

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 786**

51 Int. Cl.:
C07D 295/073 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06706059 .0**
96 Fecha de presentación: **14.02.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1853576**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.11.2007**

54 Título: **BASE CRISTALINA DE TRANS-1-((1R,3S)-6-CLORO-3-FENILINDAN-1-IL)-3,3-DIMETILPIPERAZINA.**

30 Prioridad:
16.02.2005 DK 200500239
16.02.2005 US 653419 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.11.2011

73 Titular/es:
H.LUNDBECK A/S
OTTILIAVEJ 9
2500 VALBY-COPENHAGEN, DK

72 Inventor/es:
BANG-ANDERSEN, Benny y
LOPEZ DE DIEGO, Heidi

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

ES 2 368 786 T3

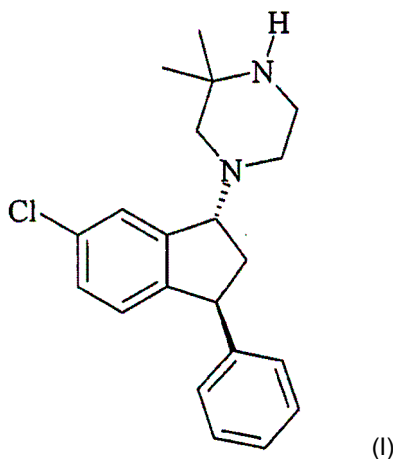
DESCRIPCION

Base cristalina de *trans*-1-((1*R*,3*S*)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazina.

La presente invención se refiere a base cristalina de *trans*-1-((1*R*,3*S*)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazina, a formulaciones de dicha base, al uso de dicha base en la preparación de una sal de *trans*-1-((1*R*,3*S*)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazina, a formulaciones de semejante sal, y al uso médico de dichas base o sal, en particular para el tratamiento de esquizofrenia u otras enfermedades que implican síntomas psicóticos.

Antecedentes de la invención

El compuesto que es el sujeto de la presente invención (Compuesto I, *trans*-1-((1*R*,3*S*)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazina) tiene la fórmula general (I).



El compuesto I y sus sales, entre ellas una sal de fumarato y una sal de maleato, se describen en el documento PCT/DK04/000546 (WO05/016901).

Tal como se describe en el documento PCT/DK04/000546, los inventores han hallado que el Compuesto I presenta una elevada afinidad hacia receptores D1 de dopamina (DA), hacia receptores D2 de DA y hacia adrenoreceptores alfa1. Además, se ha hallado que el Compuesto I es un antagonista en receptores D1 y D2 de dopamina y en receptores 5-HT_{2A} de serotonina. Tal como también se describe en el documento PCT/DK04/000546, el Compuesto I es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6 (es decir, presenta un potencial reducido de interacción de fármaco a fármaco) y tiene un efecto relativamente escaso sobre el intervalo QT en un modelo de conejo (es decir, presenta un potencial reducido para provocar la prolongación de intervalo QT inducida por fármacos y la aparición de arritmias cardíacas fatales, torsión de puntas (torsade de pointes, TdP), en el ser humano). Además, la actividad antagonista frente a 5-HT₂ del Compuesto I sugiere que el Compuesto I puede presentar un riesgo relativamente bajo de efectos secundarios extrapiramidales.

Las propiedades que se han bosquejado en lo que antecede, por ejemplo los ensayos de fijación (entre ellos, a receptores alfa1, D1 ó D2 de DA), ensayos de eficacia (entre ellos, respecto a receptores D1 ó D2 de DA, o receptores 5-HT_{2A} de serotonina), la inhibición de CYP2D6, y el intervalo QT pueden determinarse tal como se describe en el documento PCT/DK04/000546, en particular la sección de "Ejemplo", en las páginas 19-24 del texto de la solicitud tal como fue presentado con relación al documento PCT/DK04/000546.

Además, los inventores han hallado que el Compuesto I no ha inducido distonía cuando se ha ensayado en cerdos sensibilizados al haloperidol, lo que indica que el Compuesto I no posee respuesta o predisposición a SEP (síntomas extrapiramidales) en seres humanos.

El documento PCT/DK04/000546 describe los siguientes usos médicos del Compuesto I: una enfermedad en el sistema nervioso central, que incluye la psicosis, en particular esquizofrenia (por ejemplo síntomas positivos, negativos y/o depresivos) u otras enfermedades que implican síntomas psicóticos tales como, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, y otros trastornos psicóticos o enfermedades que cursan con síntomas psicóticos, por ejemplo manía en trastorno bipolar. También se ha descrito el uso del Compuesto I para el tratamiento de trastornos de ansiedad, trastornos afectivos que incluyen depresión, alteraciones del sueño, migraña, parkinsonismo inducido por neurolépticos, o bien abuso de cocaína, abuso de nicotina, abuso de alcohol y otros trastornos de abuso.

Tal como se indica en el documento PCT/DK04/000546, un grupo de compuestos estructuralmente relacionados con el Compuesto I, es decir, isómeros *trans* de 3-*aril*-1-(1-piperazinil)indanos sustituidos en la posición 2 y/o 3 del anillo de piperazina, han sido descritos en el documento EP 638 073; Bøgesø et al. en J. Med. Chem., 1995, 38, 4380-4392 y Klaus P. Bøgesø en "Drug Hunting, the Medicinal Chemistry of 1-Piperazino-3-phenylindans and Related Compounds", 1998, ISBN 87-88085-10-41. Por ejemplo, un compuesto enantioméricamente puro correspondiente a la fórmula (I) pero que se diferencia en que tiene un grupo *N*-metilo en lugar de un *N*-hidrógeno en la piperazina ha sido descrito en Bøgesø et al., en J. Med. Chem., 1995, 38, 4380-4392, véase la tabla 5, compuesto (-)-38.

Ninguna de la referencias mencionadas, aparte del documento PCT/DK04/000546, describe la forma enantiomérica específica anterior (Compuesto I) o su uso médico. El isómero *trans* en la forma del racemato de Compuesto I está divulgado sólo de manera indirecta como un intermedio en la síntesis del compuesto 38 en Bøgesø et al., en J. Med. Chem., 1995, 38, 4380-4392, mientras que no son descritos el uso médico del Compuesto I o de su correspondiente racemato. El Compuesto I como intermedio está divulgado en el documento PCT/DK04/000545 (WO05/016900).

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: muestra un difractograma de rayos X de polvo de una base libre cristalina de Compuesto I (obtenido empleando radiación CuK α_1).

Figura 2: muestra un termograma DSC de una base libre cristalina de Compuesto I.

En los Ejemplos que se presentan más adelante se revelan detalles adicionales de las figuras.

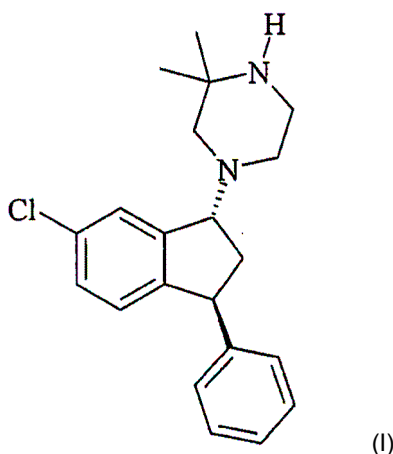
Descripción detallada de la invención

Mediante los métodos descritos en el documento PCT/DK04/000546, se ha obtenido Compuesto I como un aceite. Se ha hallado ahora que se puede obtener la base libre de Compuesto I como un producto cristalino que es una forma sólida favorable del Compuesto I tanto para el proceso de fabricación (por ejemplo se mejoran la manipulación y las propiedades de elaborabilidad en general) como para la formulación farmacéutica (por ejemplo, para los fines de la formulación se requieren propiedades físicas y químicas uniformes de los sólidos).

Además, se ha hallado que, durante la preparación del Compuesto I, se puede obtener una eficaz purificación del Compuesto I por cristalización de la base, y posteriormente formando opcionalmente una sal de la base. Durante la síntesis se puede formar, como impureza del producto final, algo de diastereoisómero *cis* de Compuesto I (es decir, 1-((1*S*,3*S*)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazina. Los inventores han hallado que el contenido final de isómero *cis* puede ser reducido sustancialmente mediante la precipitación de la base cristalina de Compuesto I. Además, la purificación con respecto a otras impurezas, por ejemplo detectadas por HPLC, se ve significativamente incrementada mediante la cristalización de la base libre (véase el Ejemplo 9 en donde otras impurezas distintas del isómero *cis* se reducen de 10% a 1%).

Contrastando con esto, los inventores han hallado que es difícil obtener Compuesto I sólido en la forma de una sal adecuada para la formulación farmacéutica, por ejemplo ha sido difícil preparar una sal de Compuesto I que tuviese una relación estequiométrica bien definida entre el ácido y el Compuesto I, incluso tras recristalización, y/o que no tuviese disolventes orgánicos o agua en el cristal.

Así, la invención se refiere a base cristalina de Compuesto I (fórmula I a continuación)



caracterizada por tener un difractograma de rayos X de polvo obtenido empleando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos a los siguientes ángulos 2θ : 6,1, 11,1, 12,1, 16,2, 16,8, 18,3, 18,6, 20,0;

En realizaciones adicionales, la base cristalina de Compuesto I está caracterizada por uno o más de:

- 5 (i) un termograma de DSC correspondiente al de la Figura 2;
- (ii) una curva de DSC que presenta una endoterma con inicio en aproximadamente 91-93°C;
- (iii) sustancialmente anhidra y/o exenta de disolvente;
- (iv) tiene una pureza de al menos 98%, medida por HPLC (en área).

- 10 Descrito de otra manera, la invención se refiere a la base libre del compuesto de fórmula (I) [Compuesto I, *trans*-1-((1*R*,3*S*)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazina] en una forma sólida que comprende base libre cristalina de Compuesto I. Se pretende que las siguientes realizaciones que se describen más adelante para "la base cristalina de Compuesto I", es decir, método de preparación, composiciones farmacéuticas, usos médicos, tales como el uso de la base libre de la invención en medicina, y métodos de tratamiento, se apliquen también a la base libre sólida de la invención como realizaciones adicionales de la invención.

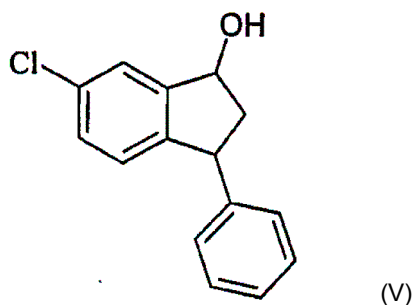
Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "forma sólida" en relación con el Compuesto I se refiere a cualquier forma sólida de Compuesto I ilustrada por la forma cristalina y la forma amorfa, así como sus mezclas, por contraste con, por ejemplo, el Compuesto I en forma de un aceite.

- 20 Tal como se emplean en la presente memoria, expresiones tales como "caracterizado por el difractograma de rayos X de polvo mostrado en la Figura (1), medido empleando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ " significa la forma cristalina de Compuesto I que tiene un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar a la Figura 1, es decir, que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo tal como el ilustrado en esa Figura, y medido en condiciones comparables tal como se describe en la presente memoria o mediante cualquier método comparable que utilice radiación $\text{CuK}\alpha_1$, teniendo en cuenta los márgenes de las variaciones del análisis.

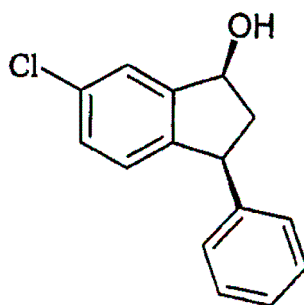
El hecho de que la base cristalina sea sustancialmente anhidra y exenta de disolvente puede juzgarse, por ejemplo, a partir del análisis por TGA, por ejemplo tal como se describe en los Ejemplos de la presente memoria.

- 30 En una realización, la base cristalina de la invención no es un solvato, es decir, la base cristalina de la invención no contiene moléculas de disolvente fijadas al cristal.

- 35 El compuesto de fórmula (I) en forma racémica se puede preparar, por ejemplo, de manera análoga a los métodos bosquejados en el documento EP 638 073, y en Bøgesø et al. en J. Med. Chem., 1995, 38, páginas 4380-4392, seguidos de resolución óptica del compuesto racémico mediante cristalización de sales diastéricas, obteniendo de este modo el enantiómero de fórmula (I), es decir, Compuesto I. De manera alternativa, se puede obtener Compuesto I mediante un método como el descrito en la solicitud de patente internacional PCT/DK04/000546, es decir, partiendo del compuesto V enantioméricamente puro, esto es, el compuesto Va ((1*S*,3*S*)-6-cloro-3-fenilindan-1-ol, véase más adelante). El compuesto V tiene la fórmula (V) siguiente con la configuración *cis*:



- 45 El compuesto Va tiene la fórmula (Va) siguiente, es decir también con configuración *cis*:



(Va)

Tal como se ha indicado antes, se forma durante la síntesis algo de diastereoisómero *cis* de Compuesto I como una impureza. De manera alternativa o adicional, la forma *cis* de Compuesto I puede ser eliminada por precipitación de una sal adecuada del compuesto de fórmula Compuesto I, por ejemplo la sal de HCl o una sal de un ácido orgánico tal como un diácido orgánico, por ejemplo una sal de fumarato o una sal de maleato del compuesto de fórmula (I), seguida opcionalmente por una o más recrystalizaciones.

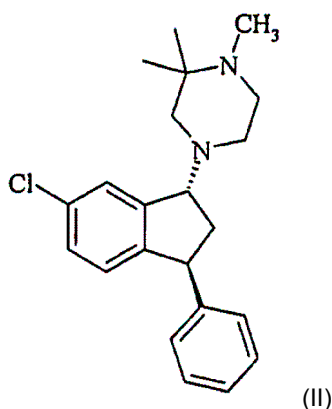
Hablando a grandes rasgos, la base cristalina de Compuesto I se puede preparar cristalizando la base de Compuesto I en el seno de un disolvente, es decir, un disolvente único adecuado o bien una mezcla adecuada de disolventes. En consecuencia, la expresión "un disolvente" tal como se emplea en la presente memoria incluye tanto un disolvente único como una mezcla de disolventes distintos. Se entiende que el disolvente puede eventualmente comprender agua, por ejemplo aproximadamente 0-10% de agua. El Compuesto I se puede preparar empleando métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos en la presente memoria.

A modo de guía general, se puede mezclar Compuesto I con un disolvente adecuado que pueda ser calentado para facilitar la disolución de Compuesto I. Las temperaturas preferidas a este respecto pueden abarcar desde aproximadamente 30°C hasta el punto de ebullición (es decir, la temperatura de reflujo) del disolvente o mezclas de disolventes. Las temperaturas más preferidas pueden abarcar desde aproximadamente 60°C hasta el punto de ebullición del disolvente. Se puede enfriar la mezcla resultante de disolvente y Compuesto I, para iniciar y/o continuar la cristalización. Preferiblemente se enfría la mezcla (es decir, el enfriamiento natural hasta la temperatura ambiente está incluido) hasta una temperatura que abarca desde, por ejemplo, aproximadamente menos 20°C hasta aproximadamente 20°C, por ejemplo la temperatura ambiente. Los sólidos precipitados pueden ser aislados de la mezcla enfriada mediante, por ejemplo, filtración o centrifugación, y si fuera necesario lavados con un disolvente adecuado tal como, pero sin quedar limitado a éste, el disolvente empleado para la cristalización, y secados a presión ambiente o bien "en vacío", a temperatura ambiente o ligeramente elevada, por ejemplo bajo una purga de nitrógeno. Se pueden añadir cristales de siembra a cualquier mezcla de cristalización para favorecer la cristalización.

En consecuencia, la invención se refiere, en un aspecto adicional, a un método para preparar base cristalina de Compuesto I en el cual método se forma la base cristalina de Compuesto I en un disolvente, por ejemplo acetato de etilo o heptano o una mezcla de los mismos. En una realización, la base cristalina de Compuesto I se prepara por cristalización de la base de Compuesto I en el seno de un disolvente, por ejemplo acetato de etilo o heptano o una mezcla de los mismos, y separación del disolvente de la base cristalina de Compuesto I obtenida.

La invención se refiere también a un método para preparar Compuesto I, caracterizado porque se libera la base de Compuesto I y se precipita para obtener la base libre de Compuesto I en forma cristalina, opcionalmente se recrystaliza una o más veces, y después se transforma en una sal de Compuesto I. En una realización, la base de Compuesto I se libera a partir de una sal bruta o mezcla bruta de Compuesto I. La expresión "mezcla bruta" significa en este contexto que la mezcla comprende impurezas, por ejemplo el diastereómero de Compuesto I y Compuesto V(a) y reaccionantes que no han reaccionado, que se desean eliminar. La mezcla bruta puede haber sido separada directamente desde la mezcla de reacción, o bien se puede haber sometido a la mezcla de reacción bruta a alguna purificación inicial. En consecuencia, la invención se refiere también a sales de Compuesto I obtenidas mediante un procedimiento que comprende los pasos de: (i) cristalizar la base de Compuesto I, y (ii) formar una sal a partir de la base, la cual sal es denominada también "una sal de la invención".

La invención se refiere también a un método para preparar el siguiente compuesto de fórmula II [*trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina; Compuesto II] o una de sus sales,



que comprende el paso de metilación en la amina secundaria del Compuesto I a fin de obtener la base libre de Compuesto II, y de manera alternativa precipitar dicho compuesto como una sal, en donde se produce Compuesto I según un método de la invención tal como se describe en la presente memoria, es decir, en particular comprende un paso en el cual se convierte Compuesto I en una base cristalina libre de Compuesto I. La síntesis de Compuesto II a partir de Compuesto I se describe en el documento WO05/016900. La sal de Compuesto II puede ser, por ejemplo, una sal de succinato o una sal de malonato, por ejemplo una sal de hidrogenosuccinato o una sal de hidrogenomalonato tales como se describen en el documento WO05/016900. En realizaciones adicionales, el Compuesto II o una de sus sales puede ser formulado posteriormente para proporcionar una composición farmacéutica.

Así, en aspectos adicionales la invención proporciona las siguientes realizaciones: base cristalina de Compuesto I obtenible, en particular obtenida, por un método tal como se describe en la presente memoria; una sal de Compuesto I obtenible, en particular obtenida, por un método tal como se describe en la presente memoria, por ejemplo una sal de fumarato o una sal de maleato o una sal de ácido clorhídrico de Compuesto I; una composición farmacéutica que comprende tal base de Compuesto I o una sal de Compuesto I obtenible u obtenida mediante un método de la invención; y los usos médicos tales como se describen en la presente memoria para estos productos de Compuesto I.

Las propiedades del Compuesto I indican que éste será útil como fármaco. En consecuencia, la presente invención se refiere además a una composición farmacéutica de la base cristalina de Compuesto I o una sal de la invención, junto con, por ejemplo, al menos un vehículo, carga o diluyente farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere también al uso médico de tal base cristalina o sal de la invención y composiciones, por ejemplo para el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central, entre ellas psicosis, en particular esquizofrenia u otras enfermedades que implican síntomas psicóticos, tales como, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, y otros trastornos psicóticos o enfermedades que cursan con síntomas psicóticos, por ejemplo manía en trastorno bipolar.

La presente invención se refiere también a la base cristalina de Compuesto I o una sal de la invención, para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo consistente en trastornos de ansiedad, trastornos afectivos que incluyen depresión, alteraciones del sueño, migraña, parkinsonismo inducido por neurolepticos, abuso de cocaína, abuso de nicotina, abuso de alcohol y otros trastornos de abuso.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un método para tratar trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, o manía en trastorno bipolar, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la base cristalina de Compuesto I o una sal de la invención.

Una realización adicional de la invención se refiere a un compuesto I para uso en un método para tratar síntomas positivos de esquizofrenia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la base cristalina de Compuesto I o una sal de la invención. Otra realización de la invención se refiere a un compuesto I para uso en un método para tratar síntomas negativos de esquizofrenia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la base cristalina de Compuesto I o una sal de la invención. Una realización adicional de la invención se refiere a un compuesto I para uso en un método para tratar síntomas depresivos de esquizofrenia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la base cristalina de Compuesto I o una sal de la invención. Un aspecto adicional de la invención se refiere a un Compuesto I para uso en un método para tratar manía y/o mantenimiento de trastorno bipolar que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la base cristalina de Compuesto I o una sal de la invención.

En el presente contexto, en particular para los usos farmacéuticos, se entiende que cuando se especifica la forma enantiomérica como se hace en la fórmula (I) para el Compuesto I, el compuesto es entonces relativamente puro estereoquímicamente, con preferencia el exceso enantiomérico es de al menos 60%, al menos 70%, y más preferiblemente al menos 80% (exceso enantiomérico de 80% significa que la proporción de Compuesto I a su enantiómero es 90:10 en la mezcla en cuestión), al menos 90%, al menos 96%, o preferiblemente al menos 98%.

En una realización preferida, el exceso enantiomérico de Compuesto I es al menos 90% (exceso enantiomérico de 90% significa que la proporción de Compuesto I a *cis*-1-((1*S*,3*S*)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazina es 95:5), al menos 95%, al menos 97%, o al menos 98%.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un compuesto I para uso en un método de tratamiento como se describe en la presente memoria, en donde el paciente tratado con la base cristalina de Compuesto I o una sal de la invención es tratado también con al menos un otro medicamento. Una realización particularmente relevante a este respecto es un compuesto I en tratamiento con otros medicamentos que son metabolizados por CYP2D6 o que al menos tienen ese potencial. En una realización adecuada, el otro medicamento es un antipsicótico. En consecuencia, una realización se refiere a la base cristalina o una sal de la invención o composición farmacéutica de la invención para uso en tratar a un paciente que padece esquizofrenia u otras psicosis que está siendo tratado también con otro u otros medicamentos, por ejemplo en donde este otro medicamento es un antipsicótico.

En otra realización, la invención se refiere a la base cristalina de Compuesto I, una sal de la invención, o composición farmacéutica de la invención para uso en tratar a un paciente que padece esquizofrenia u otras psicosis que es una persona que abusa de sustancias, por ejemplo de alcohol o estupefacientes.

La base cristalina de la invención, o la sal de la invención, o composición farmacéutica de la invención pueden ser administradas de cualquier manera adecuada, por ejemplo por vía oral, bucal, sublingual o parenteral, y el compuesto puede ser presentado en cualquier forma adecuada para tal administración, por ejemplo por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, soluciones o dispersiones, o bien por vía parenteral en forma de dispersiones o soluciones para inyección. En una realización, la base cristalina de la invención es administrada en forma de una entidad farmacéutica sólida, convenientemente en forma de un comprimido o una cápsula.

En la técnica son bien conocidos métodos para preparar preparaciones farmacéuticas sólidas. Así, se pueden preparar comprimidos mezclando el ingrediente activo con coadyuvantes, cargas y diluyentes ordinarios, y comprimiendo posteriormente la mezcla en una máquina comprimidora conveniente. Los ejemplos de coadyuvantes, cargas y diluyentes comprenden celulosa microcristalina, almidón de maíz, almidón de patata, lactosa, manitol, sorbitol, talco, estearato magnésico, gelatina, lactosa, gomas y similares. También se puede emplear cualquier otro coadyuvante o aditivo tales como colorantes, aromas, conservantes, etc., con tal de que sean compatibles con los ingredientes activos.

En particular, las formulaciones de comprimidos de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante compresión directa de Compuesto I en mezcla con coadyuvantes o diluyentes convencionales. Como alternativa, se puede emplear para la compresión de comprimidos un granulado en húmedo o granulado por fusión de Compuesto I, opcionalmente en mezcla con coadyuvantes o diluyentes convencionales.

Se pueden preparar disoluciones para inyección disolviendo el ingrediente activo y posibles aditivos en una parte del disolvente para inyección, preferiblemente agua estéril, ajustando la disolución al volumen deseado, esterilizando la disolución y envasándola en ampollas o viales adecuados. Se pueden añadir cualesquiera aditivos adecuados que se empleen convencionalmente en la técnica, tales como agentes tonificantes, conservantes, antioxidantes, agentes solubilizantes, etc. Como alternativa, se puede disolver la base libre cristalina en un aceite digerible o no digerible, mezclas de éstos o similares, para preparar una formulación de depósito intramuscular capaz de liberar el principio activo a lo largo de un período de tiempo prolongado.

La dosis diaria de compuesto de la fórmula (I) precedente, calculada como base libre, se sitúa convenientemente entre 1,0 y 160 mg/día, más convenientemente entre 1 y 100 mg, por ejemplo preferiblemente entre 2 y 55 mg.

Tal como se ha indicado antes, la invención se refiere en particular a:

- base cristalina de Compuesto I
- una sal de la invención, es decir, una sal de compuesto I preparada a partir de la base cristalina de Compuesto I;
- una composición farmacéutica tal como se describe en la presente memoria que comprende la base cristalina de Compuesto I o una sal de la invención;
- un uso médico tal como se describe en la presente memoria para el Compuesto I;

en donde Compuesto I es uno que tiene un exceso enantiomérico de al menos 60% (exceso enantiomérico de 60% significa que la proporción de Compuesto I respecto a su enantiómero es 80:20 en la mezcla en cuestión), al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 96%, preferiblemente al menos 98%.

Una realización se refiere a base cristalina de Compuesto I, o una sal de la invención o composición farmacéutica de la invención y los usos tales como se describen en la presente memoria, en donde Compuesto I es uno que tiene un

exceso diastereomérico de al menos 10% (exceso diastereomérico de 10% significa que la proporción de Compuesto I respecto al diastereoisómero *cis*-(1*S*,3*S*) es 55:45 en la mezcla en cuestión), al menos 25%, al menos 50%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 97%, preferiblemente al menos 98%.

- 5 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "tratamiento" en relación con una enfermedad incluye también prevención si puede ser el caso. Tal como se emplea en la presente memoria, el término "enfermedad" incluye también un trastorno si puede ser el caso.

Se ilustrará la invención en los siguientes ejemplos no limitantes.

10

Ejemplos

Métodos analíticos

- 15 El exceso enantiomérico de Compuesto (Va) en el Ejemplo 1 se determina mediante HPLC quiral utilizando una columna CHIRALCEL® OD, de 0,46 cm de diámetro interno x 25 cm de longitud, de 10 µm, a 40°C. Se utiliza *n*-hexano/etanol 95:5 (volumen/volumen) como fase móvil con un caudal de 1,0 ml/minuto, y la detección se realiza empleando un detector UV a 220 nm.

- 20 El exceso enantiomérico de Compuesto (I) se puede determinar mediante electroforesis capilar (sigla inglesa CE) en sílice fundida utilizando las siguientes condiciones: capilar: 50 µm de diámetro interno x 48,5 cm de longitud, tampón de análisis: β-ciclodextrina 1,25 mM en dihidrogenofosfato sódico 25 mM, pH 1,5, voltaje: 16 kV, temperatura: 22°C, inyección: 40 mbar durante 4 segundos, detección: detección mediante matriz de diodos de columna a 195 nm, concentración de la muestra: 500 µg/ml. En este sistema, el Compuesto I tiene un tiempo de retención de aproximadamente 10 minutos, y el otro enantiómero tiene un tiempo de retención de aproximadamente 11 minutos.

- 25 Los espectros ¹H NMR se registran a 500,13 MHz en un instrumento Bruker Avance DRX500 o bien a 250,13 MHz en un instrumento Bruker AC 250. Se utilizan como disolventes cloroformo (99,8% de D) o dimetilsulfóxido (99,8% de D), y se emplea tetrametilsilano (TMS) como patrón interno de referencia.

- 30 La pureza del Compuesto I se determina mediante HPLC (por ejemplo también la proporción *cis/trans*) utilizando una columna Luna C18(2) 150*4,6 mm (3 µm) a 40°C. La fase móvil es tampón de fosfato a pH 7,4/acetonitrilo 40/60, tiempo de análisis 60 minutos, y una vez transcurridos 32 minutos se aplica un gradiente de acetonitrilo/agua 90/10. La detección se lleva a cabo empleando un detector UV a 220 nm.

- 35 La proporción *cis/trans* del Compuesto I e intermedios clave se puede determinar también utilizando ¹H NMR tal como se describe, por ejemplo, en Bøgesø et al., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 4380-4392 (página 4388, columna derecha). Por lo general, por NMR se puede detectar un contenido de aproximadamente 1% del isómero no deseado. Los puntos de fusión se miden por medio de calorimetría diferencial de barrido (siglas inglesas DSC). El equipo es un TA-Instruments DSC-Q1000 calibrado a 5°/minuto para proporcionar el punto de fusión como valor de inicio. Se calientan aproximadamente 2 mg de muestra a razón de 5°/minuto en un crisol cerrado sin apretar, bajo flujo de nitrógeno.

- 40 El análisis termogravimétrico (TGA) utilizado para la estimación del contenido de disolvente/agua del material seco se lleva a cabo utilizando un TA-Instruments TGA-Q500. Se calientan 1-10 mg de muestra a razón de 10°/minuto en un crisol abierto, bajo flujo de nitrógeno.

- 45 Los difractogramas de rayos X de polvo se midieron en un difractómetro de rayos X PANalytical X'Pert PRO utilizando radiación CuK_{α1}. Las muestras se midieron en modo de reflexión en el intervalo de 2θ de 5-40° utilizando un detector X'celerator.

- 50 La rotación óptica se mide en un polarímetro, Perkin Elmer modelo 241.

Síntesis

Ejemplo 1 Síntesis de (1*S*,3*S*)-6-cloro-3-fenilindan-1-ol (Va) mediante el uso de cromatografía quiral

- 55 Se resuelve *cis*-6-cloro-3-fenilindan-1-ol (V) (preparado como se describe en PCT/DK04/000546, es decir, adaptando el método descrito en Bøgesø et al., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 4380-4392 utilizando etanol como disolvente, y llevando a cabo la reacción a aproximadamente 0°C) (492 gramos) mediante cromatografía preparativa, empleando una columna CHIRALPAK® AD, de 10 cm de diámetro interior x 50 cm de longitud, 10 µm, a 40°C. Se utiliza metanol como fase móvil con un caudal de 190 ml/minuto, y la detección se lleva a cabo empleando un detector UV a 287 nm. El alcohol racémico (V) se inyecta en forma de una disolución de 50.000 ppm en metanol; se inyectan 90 ml con intervalos de 28 minutos. Se combinan todas las fracciones que contienen el compuesto del título con más de 98% de exceso enantiomérico, y se evaporan hasta sequedad utilizando un evaporador rotatorio, seguido de secado

en vacío a 40°C. El rendimiento son 220 gramos en forma de un sólido. El análisis elemental y por NMR son conformes con la estructura, y el exceso enantiomérico es superior a 98% por HPLC quiral, $[\alpha]_D^{20} +44,5^\circ$ (c=1,0, metanol).

5 Ejemplo 2 Síntesis de (1S,3S)-3,5-dicloro-1-fenilindano

Se disuelve en THF (1500 ml) *cis*-(1S,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-ol (Va) (204 gramos) obtenido como se describe en el Ejemplo 1, y se enfría hasta -5°C. Se añade gota a gota cloruro de tionilo (119 gramos) en forma de una disolución en THF (500 ml), en el transcurso de 1 hora. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añade hielo (100 g) a la mezcla de reacción. Cuando se ha fundido el hielo, se separan la fase acuosa (A) y la fase orgánica (B), y la fase orgánica B se lava dos veces con bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml). Se combinan las fases de bicarbonato sódico acuoso con la fase acuosa A, se ajustan a pH 9 con hidróxido de sodio (del 28%), y se utilizan para lavar una vez más la fase orgánica B. Se separan la fase acuosa (C) resultante y la fase orgánica B, y la se extrae la fase acuosa C con acetato de etilo. Se combina la fase de acetato de etilo con la fase orgánica B, se secan con sulfato magnésico, y se evaporan hasta sequedad utilizando un evaporador rotatorio, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite. Rendimiento 240 gramos, que se utilizan directamente en el Ejemplo 5a. La proporción *cis/trans* es 77:23 por NMR.

20 Ejemplo 3 Síntesis de 3,3-dimetilpiperazin-2-ona

Se agitan carbonato potásico (390 gramos) y etilendiamina (1001 gramos) con tolueno (1,50 litros). Se añade una disolución de 2-bromoisobutirato de etilo (500 gramos) en tolueno (750 ml). Se calienta la suspensión hasta reflujo durante una noche, y se filtra. La torta del filtro se lava con tolueno (500 ml). Se calientan los filtrados combinados (volumen 4,0 litros) en un baño de agua, y se destilan a 0,3 atmósferas utilizando un aparato Claisen. Los primeros 1200 ml de destilado se recogen a 35°C (la temperatura en la mezcla es 75°C). Se añade más tolueno (600 ml), y se recogen otros 1200 ml de destilado a 76°C (la temperatura en la mezcla es 80°C). Se añade de nuevo tolueno (750 ml), y se recogen 1100 ml de destilado a 66°C (la temperatura en la mezcla es 71°C). Se agita la mezcla en un baño de hielo y se inocula, con lo cual el producto precipita. Se aísla el producto por filtración, se lava con tolueno, y se seca durante una noche en una estufa de vacío a 50°C. Rendimiento 171 g (52%) de 3,3-dimetilpiperazin-2-ona. NMR consistente con la estructura.

Ejemplo 4 Síntesis de 2,2-dimetilpiperazina

Se calienta a 50-60°C una mezcla de 3,3-dimetilpiperazin-2-ona (8,28 kg, 64,6 moles, preparación a gran escala análoga a la preparación descrita en el Ejemplo 3) y tetrahidrofurano (THF) (60 kg), proporcionando una disolución ligeramente turbia. Se agita bajo nitrógeno THF (50 kg), y se añade LiAlH_4 (250 g, en una bolsa de plástico soluble), lo que produce un lento desprendimiento de gas. Cuando ha terminado el desprendimiento de gas, se añade más LiAlH_4 (se emplea un total de 3,0 kg, 79,1 moles) y la temperatura sube de 22°C a 50°C a causa de la exotermia. Se añade lentamente la disolución de 3,3-dimetilpiperazin-2-ona, en el transcurso de 2 horas, a 41-59°C. Se agita la suspensión durante una hora más a 59°C (temperatura de camisa 60°C). Se enfría la mezcla, y se añade agua (3 litros) en el transcurso de dos horas, manteniendo la temperatura por debajo de 25°C (es necesario enfriar con una temperatura de camisa de 0°C). Después se añade hidróxido de sodio acuoso (al 15%, 3,50 kg) en el transcurso de 20 minutos a 23°C, siendo necesario enfriar. Se añade más agua (9 litros) en el transcurso de media hora (es necesario enfriar), y se agita la mezcla durante una noche bajo nitrógeno. Se añade agente filtrante Celite (4 kg), y se filtra la mezcla. Se lava con THF (40 kg) la torta del filtro. Se concentran en el reactor los filtrados combinados, hasta que la temperatura en el reactor es 70°C (temperatura de destilación 66°C) a 800 mbar. El residuo (12,8 kg) se concentra adicionalmente en un evaporador rotatorio hasta aproximadamente 10 litros. Finalmente, la mezcla se destila fraccionadamente a presión atmosférica, y el producto se recoge a 163-4°C. Rendimiento 5,3 kg (72%). La NMR concuerda con la estructura.

50 Ejemplo 5a Síntesis de sal de hidrogenomaleato de *trans*-1-(1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazinio (Compuesto I)

Se disuelve *cis*-(1S,3S)-3,5-dicloro-1-fenilindano (240 g) en butan-2-ona (1800 ml). Se añaden carbonato potásico (272 g) y 2,2-dimetilpiperazina (preparada como se describe en el Ejemplo 4) (113 g), y se calienta la mezcla hasta la temperatura de reflujo durante 40 horas. Se añaden dietiléter (2 litros) y ácido clorhídrico (1M, 6 litros) a la mezcla de reacción. Se separan las fases, y con ácido clorhídrico concentrado se reduce el pH de la fase acuosa desde 8 hasta 1. Se utiliza la fase acuosa para lavar una vez más la fase orgánica, con el fin de asegurar que todo el producto se encuentre en la fase acuosa. Se añade hidróxido sódico (al 28%) a la fase acuosa hasta que su pH es 10, y se extrae dos veces con dietiléter (2 litros) la fase acuosa. Se combinan los extractos en dietiléter, se secan con sulfato sódico, y se evaporan hasta sequedad empleando un evaporador rotatorio. Rendimiento 251 g de base libre de Compuesto I en forma de un aceite. Proporción *cis/trans* 18:82, según NMR. El aceite bruto (unos 20 gramos) fue purificado adicionalmente mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/etanol/trietilamina 90:5:5) seguida de evaporación hasta sequedad en un evaporador rotatorio. Rendimiento 12 gramos de base libre de Compuesto I en forma de un aceite (proporción *cis/trans* 10:90, según NMR). Se disuelve el aceite en etanol (100 ml), y a esta disolución se añade una disolución de ácido maleico en etanol

hasta pH 3. Se agita a temperatura ambiente, durante 16 horas, la mezcla resultante, y se recoge por filtración el precipitado formado. Se reduce el volumen de etanol y se recoge otra tanda de precipitado. Rendimiento 3,5 gramos de sólido, es decir, sal de hidrogenomaleato de Compuesto I (por NMR no se detecta isómero *cis* del compuesto del título). El exceso enantiomérico es >99% por CE. El punto de fusión es 175-178°C. La NMR concuerda con la estructura.

Ejemplo 5b Síntesis de sal de cloruro de hidrógeno de trans-1-(1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazinio (Compuesto I)

Se disuelve *cis*-(1S,3S)-3,5-dicloro-1-fenilindano (preparación a gran escala análoga a la preparación descrita en el Ejemplo 2) (50,9 kg) en MIBK (248 kg). Se añaden carbonato potásico (56,8 kg) y 2,2-dimetilpiperazina (29,6 kg), y se calienta la mezcla a una temperatura de 100°C durante 8 horas. Se enfría la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y después se separa por filtración material inorgánico insoluble. Después se lava con agua (520 litros) el filtrado, se separan las fases, y se ajusta el pH de la fase orgánica a un valor entre 3 y 6 mediante la adición lenta de cloruro de hidrógeno (15,4 kg de disolución acuosa al 37%). Durante la adición, el producto se separa. Se filtra el producto en un filtro nucha, y se lava la torta del filtro con MIBK (100 kg) y ciclohexano (80 kg). Se seca el producto a 50°C y 0,05 bares durante 12 horas.

Rendimiento: 40 kg de Compuesto I (según el análisis por NMR no se detecta isómero *cis*). El exceso enantiomérico es >99% por CE. El espectro NMR concuerda con la estructura.

Ejemplo 6a Síntesis de la base libre de Compuesto I a partir de una sal de hidrogenomaleato

Se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos una mezcla de hidrogenomaleato de *trans*-1-(1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazinio (9,9 gramos), amoníaco acuoso concentrado (100 ml), salmuera (150 ml) y acetato de etilo (250 ml). Se separan las fases, y se extrae una vez más con acetato de etilo la fase acuosa. Se lavan con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran, y se evaporan hasta sequedad en vacío. Rendimiento 7,5 gramos de Compuesto I en forma de un aceite, que puede solidificar al reposar. La NMR concuerda con la estructura.

Ejemplo 6b Síntesis de la base libre de Compuesto I a partir de una sal de cloruro de hidrógeno

Se preparó la base libre del Compuesto I tal como se describe en el Ejemplo 6a mediante el empleo de hidrogenocloruro de *trans*-1-(1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazinio como sustituto del hidrogenomaleato de *trans*-1-(1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazinio.

El rendimiento de Compuesto I fue 9,0 gramos partiendo de 10,2 gramos de hidrocloreuro de *trans*-1-(1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazinio.

Ejemplo 7a Preparación de base cristalina de Compuesto I a partir de 6a

Se disolvió en acetato de etilo (30 ml) Compuesto I (9,0 gramos obtenidos como se describe en el Ejemplo 6a), y posteriormente se añadió heptano (75 ml) a la disolución. Se dejó agitando la disolución durante 4-16 horas. En algunos casos se observó cristalización, y se obtuvo por filtración el material cristalino. En otros casos no se observó cristalización, y se eliminó por destilación una parte del disolvente. Se detuvo la destilación cuando la temperatura de destilación cambió del punto de ebullición del acetato de etilo al punto de ebullición del heptano. Se dejó que la solución remanente se enfriase hasta la temperatura ambiente a temperatura ambiente, y en un baño de agua/hielo antes de la filtración. Se pudo iniciar la cristalización rascando con una espátula de vidrio o mediante siembra. El Compuesto I cristalino se aisló por filtración. Rendimiento 6,8 gramos (74%). La NMR concuerda con la estructura. Punto de fusión: 92,4°C (temperatura de inicio en DSC), el exceso enantiomérico por CE es >99%.

Ejemplo 7b Preparación de base cristalina de Compuesto I a partir de 6b

Se preparó tal como se describe en el Ejemplo 7a partiendo de 9,0 gramos de base bruta. Rendimiento 6,8 gramos. Punto de fusión 92,3°C (temperatura de inicio en DSC), y el exceso enantiomérico determinado por CE es >99%.

Ejemplo 8 Caracterización de la base cristalina de Compuesto I

La base cristalina de Compuesto I obtenida por un método como se describe en los Ejemplos 7a y 7b tenía el difractograma de rayos x de polvo (siglas inglesas XRPD) que se muestra en la Figura 1 y estaba caracterizada por las siguientes reflexiones (picos) en el difractograma de rayos x de polvo, medidas empleando radiación CuK α_1 en los ángulos 2-theta: 6,1, 11,1, 12,1, 16,2, 16,8, 18,3, 18,6, 20,0.

La base cristalina tenía además un termograma DSC correspondiente al de la Figura 2, y una curva DSC que mostraba una endoterminia con inicio a aproximadamente 91-93°C.

La base cristalina obtenida era anhidra y exenta de disolvente, juzgado a partir del análisis por TGA.

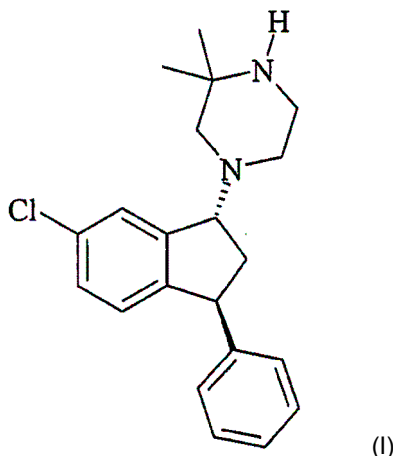
Ejemplo 9 Preparación de base cristalina de Compuesto I a partir de Compuesto I bruto del Ejemplo 5a

Se disolvió en acetato de etilo (5 ml) Compuesto I (2,0 gramos de aceite bruto obtenido como se describe en el Ejemplo 5a, pureza determinada por HPLC: 73% en área, proporción *cis/trans* 17/73), y posteriormente se añadió heptano (10 ml) a la disolución. Se eliminó por destilación una parte del disolvente, y a la solución remanente se añadió una espátula de Compuesto I cristalino (obtenido de 7a ó 7b). Se dejó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. El Compuesto I cristalino se aisló por filtración.

La NMR concuerda con la estructura. Pureza HPLC (% en área): 98%, contenido del isómero *cis*: 1%, el exceso enantiomérico por CE es >99%.

REIVINDICACIONES

1. Una base cristalina del compuesto de fórmula (I), Compuesto I, *trans*-1-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazina,



caracterizada por tener un difractograma de rayos X de polvo, obtenido empleando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$), que muestra picos a los siguientes ángulos 2θ : 6,1, 11,1, 12,1, 16,2, 16,8, 18,3, 18,6, 20,0.

2. La base cristalina según la reivindicación 1, caracterizada por tener un termograma de DSC correspondiente al de la Figura 2.

3. La base cristalina según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada por tener una curva de DSC que presenta una endotermia con inicio en aproximadamente 91-93°C.

4. La base cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que es anhidra.

5. La base cristalina según la reivindicación 4, que está exenta de disolvente.

6. La base cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que tiene una pureza de al menos 98% medida por HPLC (en área).

7. La base cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el exceso enantiomérico de Compuesto I es al menos 98%.

8. La base cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso en medicina.

9. Una composición farmacéutica que comprende la base cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

10. Uso de la base cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo consistente en: enfermedades que implican síntomas psicóticos, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastornos afectivos, alteraciones del sueño, migraña, parkinsonismo inducido por neurolépticos, y trastornos de abuso.

11. Uso según la reivindicación 10, en donde dicho trastorno afectivo es depresión.

12. Uso según la reivindicación 10, en donde dicho trastorno de abuso es abuso de cocaína, abuso de nicotina o abuso de alcohol.

13. Uso según la reivindicación 10 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia u otros trastornos psicóticos.

14. Uso según la reivindicación 13 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de uno o más de: síntomas positivos, síntomas negativos y síntomas depresivos de esquizofrenia.

15. Uso de la base cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo consistente en: esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico

compartido, y manía en trastorno bipolar.

16. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10-15, en donde el paciente tratado está también en tratamiento con al menos un otro medicamento.

17. Un método para preparar base cristalina de Compuesto I según se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado porque dicho Compuesto I cristalino se forma en un disolvente.

18. El método según la reivindicación 17, en donde dicho disolvente es acetato de etilo o heptano o una mezcla de los mismos.

19. El método según la reivindicación 17 ó 18, que comprende cristalizar por precipitación la base de Compuesto I en el seno del disolvente, y separar el disolvente de la base cristalina de Compuesto I obtenida.

20. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 17-19, en donde dicha base cristalina de Compuesto I es como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 2-7.

21. Base cristalina de Compuesto I obtenible por el método según una cualquiera de las reivindicaciones 17-19.

22. Un método para fabricar Compuesto I que tiene la fórmula definida en la reivindicación 1, que comprende un paso en donde se convierte Compuesto I en una base libre cristalina de Compuesto I.

23. El método según la reivindicación 22, que comprende adicionalmente convertir la base cristalina de Compuesto I en una sal de Compuesto I.

24. El método según la reivindicación 23, caracterizado porque se libera la base de Compuesto I y se precipita en forma cristalina, y después se convierte en una sal de Compuesto I.

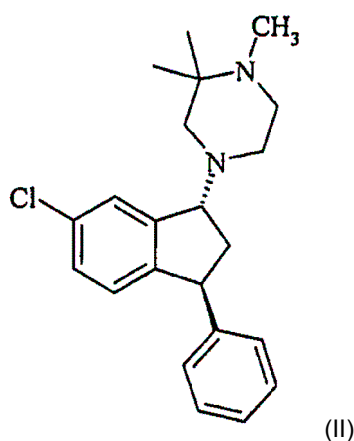
25. El método según la reivindicación 24, en donde la base precipitada de Compuesto I en forma cristalina es recristalizada una o más veces antes de ser convertida en una sal de Compuesto I.

26. El método según la reivindicación 24 ó 25, en donde dicha base de Compuesto I es liberada desde una sal bruta o mezcla bruta de Compuesto I.

27. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 22-26, en donde dicha base cristalina de Compuesto I se obtiene de acuerdo con el método según la reivindicación 17 ó 18.

28. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 22-27, que comprende además preparar una composición farmacéutica que comprende Compuesto I o una de sus sales.

29. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 22-27, que comprende además el paso de metilación en la amina secundaria del Compuesto I para obtener la base libre del compuesto de fórmula II:



30. El método según la reivindicación 29, en donde el compuesto de fórmula II es precipitado como una sal.

31. El método según la reivindicación 30, en donde dicha sal es una sal de succinato o una sal de malonato de Compuesto II.

32. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 29-31, que comprende además preparar una composición farmacéutica que comprende Compuesto II o una de sus sales.

5 33. La base libre del compuesto de fórmula (I) [Compuesto I, *trans*-1-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazina] como se ha definido en la reivindicación 1, en una forma sólida.

34. La base libre según la reivindicación 33, en donde dicho sólido comprende base cristalina de Compuesto I.

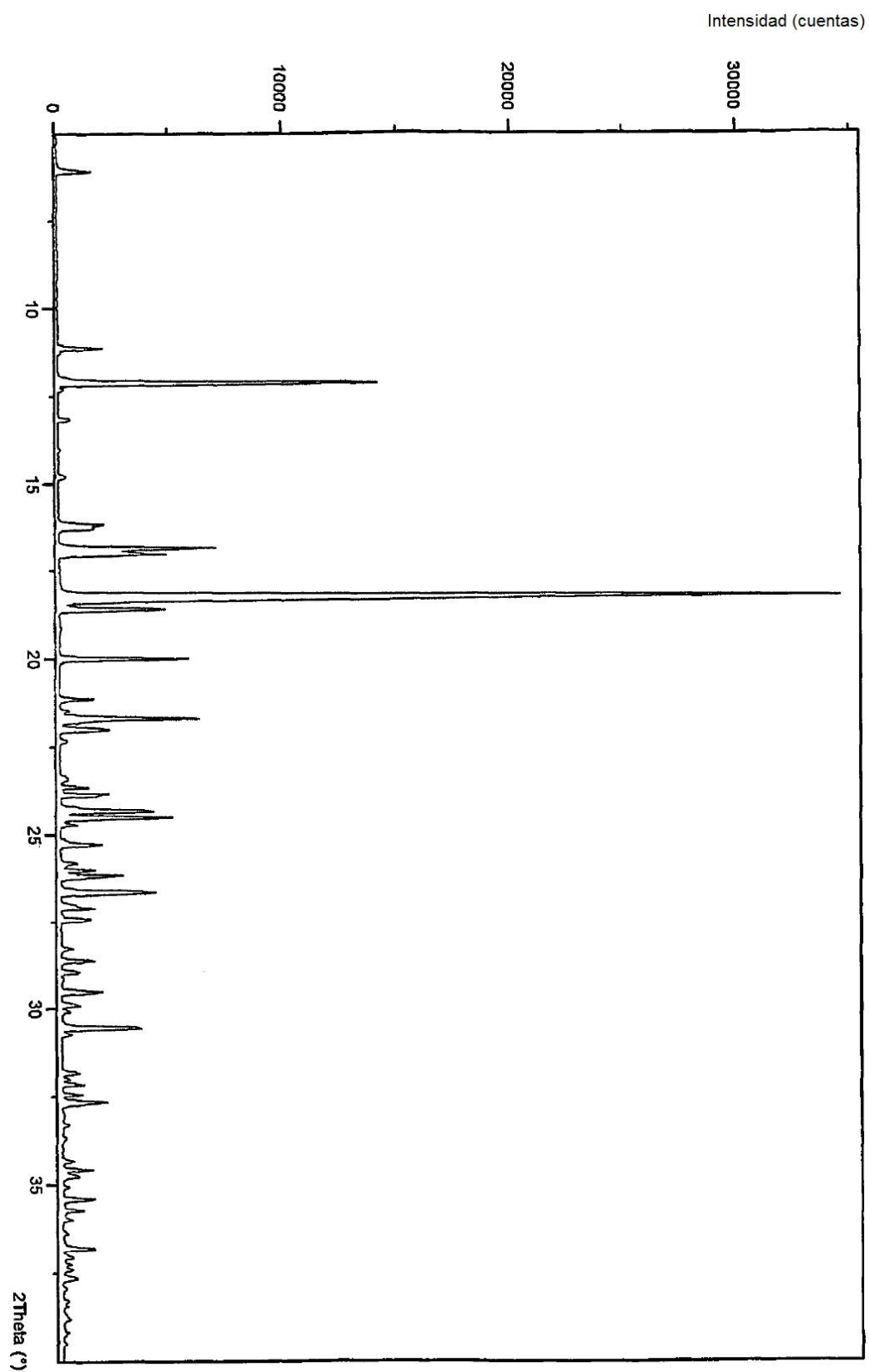


Figura 1

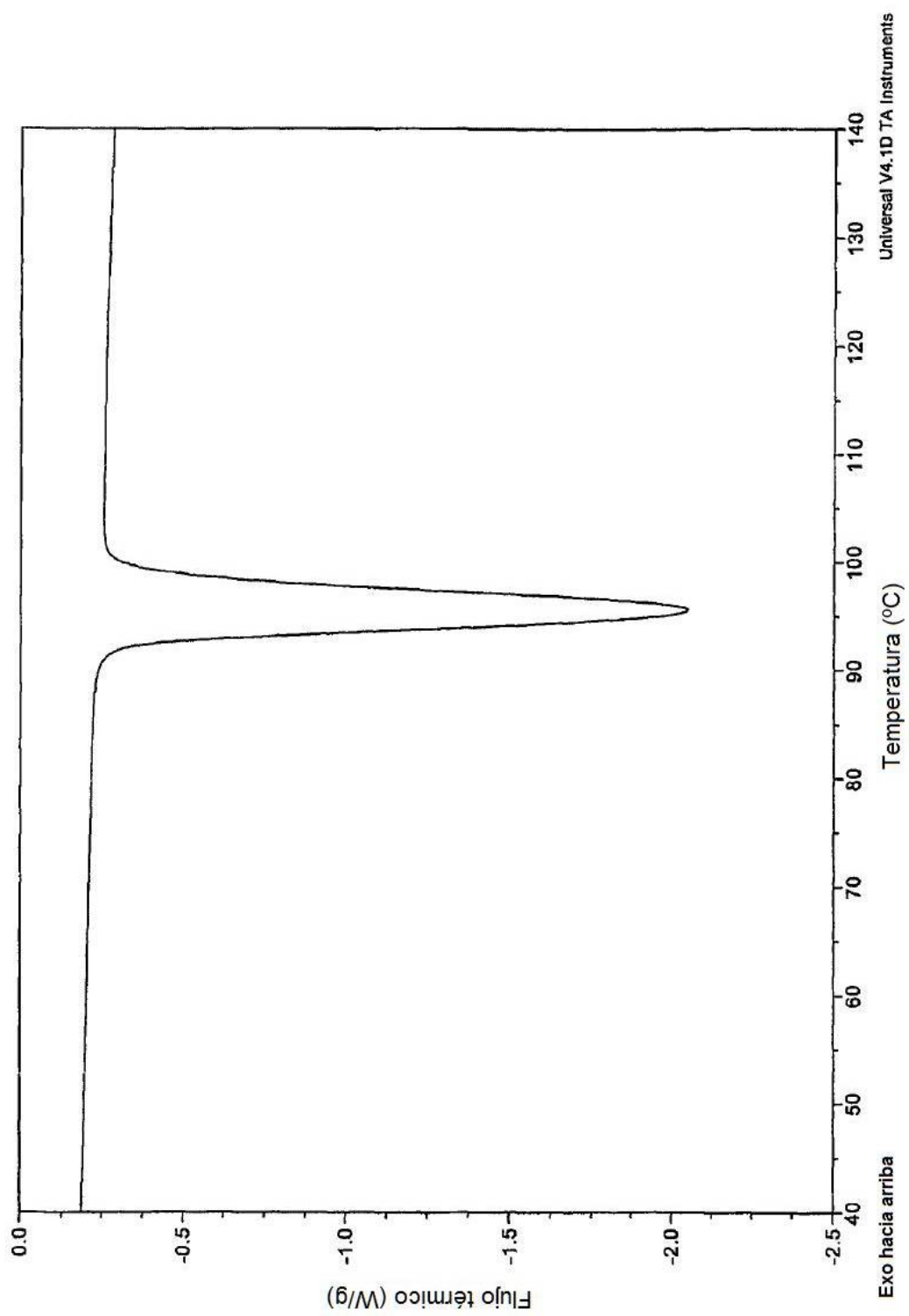


Figura 2