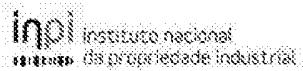

(11) Número de Publicação: **PT 2358690 E**



(51) Classificação Internacional:
C07D 295/135 (2016.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2009.12.17**

(30) Prioridade(s): **2008.12.17 HU 0800763**

(43) Data de publicação do pedido: **2011.08.24**

(45) Data e BPI da concessão: **2016.03.30**
108/2016

(73) Titular(es):

RICHTER GEDEON NYRT.
GYÖMRÖI ÚT 19-21 1103 BUDAPEST HU

(72) Inventor(es):

JÁNOS GALAMBOS HU
ISTVÁN VAGO HU
KATALIN NOGRADI HU
ÉVA ÁGAIÉ CSONGOR HU
LÁSZL CZIBULA HU

(74) Mandatário:

MARIA TERESA DELGADO
AVENIDA DA LIBERDADE, Nº 69, 3º D 1250-140 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **SAL PIPERAZINA E UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO MESMO**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE AO NOVO MONOHIDRATO DE DICLORIDRATO DE TRANS-N-[4-{2-[4-(2,3-DICLOROFENIL)-PIPERAZINA-1-IL]-ETIL}-CICLOHEXILAMINA E A UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE MONOHIDRATO DE DICLORIDRATO DE TRANS-N-[4-{2-[4-(2,3-DICLOROFENIL)-PIPERAZINA-1-IL]-ETIL}-CICLOHEXILAMINA, COMPREENDENDO O DITO PROCESSO AS ETAPAS A) REAGIR ÉSTER DE ÁCIDO TRANS-2-[1-[4-(N-TERT-BUTOXICARBONIL)AMINO]-CICLO-HEXIL]-ACÉTICO COM BOROHIDRETO DE SÓDIO E TRICLORETO DE ALUMÍNIO PARA ORIGINAR TRANS-2-[1-[4-(N-TERT-BUTOXICARBONIL)-AMINO]-CICLO-HEXIL]-ETANOL; B) REAGIR TRANS-2-[1-[4-(N-TERT-BUTOXICARBONIL)-AMINO]-CICLO-HEXIL]-ETANOL OBTIDO COM CLORETO DE ÁCIDO METANOSSULFÓNICO NA PRESENÇA DE UM AGENTE DE LIGAÇÃO A UM ÁCIDO PARA ORIGINAR METANOSSULFONATO DE TRANS-2-[1-[4-(N-TERT-BUTOXICARBONIL)-AMINO]-CICLO-HEXIL]-ETIL; C) REAGIR METANOSSULFONATO DE TRANS-2-[1-[4-(N-TERT-BUTOXICARBONIL)-AMINO]-CICLO-HEXIL]-ETIL OBTIDO COM 2,3-DICLOROFENIL-PIPERAZINA NA PRESENÇA DE UM AGENTE DE LIGAÇÃO A UM ÁCIDO PARA ORIGINAR TERT-BUTILÉSTER DE ÁCIDO TRANS-2-[L-[4-(N-TERT-BUTOXICARBONIL)-AMINO]-CICLO-HEXIL]-CARBÂMICO; D) AQUECER TERT-BUTILÉSTER DE ÁCIDO TRANS-2-[L-[4-(N-TERT-BUTOXICARBONIL)-AMINO]-CICLO-HEXIL]-CARBÂMI CO OBTIDO A UMA TEMPERATURA ENTRE 40-100 °C NUMA MISTURA DE ÁCIDO CLORÍDRICO AQUOSO/METANOL PARA ORIGINAR MONOHIDRATO DE DICLORIDRATO DE TRANS-N-[4-{2-[4-(2,3-DICLOROFENIL)-PIPERAZINA-1-IL]-ETIL}-CICLOHEXILAMINA.

RESUMO**"SAL PIPERAZINA E UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO MESMO"**

A invenção refere-se ao novo monohidrato de dicloridrato de trans-N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-ciclohexilamina e a um processo para a preparação de monohidrato de dicloridrato de trans-N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-ciclohexilamina, compreendendo o dito processo as etapas a) reagir éster de ácido trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)amino]-ciclo-hexil}-acético com borohidreto de sódio e tricloreto de alumínio para originar trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-etanol; b) reagir trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]ciclo-hexil}-etanol obtido com cloreto de ácido metanossulfónico na presença de um agente de ligação a um ácido para originar metanossulfonato de trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-etil; c) reagir metanossulfonato de trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-etil obtido com 2,3-diclorofenil-piperazina na presença de um agente de ligação a um ácido para originar tert-butiléster de ácido trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-carbâmico; d) aquecer tert-butiléster de ácido trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-carbâmico obtido a uma temperatura entre 40-100 °C numa mistura de ácido clorídrico aquoso/metanol para originar monohidrato de dicloridrato de trans-N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-ciclohexilamina.

DESCRIÇÃO

"SAL PIPERAZINA E UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO MESMO"

Campo da invenção

A presente invenção refere-se ao novo monohidrato de dicloridrato de *trans*-N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}}-ciclohexilamina e a um processo para a preparação do mesmo.

Antecedentes da invenção

O monohidrato de dicloridrato de *trans*-N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}}-ciclohexilamina de acordo com a invenção é um intermediário chave para a preparação de um número de compostos que atuam no receptor D₃/D₂. Foram descritos compostos semelhantes na Patente Húngara documento WO 03/029233 e documento WO2005/012266 e em Bioorg. Med. Chem. Lett. EN; 7; 18; 1997 2403-2408.

A Especificação da Patente Húngara N.º P0103988 revela uma via de reação para a preparação de dicloridrato de *trans*-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}}-ciclohexilamina. De acordo com o processo de preparação descrito no Exemplo 1, 2,3-diclorofenil-piperazina e *trans*-2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-acetaldeído são dissolvidos e acoplados em diclorometano na presença de triacetoxi borohidreto de sódio para originar butiléster terciário do ácido *trans*-N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}}-ciclo-hexil}-carbâmico. Depois o grupo protetor é removido em acetato de etilo por ácido clorídrico de acordo com um processo descrito no Exemplo 2. Também não são descritos os dados de rendimento para butiléster terciário do ácido *trans*-N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}}-ciclo-hexil}-carbâmico ou para dicloridrato de *trans*-N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}}-ciclo-hexil}-amina.

A desvantagem do procedimento anterior é que ao preparar *trans*-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-acetaldeído a partir do éster de ácido *trans*-2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-acético correspondente, a reação pode ser realizada a uma temperatura inferior a 70 °C e com apenas 55% de rendimento (Stemp et al. J. Med. Chem. 2000. Volume 43, N.º 9, páginas 7878-7885). No entanto, a utilização da temperatura operacional anterior e do muito perigoso hidreto de diisobutilalumínio significa problemas tecnológicos em escala industrial, portanto, a reação pode, assim, ser realizada apenas em equipamentos extra e em condições extremas.

O procedimento revelado na literatura Bioorg. Med. Chem. Lett. EN; 7; 18; 1997 2403-2408 mencionada anteriormente consiste em oito etapas de reação e os compostos são mencionados apenas em geral sem quaisquer aspectos caracterizadores. O procedimento de oito etapas parece ser complicado, caro e perigoso, particularmente efetuado em escala industrial.

O nosso objetivo foi o de providenciar um processo fácil de gerir em escala industrial e seguro para a preparação do intermediário chave *trans*-N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-ciclohexilamina pelo qual possa ser preparado com bom rendimento através de etapas de reação simples sem utilizar condições de reação extremas nem equipamentos extra.

Breve descrição da invenção

No decurso das nossas experiências, descobrimos surpreendentemente que partindo de éster de ácido *trans*-2-{1-(4-N-[tert-butoxicarbonil]-amino)-ciclo-hexil}-acético e utilizando o processo económico de acordo com a invenção, o monohidrato de dicloridrato de *trans*-N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-ciclohexilamina pode ser produzido em quatro etapas de síntese económicas e fáceis de fazer com elevada pureza à escala industrial, em que todas as etapas podem ser realizadas com bons

rendimentos.

Na primeira etapa de reação o éster de ácido trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)amino]-ciclo-hexil}-acético é convertido quantitativamente em álcool trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-etil utilizando borohidreto de sódio e tricloreto de alumínio. Na etapa de reação seguinte o álcool trans-2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-etilo obtido na etapa 1 é reagido com cloreto de metanossulfônico para originar mesiléster, depois o mesiléster é reagido com 2,3-diclorofenilpiperazina na presença de um agente de ligação a um ácido. Na última etapa o grupo protetor é removido em condições de reação simples numa mistura de água/ácido clorídrico/metanol a uma temperatura de 40-100 °C para originar monohidrato de dicloridrato de trans-N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-ciclohexilamina com muito elevada pureza e bom rendimento.

Descrição detalhada da invenção

Na primeira etapa de reação o éster de ácido trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)amino]-ciclo-hexil}-acético é convertido em álcool trans-2-{1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-etilo. É bem conhecido daqueles com habilitação na arte que a reação anterior pode ser realizada apenas a baixa temperatura (-40 °C) e na presença do muito perigoso hidreto de alumínio e lítio. Nas nossas experiências descobrimos surpreendentemente que quando a reação é efetuada num solvente éter, por exemplo, em THF a uma temperatura entre 0-30 °C, preferencialmente entre 5-25 °C na presença de borohidreto de sódio e tricloreto de alumínio, o álcool trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-etil é obtido com rendimento quase quantitativo.

Na segunda etapa de reação o álcool trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-etilo obtido na etapa 1 é tratado com cloreto de metanossulfônico na presença de um agente de ligação a um ácido para originar

mesiléster. Opcionalmente a reação pode ser realizada sem isolamento do álcool trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-etil de partida. Agentes de ligação a ácido adequados que podem ser utilizados nesta etapa de reação incluem bases orgânicas inertes, preferencialmente, aminas orgânicas inertes, mais preferencialmente trietilamina. Solventes adequados que podem ser utilizados incluem solventes imiscíveis em água inertes, por exemplo, tolueno, diclorometano, clorobenzeno ou xileno, preferencialmente diclorometano. A eficiência da reação é quase quantitativa.

Na etapa seguinte o metanossulfonato de trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-etilo é reagido com 2,3-diclorofenil-piperazina na presença de um agente de ligação a um ácido para obter tert-butiléster do ácido trans-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-ciclo-hexil}-carbamínico. Como uma via opcional a reação pode ser realizada sem isolamento do metanossulfonato de trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-etilo de partida. Como bases alcalinas do agente de ligação a um ácido, por exemplo, carbonatos alcalinos, é empregue preferencialmente carbonato de potássio. Solventes adequados, que podem ser utilizados nesta etapa de reação, incluem solventes imiscíveis em água inertes, por exemplo, tolueno, diclorometano, clorobenzeno ou xileno, preferencialmente diclorometano. O rendimento é superior a 80%.

Numa modalidade preferencial da invenção as três etapas de reação anteriores são reduzidas a uma etapa e a reação é realizada num vaso de reação sem isolamento dos compostos intermediários. Neste caso, não há necessidade de limpar os equipamentos em etapas separadas dispendiosas. Desta forma, o rendimento total é superior a 70% com base no material de partida, aumentando por meio deste a eficiência económica do procedimento.

Na última etapa de reação o grupo protetor

N-tert-butoxicarbonilo é removido numa mistura de ácido clorídrico aquoso e metanol a uma temperatura entre 40-400 °C, preferencialmente entre 45-50 °C para originar um produto cristalino, que prova a nova forma de monohidrato de dicloridrato de *trans*-N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-ciclohexil}-amina. Descobrimos surpreendentemente que ao efetuar a reação na presença de água, o monohidrato de dicloridrato *trans*-N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-ciclohexil}-amina é obtido quase quantitativamente com elevada pureza e o rendimento é superior a 99%.

A invenção é ilustrada pelos Exemplos não limitantes seguintes.

Exemplo 1.

Preparação de éster de ácido *trans*-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-acético

Um balão de quatro tubuladuras de 500 ml é carregado com 40 g (0,18 mol) de éster etílico de ácido *trans*-2-[1-(4-amino)-ciclo-hexil]-acético e 160 ml de diclorometano, depois são adicionadas 18,2 g (0,18 mol) de trietilamina. A mistura de reação obtida é arrefecida a uma temperatura entre 5-10 °C, depois é adicionada uma solução de 40,0 g (0,18 mol) de di(tert-butil)dicarbonato em 100 ml de diclorometano durante 1 hora com agitação sob nitrogénio. Depois a mistura de reação é deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada até a reação prosseguir. Após conclusão da reação são adicionadas 100 g de carbonato de sódio aquoso a 5% e as fases são separadas. A camada orgânica é lavada com 50 ml de água e, após separação, a camada orgânica é seca sob Na₂SO₄ e o filtrado é concentrado para 40 ml em vácuo. A suspensão cristalina espessa obtida é vertida para uma bandeja e seca sob uma lâmpada de infravermelhos até 35 °C.

Desta maneira foram obtidas 47,9 g de composto título.

Rendimento: 93%

Ponto de fusão: 73-74 °C.

Exemplo 2**Preparação de trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil} etanol**

Um balão de quatro tubuladuras de 500 ml é carregado com 40 g (0,18 mol) de cloridrato do éster etílico de ácido trans-2-[1-(4-amino)-ciclo-hexil]-acético e 160 ml de diclorometano. À suspensão resultante são adicionadas 18,2 g (0,18 mol) de trietilamina. A mistura de reação é arrefecida a uma temperatura entre 8-10 °C e é adicionada uma solução de 40,0 g (0,185 mol) de di(tert-butil)dicarbonato em 100 ml de diclorometano durante 1 hora com agitação sob nitrogénio. Depois a mistura de reação é deixada aquecer a uma temperatura entre 22-25 °C e agitada até a reação prosseguir. Após conclusão da reação são adicionadas 100 g de carbonato de sódio aquoso a 5% e as fases são separadas. A camada orgânica é extraída com 50 ml de água e, após separação, a camada orgânica é seca sob Na_2SO_4 e o filtrado é concentrado em vácuo. O éster etílico de ácido

trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-acético obtido é dissolvido em 460 ml de tetrahidrofurano, depois são adicionadas 13,68 g (0,36 mol) de borohidreto de sódio a 25 °C sob nitrogénio. À mistura de reação é adicionada, gota a gota, com agitação, uma solução de 24,0 g (0,18 mol) de cloreto de alumínio em 250 ml de tetrahidrofurano absoluto a uma temperatura entre 18-22 °C durante 1 hora sob nitrogénio, depois a mistura é agitada durante mais 2 horas. Após conclusão da reação a mistura é arrefecida a uma temperatura entre 5-10 °C e são adicionados 650 ml de água e 600 ml de tolueno. Depois o pH foi ajustado para 3-4 por adição de 40-45 ml de ácido clorídrico concentrado e a agitação foi continuada a uma temperatura entre 20-25 °C durante 1 hora. As fases são separadas, a camada aquosa é extraída com 50 ml de tolueno e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com 3x150 ml de água e secas em vácuo.

Desta maneira foram obtidos 41,1 g de composto título.

Rendimento: 94% Ponto de fusão: 101-103 °C.

Exemplo 3

Preparação de metanossulfonato de trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-etilo

Com agitação, são dissolvidos 37 g (0,15 mol) de trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-etanol em 360 ml de diclorometano a uma temperatura entre 20-25 °C e são adicionadas 19,6 g (0,19 mol) de trietilamina. A solução obtida é arrefecida a uma temperatura entre 0-5 °C e é adicionada, gota a gota, uma solução de 40,0 g (0,185 mol) de di(tert-butil)dicarbonato em 100 ml de diclorometano durante 1 hora. Depois a agitação é continuada durante mais 1 hora enquanto a temperatura é mantida entre 0-5 °C e o pH é mantido a 8-9 por adição de trietilamina. Após conclusão da reação são adicionados 450 ml de água e depois de agitar durante 15 minutos as fases são separadas. A fase aquosa é extraída com 30 ml de diclorometano e depois as fases orgânicas combinadas são lavadas com 3x300 ml de água e a solução de diclorometano é concentrada em vácuo.

Desta maneira foram obtidos 46,2 g de composto do título.

Rendimento: 90%

Ponto de fusão: 112-113 °C.

Exemplo 4

Preparação de trans-N-tert-butoxicarbonil-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-ciclohexilamina

48 g (0,15 mol) de metanossulfonato de trans-2-{1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-etilo é suspenso em 800 ml de acetonitrilo. À suspensão obtida são adicionadas 75 g (0,28 mol) de cloridrato de 1-2,3-diclorofenil)-piperazina e 71,8 g (0,56 mol) de carbonato de potássio e a mistura de reação é aquecida até ao refluxo e agitada durante 15-17 horas. Após conclusão da reação a mistura é arrefecida a uma temperatura entre 45-50 °C e são adicionados 900 ml de água. Com agitação, a temperatura é trazida até à temperatura ambiente e a agitação é continuada

durante mais 1,5 horas. O produto separado é filtrado e lavado com água até pH neutro. Depois é adicionada uma solução de 400 ml de água e 7 ml de ácido clorídrico concentrado e a mistura é agitada durante 2 horas a uma temperatura entre 20-25 °C e filtrada, depois lavada com 15-20 ml de água. Ao produto bruto obtido são adicionados 540 ml de acetonitrilo e a mistura de reação é aquecida até ao refluxo e agitada durante 15 minutos. A mistura é arrefecida a uma temperatura entre 0-5 °C e a agitação é continuada durante 1 hora enquanto a temperatura é mantida neste nível. O produto precipitado é filtrado, lavado com 10 ml de acetonitrilo frio e seco.

Desta maneira foram obtidos 54,7 g de composto do título.

Rendimento: 80%

Ponto de fusão: 150-154 °C.

Exemplo 5

Preparação de *trans-N-tert-butoxicarbonil-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-ciclohexilamina*

Um balão de fundo redondo com 11 quatro tubuladuras é carregado com 42,9 g (0,15 mol) de éster etílico de ácido *trans*-2-{1-[4-(*N*-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil}-acético e 400 ml de tetrahidrofurano e à solução obtida são adicionadas 11,4 g (0,3 mol) de borohidreto de sódio à temperatura de 25 °C sob nitrogénio. À mistura de reação agitada é adicionada, gota a gota, uma solução de 20,0 g (0,15 mol) de cloreto de alumínio em 225 ml de tetrahidrofurano absoluto a uma temperatura entre 18-22 °C durante 1 hora sob azoto, depois a agitação é continuada durante mais 2 horas. Depois de terminar a reação a mistura é arrefecida a uma temperatura entre 5-10 °C e são adicionados 650 ml de água, depois 450 ml de tolueno e o pH é ajustado para 3-4 por adição de 30-40 ml de ácido clorídrico concentrado. A agitação é continuada durante 1 hora a uma temperatura entre 20-25 °C. As fases são separadas, a camada aquosa é extraída com 50 ml de tolueno e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com 3x150 ml de água e concentradas a cerca de 50 ml de volume em vácuo. À solução

agitada concentrada são adicionados 360 ml de diclorometano e 19,6 g (0,19 mol) de trietilamina a uma temperatura entre 20-20 °C. A solução é depois arrefecida a uma temperatura entre 0-5 °C e é adicionada, gota a gota, uma solução de 19,7 g (0,17 mol) de cloreto de metanossulfônico em 90 ml de diclorometano durante 1 hora e a mistura de reação é agitada por mais 1 hora. O pH é mantido a 8-9 por adição de trietilamina. Após conclusão da reação são adicionados 450 ml de água e a mistura é agitada durante 15 minutos, depois as fases são separadas. A camada aquosa é extraída com 30 ml de diclorometano, depois as camadas orgânicas combinadas são lavadas com 3x300 ml de água. A solução de diclorometano é concentrada até cerca de 70 ml de volume sob vácuo depois são adicionados 900 ml de acetonitrilo e cerca de 80-100 ml de solvente é destilado sob vácuo. O resíduo obtido é arrefecido a uma temperatura entre 20-25 °C e são adicionadas 75 g (0,28 mol) de cloridrato de 1-(2,3-diclorofenil)-piperazina e 71,8 g (0,56 mol) de carbonato de potássio, depois a mistura é aquecida até ao refluxo e agitada durante 15-16 horas. Depois de terminar a reação, a mistura é arrefecida a uma temperatura entre 45-50 °C e são adicionados 900 ml de água, depois a mistura agitada é arrefecida à temperatura ambiente. A agitação é continuada durante mais 1,5 horas durante a qual a temperatura é conservada a este nível. O produto obtido é filtrado e lavado com água até pH neutro, depois é adicionada uma solução de 400 ml de água e 7 ml de ácido clorídrico concentrado. Após agitação a uma temperatura entre 20-25 °C durante 2 horas o produto obtido é filtrado e lavado com água. Ao produto bruto resultante são adicionados 540 ml de acetonitrilo e a mistura obtida é aquecida até ao refluxo e agitada durante 15 minutos, depois arrefecida a uma temperatura entre 0-5 °C. A agitação é continuada durante mais 1 hora mantendo a temperatura entre 0-5 °C. O produto precipitado é filtrado e lavado com 10 ml de acetonitrilo frio e depois seco. Desta maneira foram obtidos 51,3 g de composto título. Rendimento: 75%

Ponto de fusão: 150-154 °C.

Exemplo 6

**Preparação de trans
N-tert-butoxicarbonil-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina
-1-il]-etil}-ciclohexilamina**

Um balão de fundo redondo de quatro tubuladuras de 500 ml é carregado com 40 g (0,18 mol) de cloridrato de éster etílico de trans-2-[1-(4- aminociclo-hexil)-acético e 160 ml de diclorometano e à suspensão resultante são adicionados 18,2 g (0,18 mol) de trietilamina. A mistura obtida é arrefecida a uma temperatura entre 0-10 °C e com agitação é adicionada uma solução de 40,0 g (0,185 mol) de di(tertbutildicarbonato) em 100 ml de diclorometano durante uma hora sob nitrogénio. A mistura de reação é depois deixada a aquecer a uma temperatura entre 20-25 °C e a agitação é continuada até a reação prosseguir. Após conclusão da reação são adicionadas 100 g de solução de carbonato de sódio aquoso a 5%, depois as fases são separadas. A camada orgânica é extraída com 50 ml de água e depois de separada a camada orgânica é seca em Na_2SO_4 e o solvente é removido sob vácuo.

O éster etílico de trans-2-{1-[N-tert-butoxicarbonil]-amino}-ciclo-hexil}-acético obtido é dissolvido em 468 ml de tetrahidrofurano, depois são adicionadas 13,68 g (0,36 mol) de borohidreto de sódio à temperatura de 25 °C sob nitrogénio. À mistura de reação agitada é adicionada, gota a gota, uma solução de 24,0 g (0,18 mol) de cloreto de alumínio em 270 ml de tetrahidrofurano absoluto durante 1 hora a uma temperatura entre 18-22 °C e a agitação é continuada durante cerca de 2 horas. A mistura de reação é depois arrefecida a uma temperatura entre 5-10 °C e são adicionados 650 ml de água e 600 ml de tolueno e o pH é ajustado para 3-4 por adição de ácido clorídrico concentrado. Após agitação a uma temperatura entre 20-25 °C durante 1 hora, as fases são separadas e a camada aquosa é extraída com 50 ml de tolueno. Os extractos orgânicos combinados são lavados com 3x150

ml de água e a mistura é concentrada para 60 ml de volume sob vácuo. À solução concentrada agitada são adicionados 430 ml de diclorometano e 23,5 g (0,23 mol) de trietilamina a uma temperatura entre 20-25 °C. A solução obtida é arrefecida à temperatura de 0-5 °C e é adicionada, gota a gota, uma solução de 23,6 g (0,2 mol) de cloreto metanossulfônico em 110 ml de diclorometano durante 1 hora. A mistura de reação é agitada durante 1 hora mantendo a temperatura a 0-5 °C. O pH é mantido a 8-9 por adição de trietilamina. Depois de terminar a reação são adicionados 500 ml de água e após agitação durante 15 minutos as fases são separadas. A camada aquosa é extraída com 50 ml de água e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com 3x300 ml de água. A solução de diclorometano é concentrada até cerca de 80 ml de volume sob vácuo e é adicionado 11 de acetonitrilo, depois cerca de 80-100 ml de solvente são destilados sob vácuo. A mistura obtida é arrefecida a uma temperatura entre 20-25 °C e são adicionadas 80 g (0,3 mol) de 1-(2,3-diclorofenil)-piperazina e 82,8 g (0,6 mol) de carbonato de potássio. A mistura de reação é aquecida até ao refluxo e agitada durante 15-17 horas. A mistura é depois arrefecida a 45-50 °C e 11 de água é adicionado com agitação e a mistura é arrefecida à temperatura ambiente e a agitação é continuada durante mais 1,5 horas. O produto precipitado é filtrado e lavado com água até pH neutro e é adicionada uma solução de 400 ml de água e 7 ml de ácido clorídrico concentrado. A mistura obtida é agitada durante 2 horas a uma temperatura entre 20-25 °C e o produto é filtrado e lavado com água. Ao produto bruto obtido são adicionados 600 ml de acetonitrilo e a mistura é agitada sob refluxo durante 15 minutos, depois arrefecida a 0-5 °C e a agitação foi continuada durante mais 1 hora. O produto precipitado é filtrado, lavado com 10 ml de acetonitrilo frio e seco.

Desta maneira foram obtidos 57,5 g de composto título.

Rendimento: 70%

Ponto de fusão: 150-154 °C.

Exemplo 7**Preparação de monohidrato de dicloridrato de trans-4-{2-[-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-ciclohexilamina**

Um balão de fundo redondo de 3 tubuladuras de 500 ml é carregado com 22 g (0,05 mol) de trans-N-tert-butoxicarbonil-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-ciclohexilamina e 150 ml de etanol. À mistura agitada é adicionada uma solução de 37,2 ml de ácido clorídrico concentrado em 113 ml de água e a mistura é aquecida a uma temperatura entre 45-50 °C e a agitação é continuada por 2 horas mantendo a mesma temperatura. Depois de terminar a reação são destilados 120-140 ml de metanol aquoso e a mistura resultante é arrefecida à temperatura ambiente e adicionalmente a uma temperatura entre 5-10 °C com agitação e a agitação é continuada durante 1 hora à mesma temperatura. O produto precipitado é filtrado e seco.

Desta maneira foram obtidos 21,5 g de composto do título.

Rendimento: 94%

Ponto de fusão: mais de 310 °C (degradação).

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- WO 03029233 A [0002]
- WO 2005012266 A [0002]
- HU P0103988 [0003]

Documentos de não patente citados na descrição

- *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, vol. 7 (18), 2403-2408 [0002] [0005]
- **STEMP et al.** *J. Med. Chem.*, 2000, vol. 43 (9), 7878-7885 [0004]

REIVINDICAÇÕES

1. Monohidrato de dicloridrato de trans-N-[4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil]-ciclohexilamina.
2. Processo para a preparação de monohidrato de dicloridrato de trans-N-[4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil]-ciclohexilamina **caracterizado por:**
 - a) reagir éster de ácido trans-2-[1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)amino]-ciclo-hexil]-acético com borohidreto de sódio e tricloreto de alumínio para originar trans-2-[1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil]-etanol;
 - b) reagir trans-2-[1-[4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil]-etanol obtido com cloreto de ácido metanossulfónico na presença de um agente de ligação a um ácido para originar metanossulfonato de trans-2-[1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil]-etilo;
 - c) reagir metanossulfonato de trans-2-[1-[4-(N-tert-butoxicarbonil)-amino]-ciclo-hexil]-etilo obtido com 2,3-diclorofenil-piperazina na presença de um agente de ligação a um ácido para originar trans-N-tert-butoxicarbonil-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil]-ciclohexilamina;
 - d) aquecer trans-N-tert-butoxicarbonil-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil]-ciclohexilamina obtido a uma temperatura entre 40-100 °C numa mistura de ácido clorídrico aquoso/metanol para originar monohidrato de dicloridrato de trans-N-[4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil]-ciclohexilamina.
3. Um processo de acordo com a reivindicação 2 **caracterizado pelas** etapas a) e b) serem realizadas sem isolamento dos compostos intermediários obtidos.

4. Um processo de acordo com a reivindicação 2 **caracterizado por** na etapa b) serem empregues aminas orgânicas como agente de ligação a um ácido.
5. Um processo de acordo com a reivindicação 4 **caracterizado por** na etapa b) a trietilamina ser empregue como agente de ligação a um ácido.
6. Um processo de acordo com a reivindicação 2 **caracterizado por** na etapa c) ser empregue um carbonato alcalino como agente de ligação a um ácido.
7. Um processo de acordo com a reivindicação 2 **caracterizado por** na etapa d) o aquecimento ser feito a uma temperatura entre 45-50 °C.