao refluxo para dar uma
- 20 solução da mesma em acetona. A esta solução adicionou-se em gotas uma solução aquosa de ácido clorídrico a 3,6% (18,5 g, 1,1 equivalente) a cerca de 55°C por um período de cerca de 15 minutos. Em seguida, a mistura foi agitada a cerca de 60°C por uma hora. A mistura reacional foi resfriada para 0°C, e agitada à mesma temperatura por uma hora. A mistura foi filtrada e o
- 25 sólido resultante foi seco à temperatura ambiente à pressão reduzida para dar cloridrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-yl)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida (7,5 g, rendimento: 85%).

Exemplo 3

No procedimento do Exemplo 2, uma solução aquosa de ácido clorídrico a 3,6% (1,1 equivalente) foi adicionada em gotas por um período de uma hora. O cloridrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 2 exceto pelo tempo de adição.

Exemplo 4

(1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida (3,5 g) foi dissolvida em acetona (43 g) com aquecimento ao refluxo para dar uma solução em acetona. A esta solução adicionou-se em gotas uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1,8% (1,1 equivalente) a cerca de 55°C por um período de cerca de 5 minutos. Em seguida, a mistura foi agitada a cerca de 60°C por uma hora. A mistura reacional foi resfriada para 0°C, e agitada à mesma temperatura por uma hora. A mistura foi filtrada e o sólido resultante foi seco à temperatura ambiente à pressão reduzida para dar cloridrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida.

Exemplo 5

O cloridrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 4, com a diferença de que uma solução aquosa de ácido clorídrico a 3,0% (1,1 equivalente) foi usada no lugar da solução aquosa de ácido clorídrico a 1,8% (1,1 equivalente) no Exemplo 4.

Exemplo 6

O cloridrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 4, com a diferença de que uma solução aquosa de ácido clorídrico a 3,6% (1,1 equivalente) foi usada no lugar da solução aquosa de ácido clorídrico a 1,8% (1,1 equivalente) no Exemplo 4.

Exemplo 7

O cloridrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 4, com a diferença de que uma solução aquosa de ácido clorídrico a 4,2% (1,1 equivalente) foi usada no lugar da solução aquosa de ácido clorídrico a 1,8% (1,1 equivalente) no Exemplo 4.

Exemplo 8

O cloridrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 4, com a diferença de que uma solução aquosa de ácido clorídrico a 5,0% (1,1 equivalente) foi usada no lugar da solução aquosa de ácido clorídrico a 1,8% (1,1 equivalente) no Exemplo 4.

Exemplo 9

O cloridrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 1, com a diferença de que uma solução aquosa de ácido clorídrico a 5,0% (1,1 equivalente) foi usada no lugar da solução aquosa de ácido clorídrico a 3,6% (1,1 equivalente) no Exemplo 1.

Exemplo 10

Uma solução aquosa de ácido clorídrico a 5,0% (1,1 equivalente) foi adicionada em gotas por um período de uma hora no lugar da solução aquosa de ácido clorídrico a 3,6% (1,1 equivalente) no Exemplo 2. O cloridrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 2, exceto pelo tempo de adição e pela concentração da solução aquosa de ácido clorídrico.

Exemplo 11

O cloridrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 4, exceto que uma

solução aquosa de ácido clorídrico a 7,2% (1,1 equivalente) foi usada no lugar da solução aquosa de ácido clorídrico a 1,8% (1,1 equivalente) no Exemplo 4.

Exemplo 12

- 5 O cloridrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 4, exceto que uma solução aquosa de ácido clorídrico a 14,4% (1,1 equivalente) foi usada no lugar da solução aquosa de ácido clorídrico a 1,8% (1,1 equivalente) no
- 10 Exemplo 4.

Exemplo 13

- O cloridrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 4, exceto que uma
- 15 solução aquosa de ácido clorídrico a 36% (1,1 equivalente) foi usada no lugar da solução aquosa de ácido clorídrico a 1,8% (1,1 equivalente) no Exemplo 4.

Exemplo 14

- No procedimento do Exemplo 1, uma solução de (1R,2S,3R,4S)-
- 20 N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida (8,25 g) em acetona foi adicionada em gotas a uma solução aquosa de ácido clorídrico a 3,6% (18,5 g, 1,1 equivalente) por um período de uma hora. O cloridrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-
- 25 biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 1 exceto pelo método de adição.

- O cloridrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida obtido nos Exemplos 1 - 14 foi analisado
- 30 e os resultados estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1

Ex. Nº	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Concentração da solução aquosa de HCl (% em peso)	3,6%	3,6%	3,6%	1,8%	3,0%	3,6%	4,2%	5,0%	5,0%	5,0%	7,2%	14,4%	36%	3,6%
Rendimento	85%	85%	85%	65%	84%	85%	89%	90%	90%	90%	96%	97%	97%	85%
Acetona nos cristais (% em peso)	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,5%	0,5%	1,0%	0,1%
Quantidade de impurezas nos cristais	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,2%	0,1%

As quantidades de acetona nos cristais foram determinadas por cromatografia gasosa usando uma coluna capilar e um detector de FID, e as quantidades de impurezas foram determinadas por cromatografia líquida usando uma coluna ODS de fase invertida um detector de UV.

5 Exemplo 15

(1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida (1,5 g) foi dissolvida em tetrahidrofurano (5,5 g) com aquecimento ao refluxo para dar uma solução de tetrahidrofurano. A esta solução adicionou-se um ácido clorídrico a 3,6% (6,18 g) ao refluxo, e a mistura reacional foi resfriada para 20°C, filtrada, e o sólido resultante foi seco à pressão reduzida para dar o cloridrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida (1,34 g, rendimento: 83%).

15 Exemplo 16

(1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida (2,0 g) foi dissolvida em metil etil cetona (22 g) com aquecimento a cerca de 60°C para dar uma solução em metil etil cetona. A esta solução adicionou-se um ácido clorídrico a 3,6% (4,52 g) a cerca de 60°C, e a mistura reacional foi resfriada para 0°C. A mistura reacional foi filtrada, e o sólido resultante foi seco à pressão reduzida à temperatura ambiente para dar o cloridrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida (0,84 g, rendimento: 39%).

25 Exemplo 17

(1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida (2,0 g) foi dissolvida em 2-propanol (200 g) com aquecimento a cerca de 80°C para dar uma solução em 2-propanol. A esta solução adicionou-se um ácido clorídrico a 14,4% (1,54 g) a cerca de 80°C, e a mistura reacional foi resfriada para 0°C. A mistura reacional foi filtrada, e o sólido resultante foi seco à

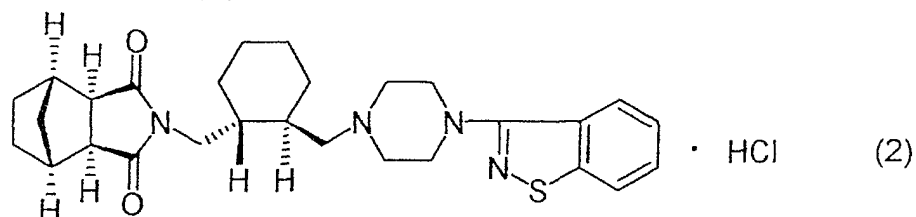
pressão reduzida à temperatura ambiente para dar o cloridrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboxiimida (2,05 g, rendimento: 95%).

5 Aplicabilidade Industrial

De acordo com a presente invenção, fica possível oferecer um processo industrialmente vantajoso para produzir o cloridrato de composto imida da fórmula (2) acima.

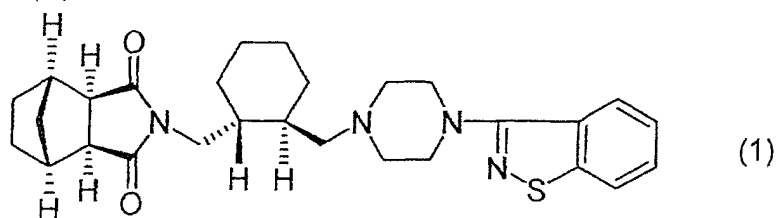
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para produzir um cloridrato do composto imida da fórmula (2):



ou um enantiômero do mesmo,

5 caracterizado pelo fato de que compreende tratar um composto da fórmula (1):



ou um enantiômero do mesmo com uma solução aquosa de ácido clorídrico de 1,8 - 5,0% em acetona, cristalizar o cloridrato do composto imida (2) formado ou um enantiômero do mesmo e iso-
10 lar o cloridrato do composto imida (2) cristalizado ou um enantiômero do mesmo.

2. Processo para produzir o cloridrato do composto imida de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a solução aquosa de ácido clorídrico é uma solução a-
15 quosa de ácido clorídrico de 3,0 - 5,0%.