

TRADUZIONE DEL BREVETTO EUROPEO N° 2358691

Depositato il 18/12/2009

A nome: Richter Gedeon Nyrt.

di nazionalità: ungherese

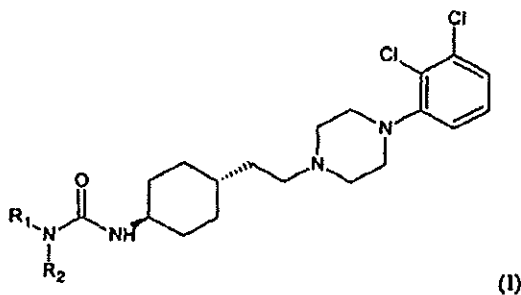
5 a: Budapest

dal titolo: PROCEDIMENTO PER PREPARAZIONE DI COMPOSTI PIPERAZINICI E  
LORO SALI IDROCLORURI

---

Campo tecnico

10 L'invenzione si riferisce a un nuovo procedimento per la preparazione di composti di  
trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-cicloesil}-carbammide di formula  
generale (I)



in cui R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> rappresentano indipendentemente

15 - idrogeno o

- C<sub>1-6</sub> alchile a catena lineare o ramificata opzionalmente sostituito con un gruppo  
arile, o

- R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> insieme all'atomo di azoto adiacente formano un anello eterociclico biciclico  
o monociclico opzionalmente sostituito saturo o insaturo che può contenere ulteriori

20 eteroatomi scelti da atomi di ossigeno, azoto o zolfo

- C<sub>2-7</sub> alchenile contenente da 1 a 3 doppi legami, o

- un gruppo arile monociclico, biciclico o triciclico opzionalmente sostituito con uno o più C<sub>1-6</sub> alcossi, trifluoro-C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub> alcossicarbonile, C<sub>1-6</sub> alcanoile, arile, C<sub>1-6</sub> alchiltio, gruppi ciano o atomo alogeno

5 - un gruppo cicloalchilico C<sub>1-14</sub> monociclico, biciclico o triciclico opzionalmente sostituito

- un gruppo tosilico, o

e sali idrocloruri e/o loro idrati e/o loro solvati.

Descrizione della tecnica nota

La forma base dei composti di formula generale (I) è stata originariamente descritta  
10 nella descrizione di brevetto ungherese n. P0302451. Nella descrizione sono fornite tre vie di reazione (metodi A, B, C) per la preparazione della forma base dei composti di formula (I). Nel metodo "A" un'ammina idonea viene fatta reagire con un (tio)carbamoilcloruro a dare i prodotti finali di formula generale (I). Secondo il metodo A di P0302451, la procedura "A" fornisce il prodotto con una resa solo del 65% e con un tempo di reazione molto lungo.  
15 Secondo il Metodo B, un iso(tio)cianato viene fatto reagire con un composto amminico. Lo svantaggio del procedimento "B" consiste nel fatto che, usando tale procedura, può essere preparato solo il composto di formula generale (I) in cui uno dei gruppi R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> rappresentano idrogeno. Secondo il metodo "C" di P0302451 un'ammina idonea viene trasformata in un derivato di iso(tio)cianato, in seguito questo derivato di iso(tio)cianato viene fatto reagire con  
20 un'ammina a dare i prodotti finali desiderati di formula (I). La resa totale del Metodo C è molto bassa, solo del 52%.

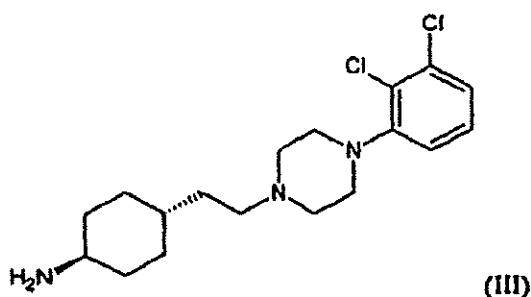
Gli svantaggi delle procedure "A" e "C" sono i lunghi tempi di reazione (48 e 20 ore) e le rese scarse (65% e 52%). Inoltre, nelle procedure "A" e "C", il prodotto finale ottenuto deve essere purificato in una fase di purificazione aggiuntiva (ricristallizzazione) per dare il  
25 prodotto in una qualità idonea.

WO 2008/142461 si riferisce a metaboliti di derivati di (tio)-carbamoil cicloesano, in particolare, metaboliti di trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-cicloesilammina e loro sali farmaceuticamente accettabili, a composizioni farmaceutiche contenenti gli stessi e al loro uso nel trattamento e/o nella prevenzione di condizioni che richiedono la modulazione dei recettori della dopamina.

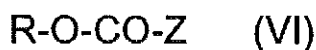
#### Breve descrizione dell'invenzione

Il nostro scopo è quello di sviluppare un procedimento che fornisca sia composti di carbammide non sostituita e mono- e disostituita di formula generale (I) con una resa eccellente.

Abbiamo trovato in modo sorprendente che facendo reagire 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-cicloesilammina di formula (III)

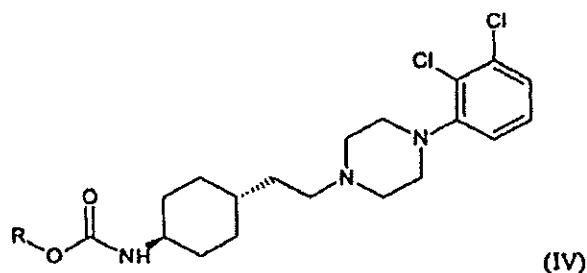


o un suo sale e/o un idrato e/o un solvato con un derivato di acido carbonico di formula generale (VI)



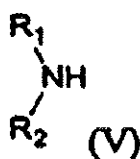
in cui R è C<sub>1-6</sub> alchile a catena lineare o ramificata o C<sub>1-2</sub> alchile completamente alogenato, Z è -O-R o -X, in cui R è come descritto sopra, X è un alogeno, e

facendo reagire il composto della formula generale (IV) ottenuto



in cui R è come descritto sopra,

con un derivato amminico di formula generale (V)



5 in cui

in cui R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> rappresentano indipendentemente

- idrogeno o

- C<sub>1-6</sub> alchile a catena lineare o ramificata opzionalmente sostituito con un gruppo arile, o

10 - C<sub>2-7</sub> alchenile contenente da 1 a 3 doppi legami, o

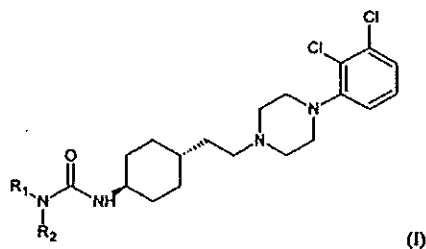
- arile monociclico, biciclico o triciclico opzionalmente sostituito con uno o più gruppi C<sub>1-6</sub> alcossi, trifluoro-C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub>-alcossicarbonile, C<sub>1-6</sub> alcanole, arile, C<sub>1-6</sub> alchiltio, alogeno o ciano, o

15 - un gruppo cicloalchilico C<sub>3-14</sub> monociclico, biciclico o triciclico opzionalmente sostituito, o

- un gruppo tolilico, o

- R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> insieme all'azoto adiacente possono formare un anello eterociclico biciclico o monociclico opzionalmente sostituito saturo o insaturo che può contenere ulteriori eteroatomi scelti da atomi di ossigeno, azoto o zolfo, si ottengono i composti di formula

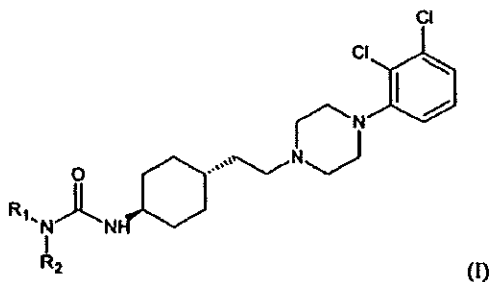
generale (I)



in cui R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> sono come descritti sopra con una resa molto elevata.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

5 L'invenzione si riferisce a un nuovo procedimento per la preparazione di composti di formula generale (I)



in cui R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> rappresentano indipendentemente

- idrogeno o

10 - C<sub>1-6</sub> alchile a catena lineare o ramificata opzionalmente sostituito con un gruppo arile, o

- C<sub>2-7</sub> alchenile contenente da 1 a 3 doppi legami, o

- un gruppo arile monociclico, biciclico o tricyclico opzionalmente sostituito con uno o più gruppi C<sub>1-6</sub> alcossi, trifluoro-C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub>-alcossicarbonile, C<sub>1-6</sub> alcanole, arile, C<sub>1-6</sub>

15 alchiltio, alogeno o ciano, o

- un gruppo cicloalchilico C<sub>3-14</sub> monociclico, biciclico o tricyclico opzionalmente sostituito, o

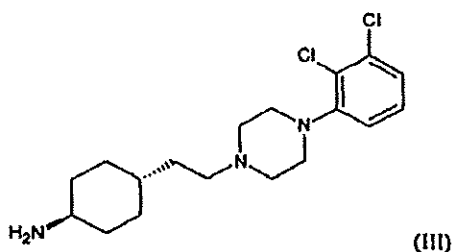
- un gruppo tolilico, o

- R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> insieme all'azoto adiacente possono formare un anello eterociclico biciclico o monociclico opzionalmente sostituito saturo o insaturo che può contenere ulteriori eteroatomi scelti da atomi di ossigeno, azoto o zolfo

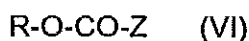
e sali idrocloruri e/o loro idrati e/o loro solvati.

5 Nei significati di R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> il gruppo arile rappresenta ad esempio gruppi fenile, naftile o fenantrile.

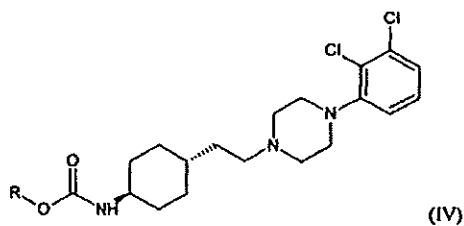
Eseguendo il procedimento secondo l'invenzione, il composto trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-cicloesilammina di formula (III)



10 o un suo sale, idrato o solvato viene disciolto o sospeso in un solvente inerte in presenza di una base e fatto reagire con un derivato di acido carbonico di formula generale (VI)

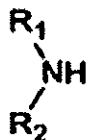


15 in cui R è C<sub>1-6</sub> alchile a catena lineare o ramificata o alchile C<sub>1-2</sub> completamente alogenato, Z è -O-R o -X, in cui R è come descritto sopra, X è alogeno per dare un composto di formula generale (IV)



in cui R è C<sub>1-6</sub> alchile o un gruppo alchile C<sub>1-2</sub> completamente alogenato. In seguito, il composto di formula generale (IV) ottenuto viene fatto reagire con un'ammina di formula

generale (V)



in cui R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> sono come descritto sopra per dare un composto di formula generale (I).

La reazione di cui sopra può essere eseguita in situ in un solvente inerte o dopo l'isolamento  
5 del composto di formula generale (IV).

Solventi idonei, che possono essere usati nel procedimento secondo l'invenzione  
includono solventi inerti, immiscibili in acqua, ad esempio toluene, diclorometano,  
clorobenzene o xilene. In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, il solvente è  
diclorometano.

10 Basi idonee, che possono essere usate nel procedimento secondo l'invenzione  
includono basi organiche, preferibilmente ammine terziarie, ad esempio trietilammina.

Nei significati di sostituenti dei derivati di acido carbonico di formula generale (VI)  
quando R rappresenta un gruppo alchile completamente alogenato, il gruppo alchile può  
essere ad esempio un gruppo triclorometile o pentacloroetile. In una forma di realizzazione  
15 preferita dell'invenzione, il derivato di acido carbonico è un estere di acido cloroformico o  
bis-triclorometilcarbonato.

Eseguendo il procedimento secondo l'invenzione, la reazione tra i composti di formula  
generale (IV) e (V) può essere eseguita in un modo tale che, dopo una fase di isolamento, il  
composto uretanico di formula generale (IV) viene fatto reagire con una ammina di formula  
20 generale (V). Tuttavia, a causa della cattiva isolabilità dei composti di formula generale (IV),  
la reazione di cui sopra può essere preferibilmente eseguita in situ in un solvente inerte in  
modo tale che un'ammina appropriata di formula generale (V) venga aggiunta alla miscela di  
reazione delle formule (III) e (VI). In quest'ultimo caso, partendo dal composto di formula

(III) tramite il composto non isolato di formula generale (IV), si ottiene il composto di formula generale (I) in una resa elevata superiore al 90%.

Alla luce della letteratura tecnica, i vantaggi del procedimento secondo l'invenzione sono come segue: la resa aumenta dal 52 al 65%, e, usando la procedura possono inoltre  
5 essere ottenuti oltre ai composti N-monosostituiti di formula (I) anche i composti N-disostituiti.

L'invenzione si riferisce a un procedimento per la preparazione della base di trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-cicloesil}-carbammide di formula generale (I) e i suoi sali idrocloruri.

10 In una forma di realizzazione dell'invenzione, per dare la base di trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-cicloesil}-carbammide di formula generale (I) viene eseguito il trattamento finale in un modo tale che, in seguito a una diluizione in acqua, la miscela di reazione venga estratta con un solvente organico e il composto di base di formula (I) possa essere isolato in un modo noto preferibilmente mediante rimozione del solvente.

15 In una forma di realizzazione dell'invenzione, la base non viene isolata, ma dopo una diluizione in acqua, la miscela di reazione viene acidificata con acido cloridrico a un pH 2-4, in seguito la miscela di reazione viene convertita in una sospensione acquosa mediante distillazione e il sale idrocloruro del composto di formula generale (I) viene isolato in elevata purezza e con una resa superiore al 90%.

20 Esempi

L'invenzione viene illustrata dai seguenti esempi:

Esempio 1

Metilestere di acido trans N-(4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-cicloesil)-carbammico

25 Si sono aggiunti 6,45 g (0,015 mol) di diidrocloreuro del composto di formula (III) a

una miscela di 125 ml di diclorometano e 12,25 ml di trietilammina e si è agitata la  
sospensione densa ottenuta a una temperatura tra 20 e 25 °C per un'ora. Si è aggiunta la  
sospensione ottenuta in tal modo a una soluzione di 2,3 ml (0,03 mol) di metil cloroformiato  
in 25 ml di diclorometano a una temperatura tra 5 e 10 °C. Si è agitata la miscela di reazione  
5 ottenuta a una temperatura tra i 20 e i 25 °C per 3 ore, in seguito la si è estratta con 3x150 ml  
(150 g) di acqua distillata. Si è fatta evaporare la fase organica sotto vuoto e il residuo è stato  
fatto ricristallizzare da metanolo.

In questo modo, si sono ottenuti 4,5 g del prodotto del titolo.

Resa: 72%.

10 Punto di fusione: da 143 a 147 °C

Esempio 2

Isopropilestere di acido trans N-(4-{2-[4-(2,3-diclorofenil-piperazina-1-il)-etil]-  
cicloesil)- carbammico

Si sono aggiunti 6,45 g (0,015 mol) di diidrocloreuro del composto di formula (III) a  
15 una miscela di 125 ml di diclorometano e 12,25 ml di trietilammina e si è agitata la  
sospensione densa ottenuta a una temperatura da 20 a 25 °C per un'ora. Si è aggiunta la  
sospensione a una soluzione di 3,7 g (0,03 mol) di isopropil cloroformiato in 30 ml di toluene  
a una temperatura tra 5 e 10 °C. Si è agitata la miscela di reazione ottenuta a una temperatura  
tra i 20 e i 25 °C per 3 ore, in seguito la si è estratta con 3x150 ml (150 g) di acqua distillata.  
20 Si è fatta evaporare la fase organica sotto vuoto e si è ricristallizzato il residuo ottenuto da  
isopropanolo.

In questo modo, si sono ottenuti 4,4 g del composto del titolo.

Resa: 67%.

Punto di fusione: da 128 a 131 °C

25 Esempio 3

Trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-cicloesilammina

Si sono aggiunti 6,45 g (0,015 mol) di diidrocloreuro del composto di formula (III) a una miscela di 125 ml di diclorometano e 12,25 ml di trietilammina e si è agitata la  
5 sospensione densa ottenuta a una temperatura da 20 a 25 °C per un'ora. Si è aggiunta la sospensione a una soluzione di 4,9 g di bis(triclorometil)carbonato in 50 ml di diclorometano a una temperatura tra -5-(-10) °C per un'ora. Si è aggiunta la miscela di reazione ottenuta a una soluzione di 13 g di dimetilammina in 100 ml di alcool isopropilico (IPA) (40 ml, 0,12 mol) raffreddato a una temperatura tra 0-(-10)°C processo durante il quale si è mantenuta la  
10 temperatura della miscela di reazione al di sotto di 0 °C. In seguito all'agitazione a una temperatura tra 0-(-5) °C per 30 minuti si sono aggiunti in agitazione alla miscela di reazione 100 ml di acqua distillata. In seguito, si è regolato il pH della fase acquosa a 7-8 aggiungendo acido cloridrico concentrato e si è concentrata la miscela di reazione a 130 ml sotto vuoto. Alla miscela di reazione ottenuta si sono aggiunti 70 ml aggiuntivi di acqua distillata e si è  
15 concentrata la miscela a 170 ml sotto vuoto. Si è agitata la sospensione a da 20 a 25 °C per un'ora e si è isolato il prodotto ottenuto mediante filtrazione.

In questo modo, si sono ottenuti 6,6 g del composto del titolo.

Resa: 95%

Punto di fusione: da 208 a 211 °C

20 Esempio 4

Idrocloreuro di trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-cicloesilammina

Si sono aggiunti 6,45 g (0,015 mol) di diidrocloreuro di formula (III) a una miscela di 125 ml di diclorometano e 12,25 ml di trietilammina e si è agitata la sospensione densa  
25 ottenuta a una temperatura tra 20 e 25 °C per un'ora. Si è aggiunta la sospensione alla

soluzione di 4,9 g di bis(triclorometil)carbonato in 50 ml di diclorometano a una temperatura tra -5-(-10) °C per un'ora. Si è aggiunta la miscela di reazione ottenuta a una soluzione di 13 g di dimetilammina in 100 ml di alcool isopropilico (IPA) (40 ml, 0,12 mol) raffreddato a una temperatura tra 0-(-10) °C processo durante il quale si è mantenuta la temperatura della miscela di reazione al di sotto di 0 °C. In seguito all'agitazione a una temperatura tra 0-(-5) °C per 30 minuti, si sono aggiunti in agitazione alla miscela di reazione 100 ml di acqua distillata. Si è regolato in seguito il pH della fase acquosa a 2-3 aggiungendo acido cloridrico concentrato e si è concentrata la miscela di reazione a 130 ml, si sono aggiunti 70 ml di acqua distillata e si è concentrata la miscela a 170 ml. Si è agitata la sospensione a 20-25 °C per un'ora e si è isolato il prodotto ottenuto mediante filtrazione.

In questo modo, si sono ottenuti 6,7 g del composto del titolo.

Resa: 96%

Punto di fusione: da 221 a 224 °C

Esempio 5

15 Idrocloreuro di trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-cicloesilammina

Si sono aggiunti 6,72 g (0,015 mol) di diidrocloreuro monoidrato del composto di formula (III) a una miscela di 125 ml di diclorometano e 12,25 ml di trietilammina e si è agitata la sospensione densa ottenuta a una temperatura da 20 a 25° C per un'ora. Si è aggiunta la sospensione a una soluzione di 4,9 g di bis(triclorometil)carbonato in 50 ml di diclorometano a una temperatura tra -5-(-10)°C per un'ora. Si è aggiunta la miscela di reazione ottenuta a una soluzione di 13 g di dimetilammina in 100 ml di alcool isopropilico (IPA) (40 ml, 0,12 mol) raffreddato a una temperatura tra 0-(-10) °C, processo durante il quale si è mantenuta la temperatura della miscela di reazione al di sotto di 0 °C. In seguito all'agitazione a una temperatura tra 0-(-5) °C per 30 minuti alla miscela di reazione si sono

aggiunti 100 ml di acqua distillata e si è regolato il pH della fase acquosa a 2-3 mediante aggiunta di acido cloridrico. Si è concentrata la miscela di reazione a 130 ml sotto vuoto, in seguito, si sono aggiunti altri 70 ml di acqua e si è concentrata la miscela a 170 ml. Si è agitata la sospensione a una temperatura da 20 a 25 °C per un'ora e si è isolato il prodotto  
5 ottenuto mediante filtrazione.

In questo modo, si sono ottenuti 6,7 g del composto del titolo.

Resa: 96%.

Punto di fusione: da 221 a 224 °C

Esempio 6

10 1-Trans {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil]-cicloesil} carbammide

Si sono aggiunti 6,45 g (0,015 mol) di diidrocloreuro del composto di formula (III) a una miscela di 160 ml di diclorometano e 12,8 ml di trietilammina e si è agitata la sospensione densa ottenuta a una temperatura da 20 a 25 °C per un'ora. Si è aggiunta la sospensione a una soluzione di 4,9 g di bis(triclorometil)carbonato in 75 ml di diclorometano  
15 a una temperatura tra -5-(-10) °C per un'ora. Si è aggiunta la miscela di reazione ottenuta a una soluzione di ammoniaca in metanolo (110 ml, 17g/100ml) raffreddato a una temperatura tra 0-(-10) °C, processo durante il quale si è mantenuta la temperatura della miscela di reazione al di sotto di 0 °C. In seguito all'agitazione a una temperatura tra 0-(-5) °C per 30 minuti, si è concentrata la miscela di reazione a 100 ml sotto vuoto e in seguito si sono  
20 aggiunti 800 ml di acqua distillata. Si è agitata la sospensione a 20-25 °C per un'ora e si è isolato il prodotto ottenuto mediante filtrazione.

In questo modo, si sono ottenuti 5,6 g del composto del titolo.

Resa: 94%.

Punto di fusione: da 221 a 224 °C

25 Esempio 7

Idrocloruro di trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-cicloesil}-N'-metilcarbammide

Si sono aggiunti 6,45 g (0,015 mol) di diidrocloruro del composto di formula (III) a una miscela di 125 ml di diclorometano e 12,25 ml di trietilammina e si è agitata la  
5 sospensione densa ottenuta a una temperatura da 20 a 25 °C per un'ora. Si è aggiunta la sospensione alla soluzione di 4,9 g di bis(triclorometil)carbonato in 50 ml di diclorometano a una temperatura tra -5-(-10)°C per un'ora. Si è aggiunta la miscela di reazione ottenuta a una soluzione di metilammina in alcool isopropilico (IPA) (60 ml, 12.5 g/100 ml) raffreddata a una temperatura tra 0-(-10) °C processo durante il quale si è mantenuta la temperatura della  
10 miscela di reazione al di sotto di 0 °C. In seguito all'agitazione a una temperatura tra 0-(-5) °C per 30 minuti alla miscela di reazione si sono aggiunti 130 ml di acqua distillata e si è regolato il pH della fase acquosa a 2-3 mediante aggiunta di acido cloridrico. Si è concentrata la miscela di reazione a 120 ml sotto vuoto e si sono aggiunti 70 ml aggiuntivi di acqua distillata. Si è agitata la sospensione a una temperatura tra 20-25 °C per un'ora e si è isolato il  
15 prodotto ottenuto mediante filtrazione.

In questo modo, si sono ottenuti 6,6 g del composto del titolo.

Resa: 95%.

Punto di fusione: da 230 a 255 °C.

Esempio 8

20 Idrocloruro di trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-cicloesil}carbammide

Si sono aggiunti 6,45 g (0,015 mol) di diidrocloruro del composto di formula (III) a una miscela di 160 ml di diclorometano e 12,8 ml di trietilammina e si è agitata la  
25 sospensione densa ottenuta a una temperatura da 20 a 25 °C per un'ora. Si è aggiunta la sospensione a una soluzione di 4,9 g di bis(triclorometil)carbonato in 75 ml di diclorometano

a una temperatura tra -5-(-10) °C per un'ora. Si è aggiunta la miscela di reazione ottenuta a una soluzione di ammoniaca in metanolo (110 ml, 17 g/100ml) raffreddata a una temperatura tra 0-(-10) °C, processo durante il quale si è mantenuta la temperatura della miscela di reazione al di sotto di 0 °C. In seguito all'agitazione a 0-10 °C per 30 minuti, si è concentrata la miscela di reazione a 20 ml sotto vuoto e in seguito si sono aggiunti 140 ml di acqua distillata. Si è regolato il pH della fase acquosa a 2-3 tramite l'aggiunta di acido cloridrico concentrato. Si è agitata la sospensione a una temperatura tra 20-25 °C per un'ora e si è isolato il prodotto ottenuto mediante filtrazione. In questo modo, si sono ottenuti 5,86 g del composto del titolo.

10 Resa: 90%

Punto di fusione: da 250 a 253 °C (decomp.).

Esempio 9

Trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-cicloesil}-morfolina-4-carbammide

15 Si sono aggiunti 6,45 g (0,015 mol) di diidrocloreuro del composto di formula (III) a una miscela di 125 ml di diclorometano e 12,25 ml di trietilammina e si è agitata la sospensione densa ottenuta a una temperatura da 20 a 25 °C per un'ora. Si è aggiunta la sospensione a una soluzione di 4,9 g di bis(triclorometil)carbonato in 50 ml di diclorometano a una temperatura tra -5-(-10) °C per un'ora. Si è aggiunta la miscela di reazione in tal modo  
20 ottenuta a una soluzione di 10,44 g (0.12 mol) di morfolina in 70 ml di alcool isopropilico (IPA) raffreddato a una temperatura tra 0-(-10) °C, processo durante il quale si è mantenuta la temperatura della miscela di reazione al di sotto di 0 °C. In seguito all'agitazione a da 0 a 10 °C per 30 minuti alla miscela di reazione si sono aggiunti 100 ml di acqua distillata in agitazione e si è regolato il pH della fase acquosa a 7-8 mediante aggiunta di acido cloridrico  
25 concentrato. Si è concentrata la miscela di reazione a 130 ml sotto vuoto e si sono aggiunti

100 ml aggiuntivi di acqua distillata. Si è diminuito il volume della miscela di reazione a 150 ml sotto vuoto. Si è agitata la sospensione a una temperatura da 20 a 25 °C per un'ora e si è isolato il prodotto ottenuto mediante filtrazione.

In questo modo, si sono ottenuti 6,55 g del composto del titolo.

5 Resa: 93%.

Punto di fusione: da 204 a 206 °C (decomp.).

Esempio 10

Idrocloruro di trans N-{4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-cicloesil}-morfolina-4-carbammide

10 Si sono aggiunti 6,45 g (0,015 mol) di diidrocloruro del composto di formula (III) a una miscela di 125 ml di diclorometano e 12,25 ml di trietilammina e si è agitata la sospensione densa ottenuta a una temperatura da 20 a 25 °C per un'ora. Si è aggiunta la sospensione a una soluzione di 4,9 g di bis(triclorometil)carbonato in 50 ml di diclorometano a una temperatura tra -5-(-10) °C per un'ora. Si è aggiunta la miscela di reazione ottenuta a  
15 una soluzione di 10,44 g (0,12 mol) di morfolina in 70 ml di alcool isopropilico (IPA) raffreddato a una temperatura tra 0-(-10) °C, processo durante il quale si è mantenuta la temperatura della miscela di reazione al di sotto di 0 °C. In seguito all'agitazione a 0-10 °C per 30 minuti alla miscela di reazione si sono aggiunti 100 ml di acqua distillata in agitazione e si è regolato il pH della fase acquosa a 2-3. Si è concentrata la miscela di reazione a 130 ml  
20 sotto vuoto e si sono inoltre aggiunti 100 ml di acqua distillata. In seguito, si è diminuito il volume della miscela di reazione a 150 ml sotto vuoto. Si è agitata la sospensione a una temperatura tra 20 e 25 °C per un'ora e si è isolato il prodotto ottenuto mediante filtrazione.

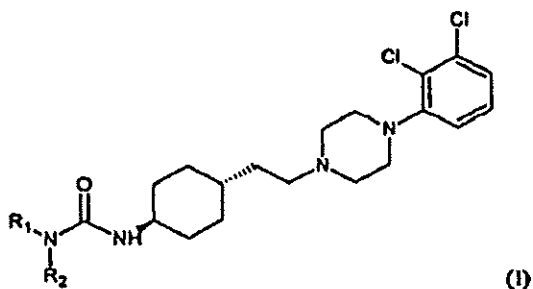
In questo modo, si sono ottenuti 7,1 g del prodotto del titolo.

Resa: 94%.

25 Punto di fusione: 197 °C (decomp.).

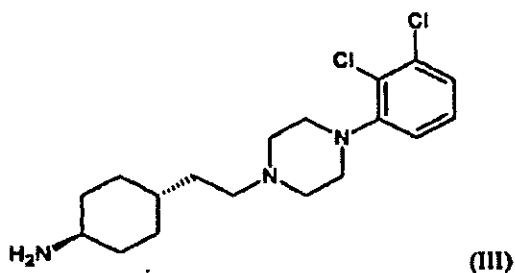
## RIVENDICAZIONI

### 1. Procedimento per la preparazione di composti di formula generale (I)



in cui R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> rappresentano indipendentemente

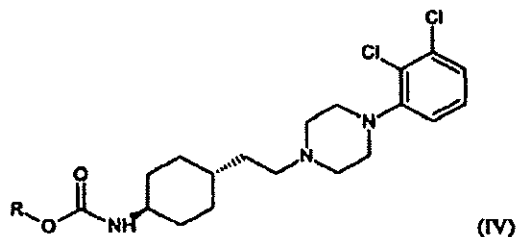
- 5           - idrogeno o
- C<sub>1-6</sub> alchile a catena lineare o ramificata opzionalmente sostituito con un gruppo arile, o
- C<sub>2-7</sub> alchenile contenente da 1 a 3 doppi legami, o
- arile monociclico, biciclico o triciclico opzionalmente sostituito con uno o più C<sub>1-6</sub>
- 10       alcossi, trifluoro-C<sub>1-6</sub> alcossi, C<sub>1-6</sub>-alcossicarbonile,  
C<sub>1-6</sub>alcanoile, arile, C<sub>1-6</sub> alchiltio, alogeno o ciano, o
- un gruppo cicloalchilico C<sub>3-14</sub> monociclico, biciclico o triciclico opzionalmente sostituito, o
- un gruppo tolilico, o
- 15       - R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> insieme all'azoto adiacente formano un anello eterociclico biciclico o monociclico opzionalmente sostituito saturo o insaturo che può contenere ulteriori eteroatomi scelti da atomi di ossigeno, azoto o zolfo
- e sali di acido cloridrico e/o loro idrati e/o solvati caratterizzati dal fatto di disciogliere o sospendere trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazina-1-il]-etil}-cicloesilammina di
- 20       formula (III)



o un suo sale, idrato o solvato in un solvente inerte in presenza di una base, aggiungendo in seguito un derivato di acido carbonico di formula generale (VI)

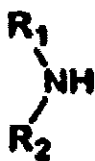


5 in cui R è alchile a catena C<sub>1-6</sub> lineare o ramificata o alchile C<sub>1-2</sub> completamente alogenato, Z è -O-R o -X, in cui R è come descritto sopra, X è alogeno, e facendo reagire il composto ottenuto di formula generale (IV),



in cui R è come descritto sopra,

10 in situ o, opzionalmente, in stato isolato con un'ammina di formula generale (V)



in cui R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> sono come descritto sopra per ottenere il composto di formula generale (I) e in seguito opzionalmente

formare i loro sali cloridrati e/o loro idrati e/o loro solvati.

15 2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il derivato di acido carbonico di formula generale (VI) è un estere di cloroformiato o

bis/triclorometil)carbonato.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che la reazione dei composti di formula generale (IV) e (V) è eseguita in situ senza isolamento del composto di formula generale (IV).

---

5 È traduzione conforme al testo originale