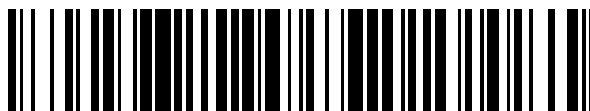


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 369**

51 Int. Cl.:
C07D 241/04 (2006.01)
C07C 17/16 (2006.01)
C12P 7/22 (2006.01)
C07C 25/22 (2006.01)
C07C 35/32 (2006.01)
C12P 41/00 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
C07C 29/143 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04762772 .4**
96 Fecha de presentación: **18.08.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1658277**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.05.2006**

54 Título: **Sales de succinato y malonato de TRANS-4-((1R,3S)-6-CLORO-3-FENILINDAN-1-IL)-1,2,2-TRIMETILPIPERAZINA y el uso como medicamento**

30 Prioridad:
18.08.2003 DK 200301180
18.08.2003 US 496058 P
11.09.2003 DK 200301305
14.11.2003 US 520246 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2012

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

72 Inventor/es:
LOPEZ DE DIEGO, Heidi;
NIELSEN, Ole;
RINGGARD, Lone, Munch;
SVANE, Henrik;
DAHL, Allan, Carsten;
HOWELLS, Mark;
BANG-ANDERSEN, Benny y
LYNGSO, Lars Ole

74 Agente/Representante:
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 2 383 369 T3

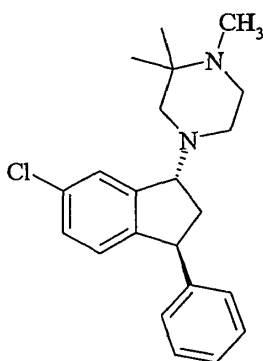
DESCRIPCIÓN

Sales de succinato y malonato de trans-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina y el uso como medicamento

- 5 La presente invención se refiere a 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina, en particular a las sales hidrógeno succinato e hidrógeno malonato de la misma, a métodos para la preparación de 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina y las sales de la misma, a composiciones farmacéuticas que contienen estas sales, y al uso médico de las mismas, incluyendo el tratamiento de la esquizofrenia u otras enfermedades que implican síntomas psicóticos.

FUNDAMENTO DE LA INVENCION.

- 10 El compuesto que es el sujeto de la presente invención [4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina tiene la fórmula general (I):



(I)

y se describe genéricamente en el documento EP 638 073.

- 15 El documento EP 638 073 cubre un grupo de isómeros trans de 3-aril-1-(1-piperazinil) indanos sustituidos en la posición 2 y/o 3 del anillo de piperazina. Se describe que los compuestos tienen una elevada afinidad por los receptores D1 y D2 de la dopamina y el receptor 5-HT2, y se sugiere que son útiles para el tratamiento de diversas enfermedades del sistema nervioso central, entre las que se incluye la esquizofrenia. El documento EP 638 073 no describe la forma enantiomérica específica del compuesto de fórmula (I) anterior, solamente se describen isómeros *trans* en forma de racematos.

- 20 El enantiómero de fórmula (I) anterior ha sido descrito por Bøgesø et al. en J. Med. Chem., 1995, 38, pp. 4380 - 4392, en la forma de la sal fumarato, véase la tabla 5, compuesto (-)-38. Esta publicación concluye que los enantiómeros (-) del compuesto 38 son potentes antagonistas de D1/D2 que indican alguna selectividad de D1 in vitro mientras que in vivo es equipotente como antagonista de D1 y D2. El compuesto se describe también como un potente antagonista de 5-HT2 y como poseedor de una alta afinidad por los adrenoceptores α_1 . Se menciona también que el compuesto no induce catalepsia en ratas.

El racemato correspondiente, así como la sal fumarato del compuesto de fórmula (I) anterior se describe también por Klaus P. Bøgesø en "Drug Hunting, the Medicinal Chemistry of 1-piperazino-3-fenilindans y Related Compounds", 1998, ISBN 87-88085-10-4 (véase p. ej. el compuesto 69 en la tabla 3, p. 47 y en la tabla 9A, p. 101).

- 30 Así pues, el compuesto de fórmula (I) es un antagonista mixto de D1/D2, un antagonista de 5-HT2 y tiene también afinidad por adrenoceptores α_1 . En lo que sigue se hace un esquema de la posible vinculación entre diferentes enfermedades y los receptores D1 y D2 de dopamina, los receptores 5-HT2 y los adrenoceptores α_1 , respectivamente.

- 35 La etiología de la esquizofrenia no se conoce, pero la hipótesis de la dopamina de la esquizofrenia (Carlsson, *Am. J. Psychiatry* 1978, 135, 164 - 173), formulada a principios de la década de 1960, ha proporcionado un marco teórico para la comprensión de los mecanismos biológicos que se encuentran bajo este trastorno. En su forma más simple, la hipótesis de la dopamina establece que la esquizofrenia esta asociada con un estado hiperdopaminérgico, noción que viene apoyada por el hecho de que todos los fármacos antipsicóticos del mercado ejercen actualmente cierto antagonismo del receptor D2 de dopamina (Seeman *Science and Medicine* 1995, 2, 28 - 37). Sin embargo, aunque se acepta generalmente que el antagonismo de los receptores D2 de la dopamina en las regiones límbicas del cerebro desempeñan un papel clave en el tratamiento de síntomas positivos de esquizofrenia, el bloqueo de receptores D2 en regiones estriatales del cerebro causa síntomas extrapiramidales (EPS). Como se describe en el documento EP 638 073, se ha observado un perfil de inhibición de receptor mixto D1/D2 de dopamina con algo denominado compuestos antipsicóticos "atípicos", en particular con clozapina, usada en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos.

También se ha sugerido que acciones antagonistas α_1 centrales contribuyen a mejorar las propiedades antipsicóticas (Millan et al, *JPET*, 2000, 292, 38 - 53).

Además, se han relacionado antagonistas selectivos D1 con el tratamiento de trastornos del sueño y de adicción al alcohol (D. N. Eder, *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2002 3(2): 284 - 288).

- 5 La dopamina puede también desempeñar un importante papel en la etiología de trastornos afectivos (P. Willner, *Brain. Res. Rev.* 1983, 6, 211 - 224, 225 - 236 y 237 - 246; *J. Med. Chem.*, 1985, 28, 1817 - 1828).

En el documento EP 638 073 se describe cómo han sido sugeridos compuestos que tienen afinidad por los receptores 5-HT₂, en particular antagonistas de receptores 5-HT₂, para el tratamiento de diferentes enfermedades, tal como la esquizofrenia, incluyendo los síntomas negativos en pacientes esquizofrénicos, depresión, ansiedad, alteraciones del sueño, ataques de migraña y parkinsonismo inducido por neurolepticos. También se ha sugerido que el antagonismo del receptor 5-HT₂ reduce la incidencia de efectos secundarios extrapiramidales inducidos por los neurolepticos clásicos (Balsara et al. *Psychopharmacology* 1979, 62, 67 - 69).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

15 Figura 1: Muestra un difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina alfa de la sal hidrógeno succinato del Compuesto I (obtenido usando radiación $K_{\alpha 1}$ de cobre ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$)).

Figura 2: Muestra un difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina beta de la sal hidrógeno succinato del Compuesto I (obtenido usando radiación $K_{\alpha 1}$ de cobre ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$)).

Figura 3: Muestra un difractograma de rayos X de polvo de la sal hidrógeno malonato del Compuesto I (obtenido usando radiación $K_{\alpha 1}$ de cobre ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$)).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Sales de la invención

Se ha encontrado ahora que la solubilidad en agua de la sal hidrógeno succinato y de la sal hidrógeno malonato del compuesto de fórmula (I) es considerablemente mayor que la solubilidad en agua de la correspondiente sal fumarato.

- 25 Como se usa en el presente texto, la expresión sal "hidrógeno succinato" del compuesto de fórmula (I) se refiere a la sal 1:1 del compuesto de fórmula (I) y ácido succínico.

Como se usa en el presente texto, la expresión sal "hidrógeno malonato" del compuesto de fórmula (I) se refiere a la sal 1:1 del compuesto de fórmula (I) y ácido malónico.

- 30 Se encontró que la sal hidrógeno succinato era más estable que la sal fumarato y que la sal hidrógeno malonato y que era no-higroscópica.

Se encontró que la sal hidrógeno malonato del Compuesto I tiene una estabilidad similar a la sal fumarato cuando se expone a la luz y es más estable cuando se expone a 60°C y 80% de humedad relativa (RH), pero menos estable que la sal fumarato a 90°C. Sin embargo, la temperatura de 90°C es una condición muy severa, y no necesariamente se relaciona con la estabilidad en condiciones normales. El malonato absorbe gradualmente hasta 1% de agua cuando la humedad relativa aumenta hasta 95%, pero sin histéresis. Por tanto se considera como no higroscópica, pero con buenas propiedades humectantes, lo que indica unas propiedades de disolución favorables.

40 La invención cubre también sales cristalinas de la invención, incluyendo p. ej. anhidratos, hidratos y solvatos de las sales de la invención. Por el término anhidrato se entienden las sales de la invención que no contienen agua unida en el cristal. Por hidratos se entienden las sales de la invención que contienen moléculas de agua unidas al cristal. Los hidratos se preparan normalmente por formación de la sal en presencia de algo de agua. Por solvatos se entienden las sales de la invención que contienen moléculas de disolvente unidas en el cristal. Los solvatos se preparan normalmente por formación de la sal succinato en presencia del disolvente. Las moléculas de disolvente en un solvato individual pueden ser de uno o dos, o más, disolventes diferentes. Un solvato puede comprender agua, como uno de dos o más disolventes orgánicos, o ser solamente un disolvente no acuoso.

- 45 Una realización de la invención se refiere a la sal 1:1 de trans-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina, es decir, del compuesto de fórmula (I), y ácido succínico en forma de un anhidrato cristalino.

Los autores de la presente invención han descubierto dos formas cristalinas de la sal hidrógeno succinato del Compuesto I (llamadas alfa y beta).

- 50 Así pues, una realización se refiere a una forma cristalina de la sal hidrógeno succinato del Compuesto I, la cual forma se llama alfa y está caracterizada por uno o más de los aspectos siguientes:

- (i) un difractograma de polvo de rayos X como se muestra en la Figura 1;
- (ii) un patrón de difractograma de polvo de rayos X como se ilustra en la tabla I obtenido usando radiación de cobre $K_{\alpha 1}$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos principales a los ángulos 2θ dados;
- (iii) que tiene un perfil de DSC (Differential Scanning Calorimetry) que muestra un endotérmico con aparición en 139 - 141°C.

Otra realización se refiere a una forma cristalina de la sal hidrógeno succinato del Compuesto I, la cual forma se denomina beta y está caracterizada por uno o más de los aspectos siguientes:

- (i) un difractograma de polvo de rayos X como se muestra en la Figura 2;
- (ii) un patrón de difractograma de polvo de rayos X como se ilustra en la tabla I obtenido usando radiación de cobre $K_{\alpha 1}$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos principales en los ángulos 2θ dados;
- (iii) que tiene un perfil de DSC que muestra un endotérmico con aparición en 135 - 138°C.

Otra realización se refiere a una forma cristalina de la sal hidrógeno malonato del Compuesto I, caracterizada por uno o más de los aspectos siguientes:

- (i) un difractograma de polvo de rayos X como se muestra en la Figura 3;
- (ii) un patrón de difractograma de polvo de rayos X como se ilustra en la Tabla I obtenido usando radiación de cobre $K_{\alpha 1}$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos principales en los ángulos 2θ dados;

Tabla 1. Difractogramas característicos de polvo de rayos X obtenidos usando radiación de cobre $K_{\alpha 1}$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) de las formas cristalinas alfa y beta de la sal hidrógeno succinato del Compuesto I, y de la sal hidrógeno malonato cristalina del Compuesto I. Fig; véanse también Fig. 1, Fig. 2 y Fig. 3 que proporcionan un patrón de XRPD representativo de la forma polimórfica alfa y beta de la sal hidrógeno succinato y de la sal malonato del Compuesto I, respectivamente.

Sal	Reflejos característicos - picos principales (expresados en grados del ángulo de difracción 2θ)
Succinato, alfa	9,36; 10,23; 11,81; 13,45; 16,21; 16,57; 17,49; 18,89; 19,20; 19,63; 20,01; 20,30; 21,15; 21,53; 21,93; 22,34; 24,37; 25,34; 27,27; 29,65
Succinato, beta	8,1; 10,5; 11,4; 14,0; 14,6; 15,6; 15,7; 16,2; 17,2; 17,5; 17,9; 18,4; 18,9; 19,2; 20,3; 21,0; 21,9; 22,5; 23,3; 26,3
Malonato	8,3; 10,6; 11,5; 12,8; 14,2; 14,5; 14,7; 15,8; 16,5; 17,4; 17,6; 18,0; 18,6; 19,2; 21,2; 22,0; 22,9; 23,7; 24,7; 28,8

Como se usa en el presente texto, por expresiones del tipo "forma cristalina de una sal específica del Compuesto I caracterizada por el difractograma de polvo de rayos X que se muestra en la Figura (1)" se entiende la forma cristalina de la sal de Compuesto I en cuestión, que tiene un difractograma de polvo de rayos X sustancialmente similar al de la Figura (1), es decir, que muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que sustancialmente es como se ejemplifica en esa Figura, y medido bajo condiciones comparables a las que se describen en el presente texto o por cualquier método comparable.

Generalmente, se entiende que todos los datos del presente texto son aproximados y sometidos al error de medida normal dependiendo, p. ej., del aparato usado y otros parámetros que tienen influencia sobre las posiciones de los picos y las intensidades de los mismos.

La invención también se refiere a una sal hidrógeno succinato sólida del Compuesto I, la cual sal sólida consiste principalmente en la forma alfa en comparación con la cantidad total de la sal. En una realización, el término "principalmente" significa que la sal sólida hidrógeno succinato del Compuesto I consiste al menos en un 75%, tal como al menos un 80%, al menos un 90%, o al menos un 95% de forma cristalina alfa, en comparación con la sal hidrógeno succinato total del Compuesto I presente.

La invención también se refiere a una sal sólida hidrógeno succinato del Compuesto I, la cual sal sólida consiste principalmente en forma beta, en comparación con la cantidad de sal total. En una realización, el término "principalmente" significa que la sal sólida hidrógeno succinato del Compuesto I consiste en al menos un 75%, tal como al menos un 80%, al menos un 90%, o al menos un 95% de forma beta cristalina en comparación con la sal hidrógeno succinato total del Compuesto I presente.

La invención también se refiere a cualquier mezcla de las formas cristalinas de la sal hidrógeno succinato de la invención, p. ej. una mezcla de la forma cristalina alfa y beta de la sal hidrógeno succinato del Compuesto I.

Preparación de las sales de la invención.

La sal succinato de acuerdo con la invención puede obtenerse mediante el tratamiento de la base libre de un compuesto de fórmula (I) con ácido succínico en un disolvente inerte, seguido por precipitación, aislamiento y opcionalmente recristalización. Si se desea, la sal cristalina puede ser después sometida a micronización mediante molienda por vía seca o por vía húmeda, u otro procedimiento conveniente, o preparación de partículas a partir de un procedimiento de emulsionamiento en disolvente.

La precipitación de la sal succinato de la invención se lleva a cabo preferentemente disolviendo la base libre del compuesto de fórmula (I) en un disolvente adecuado, tal como acetona o tolueno, y a continuación mezclando esta solución con una suspensión o una solución de ácido succínico en un disolvente adecuado, tal como acetona, acetona acuosa o tolueno. En una realización, el disolvente es una mezcla de acetona y agua, p. ej. una mezcla que consiste esencialmente en acetona y aproximadamente del 2% al 10%, preferentemente aproximadamente el 5%, de agua, basado en el peso de la mezcla. La suspensión resultante puede calentarse o puede añadirse disolvente hasta que se haya disuelto todo el ácido succínico. La sal succinato del compuesto de la invención se precipita, preferentemente al enfriar la solución. La sal succinato de la invención puede opcionalmente ser recristalizada una o más veces, y aislada mediante filtración, lavada, p. ej. con acetona, y secada.

La invención también se refiere a un método para la preparación de la forma cristalina beta de la sal hidrógeno succinato del Compuesto I, el cual método comprende dejar una solución acuosa de sal hidrógeno succinato del Compuesto I para que tenga lugar la evaporación lenta del disolvente en condiciones ambiente.

La sal malonato puede obtenerse usando análogos procedimientos. En consecuencia, la sal malonato de acuerdo con la invención puede obtenerse mediante el tratamiento de la base libre de un compuesto de fórmula (I) con ácido malónico en un disolvente inerte, seguido por precipitación, aislamiento y opcionalmente recristalización. Si se desea, la sal cristalina puede ser sometida a continuación a micronización mediante molienda seca o húmeda, u otro procedimiento conveniente, o preparación de partículas a partir de un procedimiento de emulsionamiento con disolvente.

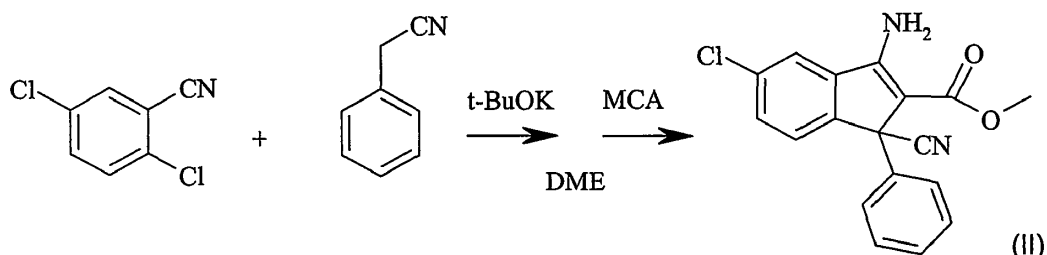
La precipitación de sal malonato de la invención se lleva a cabo preferentemente disolviendo la base libre del compuesto de fórmula (I) en un disolvente adecuado, p. ej. 2-propanol, y a continuación mezclando esta solución con una suspensión o solución de ácido malónico en un disolvente adecuado, p. ej. 2-propanol. La suspensión puede calentarse hasta que se haya disuelto todo el ácido malónico. La sal malonato del compuesto de la invención precipita, preferentemente al tener lugar el enfriamiento de la solución. La sal malonato de la invención puede opcionalmente ser recristalizada una o más veces, y aislada mediante filtración, lavada, p. ej. en 2-propanol, y secada.

Preparación del compuesto de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (I) en forma racémica puede prepararse como se describe en el documento EP 638 073, y en Bøgesø et al. *J. Med. Chem.*, 1995, 38, p. 4380 - 4392, se describe cómo puede conseguirse la resolución óptica del compuesto racémico mediante cristalización de las sales diastereómeras, obteniéndose de esta forma el enantiómero de fórmula (I).

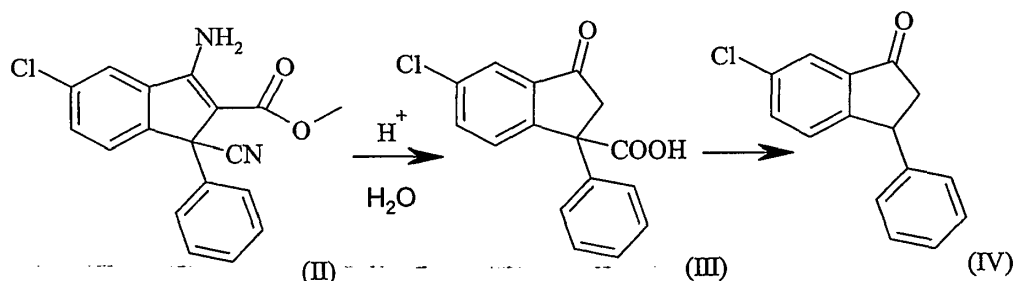
Los autores de la presente invención han desarrollado ahora una ruta de síntesis mejorada, en la que el enantiómero de fórmula (I) se obtiene mediante una secuencia de síntesis a partir de la forma enantiomérica pura V, es decir, compuesto Va' ((1S,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-ol, véase más adelante). Así, en este procedimiento, el producto intermedio de fórmula V es resuelto, p. ej. mediante cromatografía quiral o enzimáticamente, para obtener el enantiómero de fórmula Va. Esta nueva ruta de síntesis para obtener el compuesto de fórmula (I) es mucho más eficiente que la cristalización de sales diastereómeras del producto I final anteriormente mencionada. En particular, el rendimiento de la resolución es sustancialmente más elevado en este nuevo método (45% relativo a la cantidad de material racémico de partida, es decir, el rendimiento teórico máximo es el 50%) en comparación con el rendimiento (22% relativo a la cantidad de material racémico de partida, es decir, el rendimiento teórico máximo es el 50%) para la resolución del producto I final mediante cristalización de las sales diastereómeras. Otra ventaja de esta invención es que la pureza enantiomérica de (I) es más alta (superior al 99% de ee) cuando se sintetiza de acuerdo con la invención en comparación con la síntesis usando la cristalización de las sales diastereómeras (95,4% de ee). Además, la resolución de un producto intermedio en vez de la del producto final da una síntesis mucho más eficiente, por cuanto se usa solamente el enantiómero correcto en las etapas subsiguientes, dando p. ej. rendimientos de volumen más altos y menor consumo de reactivos.

En consecuencia, el enantiómero de fórmula (I) puede obtenerse por un procedimiento que implica las etapas siguientes:

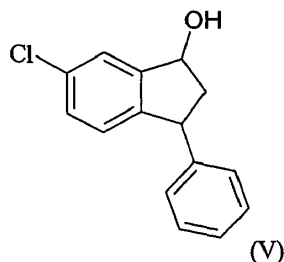


5 El cianuro de bencilo se hace reaccionar con 2,5-diclorobenzonitrilo en presencia de una base, adecuadamente terc-butóxido potásico (t-BuOK), en un adecuado disolvente tal como dimetil éter (DME), la posterior reacción con cloroacetato de metilo (MCA) conduce al cierre espontáneo del anillo y a la formación en un paso del compuesto de fórmula (II).

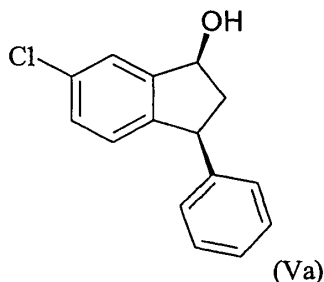
El compuesto de fórmula (II) se somete entonces a hidrólisis ácida para formar un compuesto de fórmula (III), adecuadamente por calentamiento en una mezcla de ácido acético, ácido sulfúrico y agua, y a continuación descarboxilación por calentamiento del compuesto de fórmula (III) en un disolvente adecuado, tal como tolueno con trietil amina o N-metil pirrolidona, para formar un compuesto de fórmula (IV).



10 El compuesto de fórmula (IV) se reduce después, adecuadamente con NaBH_4 , en un disolvente tal como un alcohol, p. ej. etanol o iso-propanol, y preferentemente a una temperatura en el intervalo de -30° a $+30^\circ\text{C}$, p. ej. por debajo de 30°C , por debajo de 20°C , por debajo de 10°C , o preferentemente por debajo de 5°C , para formar un compuesto de fórmula (V) con configuración *cis*:



15 El compuesto de fórmula (V) es resuelto para conseguir el enantiómero deseado (fórmula Va), es decir, también con configuración *cis* ((1S,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-ol):



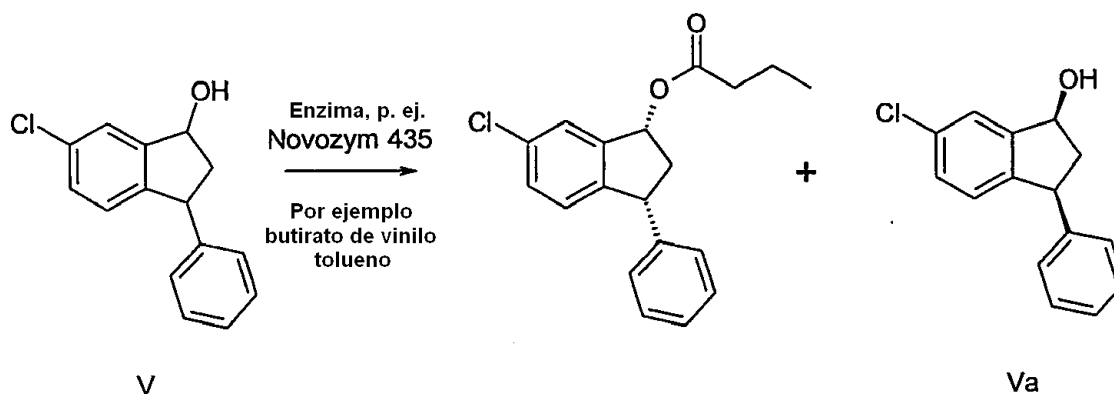
20 La resolución de (V) a (Va) puede llevarse a cabo, p. ej., usando cromatografía quiral, preferentemente cromatografía de líquidos, adecuadamente en una columna quiral de gel de sílice recubierta con un polímero quiral, p. ej. una amilosa modificada, preferentemente amilosa tris-(3,5-dimetilfenilcarbamato) aplicada en gel de sílice. Se usa un disolvente adecuado para la cromatografía quiral de líquidos, tal como, p. ej., un alcohol, un nitrilo, un éter o un alcano, o mezclas de los mismos, adecuadamente etanol, metanol, iso-propanol, acetonitrilo, o metil terc-butil

éter o mezclas de los mismos, preferentemente metanol o acetonitrilo. La cromatografía de líquidos quiral puede escalarse usando las técnicas adecuadas, p. ej. la tecnología de lecho móvil simulado (SMB).

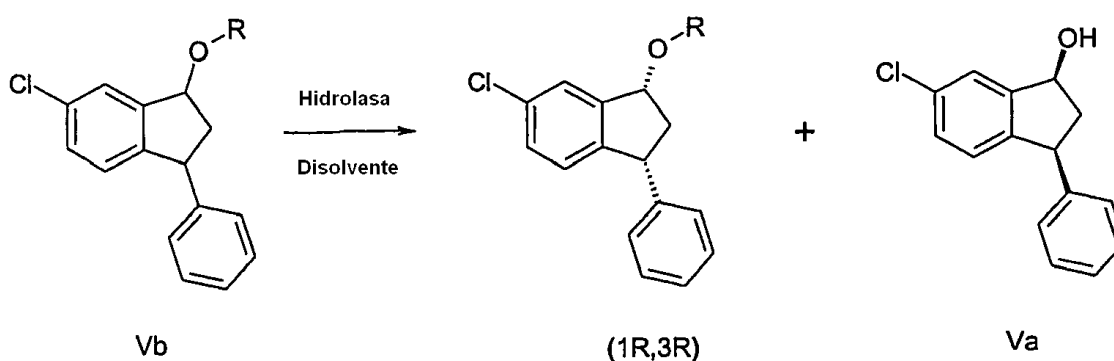
5 Alternativamente, el compuesto de fórmula (V) es resuelto para conseguir el Compuesto Va por resolución enzimática. Se ha encontrado que el Compuesto Va enantioméricamente puro, o derivados acilados del mismo, pueden ser preparados por acilación enzimática enantioselectiva del grupo hidroxilo en Compuesto V racémico para obtener Compuesto Va o un derivado acilado del mismo con una elevada pureza óptica. Alternativamente, también puede obtenerse Compuesto Va enantioméricamente puro por un procedimiento que comprende convertir Compuesto V racémico en el éster correspondiente en la posición del hidroxilo, seguido por una desacilación enzimática enantioselectiva. El uso de la desacilación enzimática enantioselectiva ha sido publicado para otros compuestos.

10 En consecuencia, la resolución de Compuesto V para dar el Compuesto Va puede realizarse por acilación enzimática selectiva. Acilación enzimática selectiva significa que la acilación enzimática es efectiva preferencialmente para la conversión de uno de los enantiómeros *cis* del compuesto de fórmula Compuesto V dejando el otro enantiómero *cis* del Compuesto V sin convertir en la mezcla de reacción.

15 Alternativamente, la resolución del Compuesto V para dar Compuesto Va puede llevarse a cabo mediante desacilación enzimática selectiva. Desacilación enzimática selectiva significa que la desacilación enzimática es preferencialmente efectiva para la conversión de uno de los ésteres de compuesto de fórmula (V), dejando el otro enantiómero *cis* de los ésteres de un compuesto de fórmula (V) sin convertir en la mezcla de reacción.



20 Los ésteres adecuados (Vb) del compuesto de fórmula (V) son ésteres como acetato, propionato, butirato, valerato, hexanoato, benzoato, laurato, isobutirato, 2-metilbutirato, 3-metilbutirato, pivalato, 2-metilvalerato, 3-metilvalerato y 4-metilvalerato



25 en donde R, p. ej., es acetato, propionato, butirato, valerato, hexanoato, benzoato, laurato, isobutirato, 2-metilbutirato, 3-metilbutirato, pivalato, 2-metilvalerato, 3-metilvalerato, 4-metilvalerato.

Así pues, una realización se refiere a un procedimiento para la preparación del enantiómero (S, S) o (R, R) del compuesto de fórmula V (es decir, con configuración *cis*) que comprende:

- a) someter un Compuesto V racémico a acilación enzimática enantioselectiva usando un agente de acilación, o
- 30 b) someter un Compuesto Vb racémico a desacilación enzimática entantioselectiva para formar una mezcla de Compuesto Va desacilado.

Acilación enzimática enantioselectiva significa que la acilación enzimática es preferentemente efectiva para la conversión de uno de los enantiómeros de un compuesto de fórmula (V) dejando preferencialmente el otro enantiómero del compuesto de fórmula (V) sin convertir en la mezcla de reacción. *Desacilación* enzimática enantioselectiva significa que la desacilación enzimática es preferencialmente efectiva para la conversión de uno de los enantiómeros de un compuesto de fórmula (Vb), dejando preferencialmente el otro enantiómero del compuesto de fórmula (Vb) sin convertir en la mezcla de reacción.

La mezclas obtenidas por resolución enzimática pueden no ser totalmente puras, p. ej. pueden contener una cantidad más pequeña del otro enantiómero además de una cantidad mayor del enantiómero (Va) deseado. La mezcla de composición obtenida después de la acilación o desacilación de acuerdo con la invención depende, entre otras cosas, de la hidrolasa específica usada y de las condiciones bajo las cuales se lleva a cabo la reacción. Una característica de la acilación/desacilación enzimática de acuerdo con la invención es que se convierte una porción considerablemente mayor de un enantiómero que del otro. La *acilación* enantioselectiva de acuerdo con la invención tiene entonces por resultado una mezcla que contiene preferencialmente el compuesto de fórmula (Vb) en la forma (R, R) y el compuesto de fórmula (Va) en la forma (S, S), o puede tener por resultado una mezcla que contiene preferencialmente el compuesto de fórmula (Vb) en la forma (S, S) y el compuesto de fórmula (Va) en la forma (R, R). Del mismo modo, la desacilación enzimática enantioselectiva puede tener por resultado una mezcla que contiene preferencialmente el compuesto de fórmula (Vb) en la forma (S, S) y el compuesto de fórmula (V) en la forma (R, R), o puede tener por resultado una mezcla que contiene preferencialmente el compuesto de fórmula (Va) en la forma (R, R) y el compuesto de fórmula (Va) en la forma (S, S). La pureza óptica del Va obtenido por el método de resolución óptica de la presente invención es normalmente al menos 90% de ee, preferentemente al menos el 95% de ee, más preferentemente al menos el 97% de ee y lo más preferentemente al menos el 98% de ee. Sin embargo, son aceptable valores más bajos para la pureza óptica.

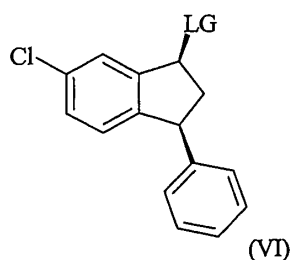
De acuerdo con la invención, la acilación enzimática enantioselectiva se lleva a cabo bajo condiciones que sustancialmente suprimen la hidrólisis. La hidrólisis, que es la reacción inversa de la reacción de acilación, tiene lugar si está presente agua en el sistema de reacción. Así pues, la acilación enzimática enantioselectiva se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico libre de agua o un disolvente orgánico casi anhidro (las enzimas requieren normalmente la presencia de algo de agua para que sean activas). Los disolventes adecuados incluyen hidrocarburos tales como hexano, heptano, benceno y tolueno; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, terc-butil metil éter y dimetoxietano; cetonas tal como acetona, dietil cetona, butanona, y metil etil cetona; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, butirato de etilo, butirato de vinilo y benzoato de etilo; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,1,1-tricloroetano; alcoholes secundarios y terciarios, tales como terc-butanol; disolventes que contienen nitrógeno tales como dimetilformamida, acetoamida, formamida, acetonitrilo y propionitrilo; y disolventes polares apróticos tales como dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona y hexametilfosforo triamida. Los disolventes orgánicos preferidos para la acilación enzimática son disolventes orgánicos tales como tolueno, hexano, heptano, dioxano y tetrahidrofurano (THF).

Donadores de acilo irreversibles adecuados son, p. ej., donadores de acilo tales como vinil-ésteres, 2-propenil-ésteres o 2,2,2-trihaluro-etil-ésteres.

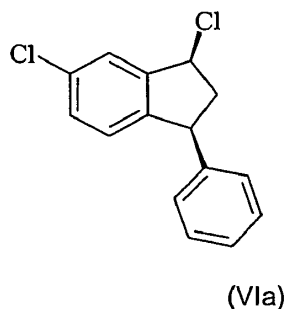
La desacilación enzimática enantioselectiva se lleva a cabo preferentemente en agua o en una mezcla de agua y un disolvente orgánico adecuado en presencia de un tampón. Son disolventes orgánicos adecuados, p. ej., disolventes miscibles con agua tales como alcoholes, acetonitrilo, dimetil formamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), 1,4-dioxano, DME y diglima.

Se ha encontrado que la acilación enzimática de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo usando Novozym 435 (Candida Antarctica lipasa B, de Novozymes A/S, Fluka Cat. No. 73940). En general, la acilación o desacilación enzimática de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferentemente usando una lipasa, una esterasa, una acilasa o una proteasa. Las enzimas útiles de acuerdo con la invención son las enzimas capaces de realizar la acilación R-selectiva o la acilación S-selectiva del grupo hidroxilo en el compuesto racémico de fórmula (V) o las enzimas que son capaces de realizar la desacilación R-selectiva o la desacilación S-selectiva del grupo acilo en el compuesto racémico de fórmula (Vb). En particular las formas inmovilizadas de la enzima, incluyendo Cross-Linked Enzyme Crystal (CLEC), son útiles de acuerdo con la invención. Una realización preferida se refiere al uso de una lipasa para llevar a cabo la resolución enzimática del Compuesto V. La lipasa más preferida es lipasa de Candida antarctica la (Fluka Cat.-No. 62299); lipasa de Pseudomonas cepacia (Fluka Cat.-No. 62309); lipasa Novozym CALB L (Candida antarctica lipasa B) (Novozymes A/S); Novozym 435 (Candida antarctica lipasa B) (Novozymes A/S); o Lipozyme TL IM (lipasa de Thermomyces lanuginosus) (Novozymes A/S), preferentemente en forma inmovilizada.

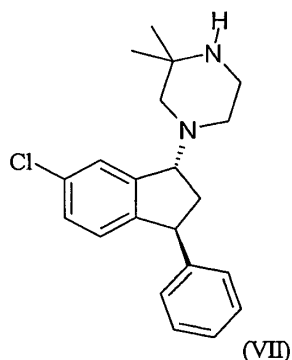
El grupo alcohol del alcohol *cis* de fórmula (Va) se convierte en un grupo lábil adecuado, tal como, p. ej., un halógeno, p. ej. Cl o Br, preferentemente Cl, o un sulfonato, p. ej. mesilato o tosilato, adecuadamente por reacción con un agente tal como cloruro de tionilo, cloruro de mesilo o cloruro de tosilo, en un disolvente inerte, p. ej. un éter, adecuadamente tetrahidrofurano. El compuesto resultante tiene la fórmula (VI), en la que LG es el grupo lábil:



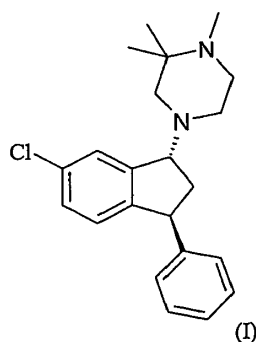
En una realización preferida, LG es Cl, es decir, el cis-cloruro de fórmula (VIa):



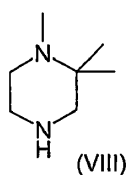
- 5 El Compuesto VI, p. ej. con LG como cloro, se hace reaccionar después con 2,2-dimetilpiperazina en un disolvente adecuado, p. ej. una cetona tal como, p. ej., metil isobutil cetona o metil etil cetona, preferentemente metil isobutil cetona, en presencia de una base, tal como p. ej., carbonato potásico. El compuesto resultante de fórmula (VII):



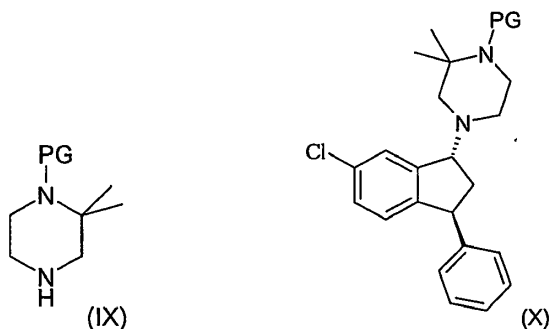
- 10 es metilado en la funcionalidad de la amina secundaria (adecuadamente por aminación reductora usando agentes adecuados, tales como, p. ej., formaldehído, paraformaldehído, trioxano, o dietoxi metano (DEM)) para obtener la base libre de un compuesto de fórmula (I).



Alternativamente, el grupo metilo puede ser introducido directamente mediante el uso de 1,2,2-trimetil piperazina (Fórmula VIII más adelante) en vez de 2,2-dimetil piperazina, cuando reacciona con Compuesto VI, p. ej. cuando LG es Cl, acortando así la síntesis en una etapa.



Además, la parte de piperazina de la molécula puede ser introducida haciendo reaccionar el Compuesto VI con un compuesto de fórmula (IX) más adelante, en donde PG es un grupo protector tal como, p. ej. y sin limitarse a ellos, fenilmetoxicarbonilo (que frecuentemente se denomina Cbz o Z), terc-butiloxicarbonilo (que frecuentemente se denomina BOC), etoxicarbonilo o bencilo, obteniéndose así el compuesto de fórmula (X) que sigue.



Después de la desprotección del producto para dar (VII), la metilación como se discutió antes da el producto final, Compuesto I. Alternativamente, el grupo protector tal como p. ej. etoxicarbonilo puede ser convertido directamente en un grupo metilo usando un agente reductor adecuado, p. ej. hidruro de aluminio y litio.

Durante la síntesis se forma algo de diastereoisómero *cis* del Compuesto I (es decir 4-((1S,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina) como impureza en el producto final. Esta impureza se debe principalmente a la formación de algo de la forma *trans* de (VI) (p. ej. (1S,3R)-3,5-dicloro-1-fenilindano cuando LG es Cl) en la etapa en la que se forma el Compuesto VI. Por consiguiente, la impureza puede ser minimizada por la cristalización de la forma *cis* de Compuesto VI deseada, a partir de la mezcla de *trans* y *cis* (VI); en el caso en el que LG es Cl en el Compuesto VI, esto puede hacerse agitando la mezcla con un disolvente adecuado, p. ej. un alcano tal como el heptano, con lo que precipita la forma *cis* deseada de VI y la forma *trans* no deseada del Compuesto VI pasa a la solución. La forma *cis* del Compuesto VI deseada (p. ej. cuando LG es Cl) se aísla mediante filtración, se lava con el disolvente en cuestión, y se seca.

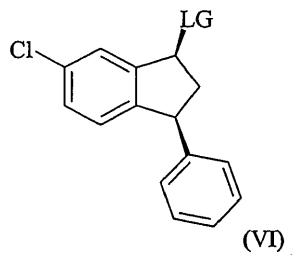
Si está presente la forma *cis* del Compuesto VI en la tanda de (VI) usada en la síntesis de Compuesto VII, esto dará lugar a la formación de la forma *trans* del Compuesto VII (es decir 4-((1S,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazina) como impureza en (VII); esto da una segunda opción de evitar la forma *cis* de Compuesto I en el producto final: Se ha encontrado que la forma *cis* del Compuesto VII puede eliminarse por precipitación de una sal adecuada del compuesto de fórmula del Compuesto VII, p. ej. una sal de un ácido orgánico, tal como un diácido orgánico, adecuadamente la sal hidrógeno fumarato o la sal hidrógeno maleato del compuesto de fórmula (VII), opcionalmente seguido por una recristalización más.

Además, se ha encontrado que las impurezas en forma de diastereoisómero *cis* en (I) (es decir 4-((1S,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina) pueden eliminarse efectivamente mediante precipitación de una sal adecuada del compuesto de fórmula (I), p. ej. una sal de un ácido orgánico, tal como un diácido orgánico, adecuadamente una sal fumarato, p. ej. la sal hidrógeno fumarato del compuesto de fórmula (I), opcionalmente seguida por una o más recristalizaciones.

La invención en otros aspectos más se refiere también a los productos intermedios como se describe en el presente texto para la síntesis del compuesto de fórmula (I), es decir en particular los productos intermedios (Va), VI, p. ej. VIa, y VII, o sales del Compuesto VII. En este contexto se entiende que cuando se especifica la forma estereoisómera, entonces el estereoisómero es el principal constituyente del compuesto. En particular, cuando se especifica la forma enantiomérica, el compuesto tiene entonces un exceso enantiomérico del enantiómero en cuestión.

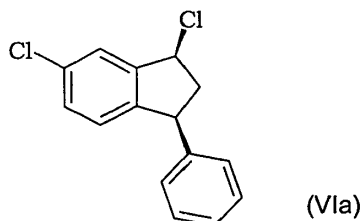
En consecuencia, una realización de la invención se refiere al compuesto de fórmula (Va), preferentemente que tiene un exceso enantiomérico de al menos 60% (60% de exceso enantiomérico significa que la relación de Va a su enantiómero es 80:20 en la mezcla en cuestión), al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 96%, preferentemente al menos 98%. Además, el exceso diastereomérico del compuesto es preferentemente al menos 70% (70% de exceso diastereomérico significa que la relación de Compuesto Va a (1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-ol es 85:15 en la mezcla en cuestión), al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, o al menos 95%. Una realización se refiere a Compuesto Va sustancialmente puro.

Una realización más de la invención se refiere al compuesto de fórmula (VI), preferentemente que tiene un exceso enantiomérico de al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 96%, preferentemente al menos 98%,



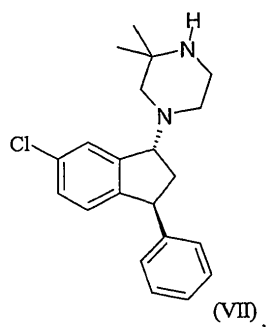
5 en donde LG es un grupo lábil potencial, preferentemente elegido entre el grupo consistente en un halógeno, p. ej. cloruro, o un sulfonato. Una realización se refiere a la pureza diastereomérica del Compuesto VI; es decir, el compuesto que tiene un exceso diastereomérico de preferentemente al menos 10% (10% exceso diastereomérico significa que la relación de Compuesto VI al diastereoisómero *cis* (p. ej. (1S,3R)-3,5-dicloro-1-fenilindano cuando LG = Cl) es 55:45 en la mezcla en cuestión), al menos 25% o al menos 50%. Una realización, se refiere a Compuesto VI sustancialmente puro.

En consecuencia, la invención también se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula (VIa),



15 preferentemente que tiene un exceso enantiomérico de al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 96%, preferentemente al menos 98%. Una realización se refiere a la pureza diastereomérica del compuesto, es decir, el compuesto que tiene un exceso diastereomérico de, preferentemente, al menos 10% (10% de exceso diastereomérico significa que la relación del compuesto al diastereoisómero *cis*, (1S,3R)-3,5-dicloro-1-fenilindano, es 55:45 en la mezcla en cuestión), al menos 25% o al menos 50%. Una realización se refiere a Compuesto VI sustancialmente puro en el que LG es Cl.

La invención también se refiere a un compuesto (VII) que tiene la estructura:



20 preferentemente que tiene un exceso enantiomérico de al menos 60% (60% de exceso enantiomérico significa que la relación de VII 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%, preferentemente al menos 98%, o una sal del mismo, tal como, p. ej., una sal fumarato, p. ej. hidrógeno fumarato, o una sal maleato, p. ej. hidrógeno maleato. Una realización se refiere a la pureza diastereomérica del compuesto VII, es decir, el compuesto que tiene un exceso diastereomérico de preferentemente al menos 10% (10% de exceso diastereomérico significa que la relación de Compuesto VII al diastereoisómero *cis*-(1S,3S) 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%, al menos 98%. Una realización se refiere a Compuesto VII sustancialmente puro, o una sal del mismo.

30 Otro aspecto se refiere a Compuesto I o una sal del mismo, en particular la sal malonato o succinato, obtenible, y obtenida en particular, por un método de la invención como se describe en el presente texto.

Otro aspecto se refiere a Compuesto VII o una sal del mismo, p. ej. la sal fumarato, obtenible, y obtenida en particular, por un método de la invención como se describe en el presente texto.

Uso farmacéutico.

5 Las propiedades físicas de las sales del Compuesto I de la invención indican que serán particularmente útiles como producto farmacéutico.

En consecuencia, la presente invención se refiere además a una composición farmacéutica de la sal succinato, en particular la sal hidrógeno succinato como se describe en el presente texto (p. ej. la forma alfa o beta como se describe en el presente texto), o de la sal malonato, en particular la sal hidrógeno malonato, del compuesto de fórmula (I). La invención también se refiere al uso médico de estas sales y composiciones, tal como para el
10 tratamiento de una enfermedad en el sistema nervioso central, incluyendo psicosis, en particular la esquizofrenia u otras enfermedades que implican síntomas psicóticos, tales como, p. ej., esquizofrenia, trastorno esquizofrénico, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno sicótico breve, trastorno psicótico compartido, así como otros trastornos o enfermedades psicóticas que se presentan con síntomas psicóticos, p. ej. manía en el trastorno bipolar.

Adicionalmente, la actividad antagonista de 5-HT₂ del compuesto de la invención sugiere que el compuesto puede
15 tener un riesgo relativamente bajo de efectos secundarios extrapiramidales.

La presente invención también se refiere al uso de la sal succinato o malonato de la invención, preferentemente la sal hidrógeno succinato (p. ej. la forma cristalina alfa) o hidrógeno malonato, del compuesto de fórmula (1) para el tratamiento de una enfermedad, elegida entre el grupo que consiste en trastornos de ansiedad, trastornos afectivos
20 incluyendo la depresión, trastornos del sueño, migraña, parkinsonismo inducido por neurolépticos, adicción a la cocaína, adicción a la nicotina, alcoholismo y otros trastornos de adicción.

En un aspecto amplio, la presente invención se refiere a un método de tratamiento del trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido o manía en el trastorno bipolar, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto *trans*-4-(6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina o una sal del mismo.

25 Como se usa en el presente texto, la expresión "*trans*-4-(6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina", es decir, sin ninguna indicación específica de la forma del enantiómero (p. ej. usando (+) y (-), o usando la convención R/S, significa que se refiere a cualquier forma enantiomérica de este compuesto, es decir, cualquiera de los dos enantiómeros, 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina (I) o 4-((1S,3R)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina, o a una mezcla de los dos, p. ej. la mezcla racémica. Sin embargo, en este contexto
30 preferentemente el contenido del enantiómero que corresponde al del Compuesto I es al menos 50%, es decir, al menos como la mezcla racémica, preferentemente el Compuesto I está en exceso enantiomérico.

En el presente contexto, para los usos farmacéuticos se entiende que cuando se especifica la forma del enantiómero del compuesto *trans*-4-(6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina (p. ej. como se ha hecho en la fórmula (I)), el compuesto es entonces relativamente puro estereoquímicamente como se describió antes, preferentemente el
35 exceso enantiomérico es de al menos 80% (80% de exceso enantiomérico significa que la relación de I a su enantiómero es 90:10 en la mezcla en cuestión), al menos 90%, al menos 96%, o preferentemente al menos 98%. En una realización preferida, el exceso diastereomérico de Compuesto I es al menos 90% (90% de pureza diastereomérica significa que la relación de Compuesto I a *cis*-4-((1S,3S))-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina es 95:5), al menos 95%, al menos 97%, o al menos 98%.

40 En una realización preferida, la presente invención se refiere a un método de tratamiento del trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido o manía en el trastorno bipolar, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) [es decir 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina] o una sal del mismo.

Una realización de la invención se refiere a un método de tratamiento de síntomas positivos de esquizofrenia, síntomas negativos y síntomas depresivos de esquizofrenia, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto *trans*-4-(6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina o una sal del mismo, preferentemente el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, o en una realización preferida una sal succinato o una sal malonato del compuesto de fórmula (I), preferentemente la sal hidrógeno succinato o la sal hidrógeno malonato del compuesto de fórmula (I).

50 Otra realización más de la invención se refiere a un método de tratamiento de síntomas positivos de esquizofrenia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto *trans*-4-(6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina o una sal del mismo, preferentemente el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, o en una realización preferida una sal succinato o una sal malonato del compuesto de fórmula (I), preferentemente la sal hidrógeno succinato o la sal hidrógeno malonato del compuesto de fórmula (I).

55 Otra realización de la invención se refiere a un método de tratamiento de síntomas negativos de esquizofrenia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto *trans*-4-(6-cloro-3-fenilindan-1-il)-

1,2,2-trimetilpiperazina o una sal del mismo, o preferentemente el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, o en una realización preferida una sal succinato o una sal malonato del compuesto de fórmula (I), preferentemente la sal hidrógeno succinato o la sal hidrógeno malonato del compuesto de fórmula (I).

5 Otra realización más de la invención se refiere a un método de tratamiento de síntomas depresivos de esquizofrenia, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto *trans*-4-(6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina o una sal del mismo, preferentemente el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, o en una realización preferida la sal hidrógeno succinato o malonato del compuesto de fórmula (I).

10 Otro aspecto más de la invención se refiere a un método de tratamiento de la manía y/o mantenimiento del trastorno bipolar, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto *trans*-4-(6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina o una sal del mismo, preferentemente el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, o en una realización preferida una sal succinato o una sal malonato del compuesto de fórmula (I), preferentemente la sal hidrógeno succinato o la sal hidrógeno malonato del compuesto de fórmula (I).

15 Otro aspecto más de la invención se refiere a un método de tratamiento del parkinsonismo inducido por neurolepticos, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto *trans*-4-(6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina o una sal del mismo, preferentemente el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, o en una realización preferida una sal succinato o malonato del compuesto de fórmula (I), preferentemente la sal hidrógeno succinato o la sal hidrógeno malonato del compuesto de fórmula (I).

20 La invención se refiere además a un método de tratamiento de la adicción a sustancias, p. ej. la adicción a la nicotina, al alcohol o a la cocaína, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto *trans*-4-(6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina o una sal del mismo, preferentemente el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, o en una realización preferida una sal succinato o una sal malonato del compuesto de fórmula (I), preferentemente la sal hidrógeno succinato o la sal hidrógeno malonato del compuesto de fórmula (I).

25 Una sal o una composición de la invención puede ser administrada de cualquier forma adecuada, p. ej. por vía oral, bucal, sublingual o parenteral, y la sal puede presentarse en cualquier forma adecuada para tal administración, p. ej. en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones o dispersiones para inyección. En una realización, una sal de la invención se administra en forma de una entidad farmacéutica sólida, adecuadamente en forma de un comprimido o una cápsula.

30 Los métodos para la preparación de preparados farmacéuticos sólidos son bien conocidos en la técnica. Así, pueden prepararse comprimidos mezclando el ingrediente activo con coadyuvantes, cargas y diluyentes corrientes, y a continuación prensando la mezcla en una máquina adecuada para la confección de comprimidos. Los ejemplos de coadyuvantes, cargas y diluyentes comprenden almidón de maíz, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. También puede usarse cualquier otro coadyuvante o aditivo, tales como colorantes, aromas, conservantes, etc., siempre y cuando sean compatibles con los ingredientes activos.

35 Pueden prepararse soluciones para inyección disolviendo una sal de la invención y los posibles aditivos en una parte del disolvente para inyección, preferentemente agua estéril, ajustando la solución al volumen deseado, realizando la esterilización de la solución, e introduciéndola en ampollas o viales adecuados. Puede añadirse cualquier aditivo adecuado usado convencionalmente en la técnica, tal como agentes de tonicidad, conservantes, antioxidantes, agentes solubilizantes, etc.

40 La dosis diaria del compuesto de fórmula (I) anterior, calculada como la base libre, está adecuadamente entre 1,0 y 160 mg/día, más adecuadamente entre 1 y 100 mg, p. ej. preferentemente entre 2 y 55, o entre 3 y 55 mg.

El término "tratamiento", como se usa en el presente texto en conexión con una enfermedad o un trastorno, incluye también la prevención cuando sea el caso.

La invención se ilustrará en los ejemplos no limitantes que siguen.

45 EJEMPLOS

PREPARACION DE COMPUESTO

Análisis

50 El exceso enantiomérico de compuesto (Va) en el Ejemplo 1a se determina mediante HPLC quiral usando una columna CHIRALCEL® OD, 0,46cm ID X 25 cm L, 10 µm a 40 °C. Se usa n-hexano/etanol 95:5 (v/v) como fase móvil a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min, la detección se lleva a cabo usando un detector UV a 220 nm.

Análisis de HPLC para la velocidad de conversión usado para los Ejemplos 1b:

Columna: una columna Lichrospher RP-8, 250 x 4 mm (5 µm de tamaño de partícula)

Eluyente: MeOH/agua tamponada preparada de la forma siguiente: 1,1 ml de Et₃N añadidos a 150 ml de agua, H₃PO₄ al 10% (ac) se añade a pH=7 y se añade agua a un total de 200 ml. La mezcla se añade a 1,8 L de MeOH.

El exceso enantiomérico de compuesto (Va) en el ejemplo 1b se determina mediante HPLC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD, 0,46 cm ID X 25 cm L, 10 μm a 21 °C. Se usa heptano/etanol/dietilamina 89,9 : 10 : 0,1 (vol/vol/vol) como fase móvil a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min, la detección se realiza usando un detector UV a 220 nm.

El exceso enantiomérico de Compuesto I se determina por electroforesis capilar de sílice fundida (CE) usando las siguientes condiciones: Capilar: 50 μm ID X 64,5 cm L, tampón de desarrollo: β ciclodextrina 1,25 mM en dihidrógeno fosfato sódico 25 mM, pH 1,5, voltaje: 16 kV, temperatura: 22 °C, inyección: 50 mbar durante 5 segundos, detección: detección por array de diodos columna 192 nm, concentración de la muestra: 500 μg/ml. En este sistema, el Compuesto I tiene un tiempo de retención de aproximadamente 33 min, y el otro enantiómero tiene un tiempo de retención de aproximadamente 35 min.

Los espectros de ¹H NMR se obtienen a 500,13 MHz en un instrumento Bruker Avance DRX500 o a 250,13 MHz en un instrumento Bruker AC 250. Se usan como disolventes cloroformo (99,8% D) o dimetil sulfóxido (99,8% D), y como patrón de referencia interno se usa tetrametilsilano (TMS).

La relación *cis/trans* de los compuestos I y VII se determina usando ¹H NMR como se describe en Bøgesø et al., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4380 - 4392 (página 4388, columna derecha). La relación *cis/trans* del compuesto VI se determina también mediante ¹H NMR en cloroformo, usando las integrales de la señal a 5,3 ppm para el isómero *cis* y la señal a 5,5 ppm para el isómero *trans*. Generalmente, mediante NMR puede detectarse un contenido de aproximadamente 1% del isómero no deseado.

Los difractogramas de polvo de rayos X se obtienen en un difractor de rayos X PANalytical X'Pert PRO usando radiación CuKα1. Se mide en modo de reflexión en el intervalo de 2θ de 5 - 40°.

Los puntos de fusión se miden usando calorimetría diferencial de barrido (Differential Scanning Calorimetry (DSC)). El equipo es un aparato DSC-2920 de TA-Instruments calibrado a 5°/min para dar el punto de fusión como valor de entrada. Aproximadamente 2 mg de muestra se calientan a 5°/min en un recipiente cerrado no herméticamente bajo flujo de nitrógeno.

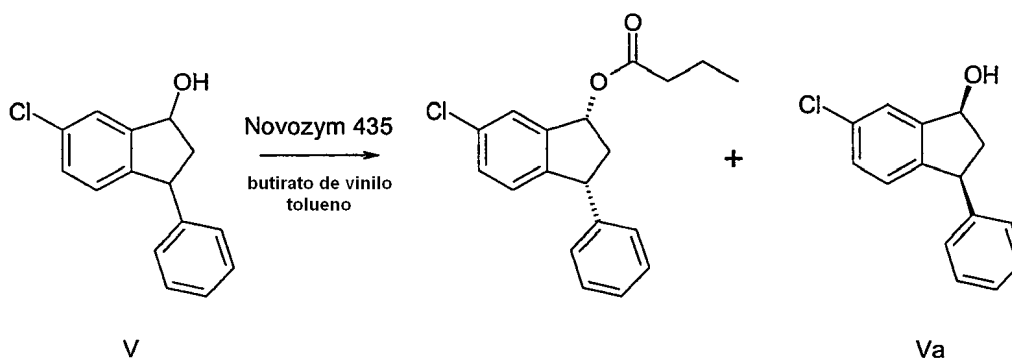
Síntesis del material de partida clave.

El Compuesto V fue sintetizado a partir de IV por reducción con borohidruro sódico (NaBH₄) adaptando un método descrito en Bøgesø *J. Med. Chem.* 1983, 26, 935, usando etanol como disolvente, y llevando a cabo la reacción a aproximadamente 0 °C. Ambos compuestos se describen en Bøgesø et al. *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4380 - 4392. El Compuesto IV se sintetizó a partir de II usando los procedimientos generales descritos en Sommer et al., *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4822, que también describe II y la síntesis del mismo.

Ejemplo 1a Síntesis de (1S,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-ol (Va) usando cromatografía quiral.

Se resuelve el racémico *cis*-6-cloro-3-fenilindan-1-ol (V) (492 gramos) mediante cromatografía preparativa, usando una columna CHIRALPAK® AD, 10 cm ID X 50cm L, 10 μm a 40 °C. Se usa metanol como fase móvil a una velocidad de flujo de 190 ml/min, la detección se lleva a cabo usando un detector UV a 287nm. El alcohol racémico (V) se inyecta como solución de 50.000 ppm en metanol; se inyectan 90 ml con intervalos de 28 min. Todas las fracciones que contienen el compuesto del título con más del 98% de exceso enantiomérico se reúnen y se evaporan a sequedad usando un evaporador rotatorio, seguido por secado bajo vacío a 40°C. El rendimiento es 220 gramos en forma de sólido. El análisis elemental y el NMR son acordes con la estructura, el exceso enantiomérico es mayor que 98% de acuerdo con la HPLC quiral, [α]_D²⁰ +44,5° (c = 1,0, metanol).

Ejemplo 1b Síntesis de (1S,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-ol (Va) usando resolución enzimática.



5 El Compuesto V (5g, 20,4 mmoles) se disuelve en 150 ml de tolueno anhidro. Se añaden 0,5 g de Novozym 435 (lipasa B de Candida Antarctica) (Novozymes A/S, Fluka Cat.-No. 73940) seguido por butirato de vinilo (13 ml, 102,2 mmoles). La mezcla se agita usando un agitador mecánico a 21 °C. Al cabo de un día, se añaden 0,5 g más de Novozym 435. Al cabo de 4 días a una conversión de 54%, la mezcla se filtra y se concentra bajo vacío para obtener un aceite que contiene una mezcla de éster (1R, 3R)-cis-6-cloro-3-fenilindan-1-ol-butirato y el compuesto Va deseado, con un exceso enantiomérico de 99,2% (99,6% compuesto Va y 0,4% de (1R, 3R)- cis-6-cloro-3-fenilindan-1-ol).

Síntesis de (I) y eliminación de la impureza en forma del diastereoisómero *cis* mediante precipitación de la sal hidrógeno fumarato de (I).

10 **Ejemplo 2 Síntesis de (1S,3S)-3,5-dicloro-1-fenilindan (VI, LG = Cl)**

15 Se disuelve en THF (1500ml) el *cis*-(1S,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-ol (Va) (204 gramos) obtenido como se describe en el Ejemplo 1a y se enfría a -5°C. Se añade gota a gota cloruro de tionilo (119 gramos) en forma de solución en THF (500 ml) a lo largo de un periodo de 1 h. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade hielo (100 g) a la mezcla de reacción. Cuando el hielo se ha fundido se separan la fase acuosa (A) y la fase orgánica (B), y la fase orgánica B se lava dos veces con bicarbonato sódico saturado (200 ml). Las fases de bicarbonato sódico se reúnen con la fase agua A, se ajusta a pH 9 con hidróxido sódico (28%), y se usa para lavar la fase orgánica B una vez más. La fase acuosa (C) y la fase orgánica B resultantes se separan, y la fase acuosa C se extrae con acetato de etilo. La fase acetato de etilo se reúne con la fase orgánica B, se seca con sulfato de magnesio, y se evapora a sequedad usando un evaporador rotatorio, dando el compuesto del título en forma de un aceite. Rendimiento 240 gramos, que se usan directamente en el ejemplo 5. Relación *cis/trans* 77:23 de acuerdo con la NMR.

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

25 Se agitan carbonato potásico (390 gramos) y etilen diamina (1001 gramos) con tolueno (1,50 l). Se añade una solución de 2-bromoisobutirato de etilo (500 gramos) en tolueno (750 ml). La suspensión se calienta a reflujo durante la noche y se filtra. La torta de filtración se lava con tolueno (500 ml). Los filtrados reunidos (volumen 4,0 l) se calientan en un baño de agua y se destilan a 0,3 atm usando un aparato de 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 tolueno (750 ml) de nuevo, y se recogen 1100 ml de destilado a 66 °C (temperatura en la mezcla 71 °C). La mezcla se agita en un baño de hielo y se inocula, con lo que el producto precipita. El producto se aísla mediante filtración, se lava con tolueno, y se seca durante la noche en una estufa de vacío a 50 °C. Rendimiento 171 g (52%) de 3,3-dimetilpiperazin-2-ona. La NMR es consistente con la estructura.

30 **Ejemplo 4 Síntesis de 2,2-dimetilpiperazina.**

35 Una mezcla de 3,3-dimetilpiperazin-2-ona (8,28 kg, 64,6 moles) y tetrahidrofurano (THF) (60 kg) se calienta a 50 - 60 °C dando una solución ligeramente turbia. El THF (50 kg) se agita bajo nitrógeno, y se añade LiAlH₄ (250 g, en una bolsa de material plástico soluble, de Chemetall), lo que produce un lento desprendimiento de gas. Una vez que ha cesado el desprendimiento de gas, se añade más LiAlH₄ (se usa un total de 3,0 kg, 79,1 moles), y la temperatura sube de 22 °C a 50 °C a causa de la reacción exotérmica. La solución de 3,3-dimetilpiperazin-2-ona se añade lentamente a lo largo de 2 horas a 41 - 59 °C. La suspensión se agita durante otra hora a 59 °C (temperatura de la camisa 60 °C). La mezcla se enfría y se añade agua (3 l) a lo largo de dos horas, manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C (es necesario enfriar con una temperatura en la camisa de 0 °C). Después se añade hidróxido sódico (15%, 3,50 kg) a lo largo de 20 minutos a 23 °C, es necesario enfriar. Se añade más agua (9 l) a lo largo de media hora (es necesario enfriar) y la mezcla se agita durante la noche bajo nitrógeno. Se añade agente filtrante Celit (4 kg), y la mezcla se filtra. La torta de filtración se lava con THF (40 kg). Los filtrados reunidos se concentran en el reactor hasta que la temperatura en el reactor es 70 °C (temperatura de destilación 66 °C) a 800 mbares. El residuo (12,8 kg) se concentra más en un rotavapor hasta aproximadamente 10 l. Finalmente, la mezcla se somete a destilación fraccionada a presión atmosférica, y el producto se recoge a 163-4 °C. Rendimiento 5,3 kg (72%). La NMR es de acuerdo con la estructura.

45 **Ejemplo 5 Síntesis de *trans*-1-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazina (VII)**

50 Se disuelve *cis*-(1S,3S)-3,5-dicloro-1-fenilindano (VI, LG = Cl) (240 g) en butan-2-ona (1800 ml). Se añaden carbonato potásico (272 g) y 2,2-dimetil piperazina (preparada en el Ejemplo 4) (113 g) y la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 40 h. A la mezcla de reacción se añade dietil éter (21) y ácido clorhídrico (1M, 6 l). Las fases se separan, y el pH de la fase acuosa se hace descender de 8 a 1 con ácido clorhídrico concentrado. La fase acuosa se usa para lavar la fase orgánica una vez más con el fin de asegurarse de que todo el producto está en la fase acuosa. Se añade hidróxido sódico (al 28%) a la fase acuosa hasta que el pH es 10, y la fase acuosa se extrae dos veces con dietil éter (2 l). Los extractos en dietil éter se reúnen, se secan con sulfato sódico, y se evaporan a sequedad usando un evaporador rotatorio. Rendimiento 251 gramos del compuesto del título en forma de un aceite, que se usa directamente en ejemplo siguiente. Relación *cis/trans*, 82:18 de acuerdo con NMR.

Ejemplo 6 Síntesis de hidrógeno fumarato de *trans*-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazinio (I)

Se mezcla *trans*-1-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazina (VII) cruda (250 gramos) con formaldehído (37% en agua, 300 ml) y ácido fórmico (366 gramos), y la mezcla se calienta lentamente a reflujo. La mezcla se agita a reflujo durante 3,5 horas, y después de enfriar a temperatura ambiente se añade agua (1200 ml). La mezcla se extrae dos veces con éter (1200 ml), y después la fase acuosa se alcaliniza añadiendo hidróxido sódico (28%, aproximadamente 500 ml). La fase acuosa se extrae tres veces con éter (900 ml). Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con salmuera (650 ml), y dos veces con agua (500 ml). La fase orgánica se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora a sequedad en un evaporador rotatorio. Rendimiento: 212 gramos de *trans*-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina base libre (I) en forma de un aceite, con 19% del diastereoisómero *cis* de acuerdo con la NMR. El compuesto se disuelve en 1-propanol (3,18 l) y la mezcla se calienta a 50°C, lo que da una solución clara. Se añade ácido fumárico (69,3 gramos), dando una solución clara. La mezcla se deja enfriar, con lo que el compuesto del título precipita. El producto se aísla mediante filtración, se lava con 1-propanol, y se seca bajo vacío a 60°C. Rendimiento: 182 gramos, contienen <1% del diastereoisómero *cis* de acuerdo con NMR. El análisis elemental y la NMR son conformes con la estructura. El exceso enantiomérico es mayor que el 99% de acuerdo con la electroforesis capilar quirral (CE). $[\alpha]_D^{20} = -22,8^\circ$ ($c = 1,0$, metanol).

Liberación de la amina libre de (I) a partir de la sal hidrógeno fumarato y reprecipitación como sales hidrógeno succinato e hidrógeno malonato.

Ejemplo 7 Síntesis de la base libre 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina (I).

Se suspende hidrógeno fumarato de *trans*-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazinio (I) (25,0 gramos) en tolueno (125 ml). Se añade solución acuosa de amoníaco al 25% (75 ml). Las tres fases se agitan hasta que desaparecen todos los sólidos. La fase orgánica se separa, y fase acuosa se lava con tolueno (25 ml). Las fases tolueno reunidas se lavan con agua (25 ml). La fase acuosa se desecha y la fase orgánica se seca mediante sulfato sódico (35 gramos), la suspensión se filtra y el filtrado se evapora a sequedad en un evaporador rotatorio, dando el compuesto del título en forma de un aceite. La base libre cruda (15 gramos) se usa sin más purificación.

Ejemplo 8 Síntesis de hidrógeno succinato de *trans*-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazinio (I).

Se disuelve en acetona (30 ml) la *trans*-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina (I) (8,50 gramos de aceite) obtenida como se describe en el Ejemplo 7. Se prepara una suspensión de ácido succínico (3,25 gramos) en acetona (32 ml) y se añade la solución de *trans*-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina (I), se disuelve el ácido succínico y poco después precipita el hidrógeno succinato de *trans*-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazinio (I). La suspensión se enfría a 0°C durante 90 minutos antes de aislar el precipitado mediante centrifugación. El sobrenadante se desecha y el precipitado se lava con acetona (20 ml). La suspensión se centrifuga, se desecha el sobrenadante y el precipitado se seca bajo vacío a 50°C. Rendimiento 8,56 gramos.

Cuando se realizó este procedimiento por primera vez, el producto aislado era la forma beta, las siguientes repeticiones tuvieron como resultado la formación de la forma alfa más estable del hidrógeno succinato del Compuesto I.

La acetona en el experimento anteriormente descrito puede ser sustituida por acetona acuosa (95%) resultando también la formación de la forma alfa de hidrógeno succinato de Compuesto I. La calorimetría diferencial de barrido (DSC) indica un endotérmico con una temperatura de aparición de 140 °C y un pico a 141 °C correspondiente a la forma alfa. El difractograma XRPD es conforme con forma alfa.

Ejemplo 9 Hidrógeno malonato de *trans*-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazinio (I).

Se disuelve la *trans*-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina (I) (1,0 gramo, 2,81 mmoles), obtenida como se describe en el Ejemplo 7 en 2-propanol (5 ml). Se prepara una solución de ácido malónico (0,291 gramos, 2,46 mmoles) en 2-propanol (5 ml) y se añade la solución de *trans*-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina, con lo que precipita el hidrógeno malonato de *trans*-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazinio. La suspensión se enfría a temperatura ambiente antes de aislar el precipitado mediante centrifugación. El sobrenadante se desecha y el precipitado se lava con 2-propanol (5 ml). La suspensión se centrifuga, el sobrenadante se desecha y el precipitado se seca bajo vacío a 50°C. Rendimiento: 0,98 gramos (84%). El análisis elemental es conforme con la estructura. El difractograma de rayos X es conforme con el difractograma del hidrógeno malonato como se muestra en la figura 3.

Síntesis de (I), formación de la sal de (VII) para eliminar el diastereoisómero *cis* de (VII), y formación de la sal hidrógeno succinato a partir de (I) crudo.

Ejemplo 10 Síntesis de hidrógeno maleato de *trans*-1-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazinio (VII).

Los ejemplos 2 y 5 se repiten, dando *trans*-1-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazina (VII) cruda (unos 20 gramos) en forma de un aceite, que se purifica más intensamente mediante cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/etanol/trietilamina 90:5:5) seguido por la evaporación a sequedad en un evaporador rotatorio. Rendimiento 12 gramos del compuesto del título en forma de un aceite (relación *cis/trans*, 90:10 de acuerdo con la NMR). El aceite se disuelve en etanol (100 ml), y a esta solución se añade una solución de ácido maleico en etanol a pH 3. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, y el precipitado que se forma se recoge mediante filtración. El volumen de etanol se reduce y se recoge otra tanda de precipitado. Rendimiento 3,5 gramos de sólido del compuesto del título (no se detecta isómero *cis* de acuerdo con la NMR). Punto de fusión 175 - 178 °C.

Ejemplo 11 *trans*-1-((1R,3S)-6-Cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazina (VII).

Una mezcla de hidrógeno maleato de *trans*-1-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazinio (VII) (9,9 gramos), solución acuosa concentrada de amoníaco (100 ml), salmuera (150 ml) y acetato de etilo (250 ml), se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo una vez más. Las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad bajo vacío. Rendimiento 7,5 gramos de aceite.

Ejemplo 12 Preparación de la base libre *trans*-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina (I).

Se disuelve *trans*-1-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazina (8,9 gramos) (VII) en ácido fórmico (10,5 ml) y se añade formaldehído (10,5 ml) a la solución. Se calienta a 60°C y se mantiene a esta temperatura durante 2½ horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añaden agua (50 ml) y hexano (50 ml). Se hace el ajuste del pH con NaOH (27%, 33 ml) a pH > 12. La fase hexano se lava con solución acuosa de NaCl (20 ml) y agua (20 ml). El hexano se cambia azeotrópico con acetona (90 ml) y la mezcla se concentra. La base libre cruda en acetona (10 ml) se usa sin más purificación.

Ejemplo 13 Hidrógeno succinato de *trans*-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazinio (I).

trans-4-((1R,3S)-6-Cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina (I) cruda en solución en acetona (10 ml). Se prepara una suspensión de ácido succínico (3,4 gramos) en acetona (20 ml) y se añade la solución de *trans*-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina (I), y la mezcla se calienta a reflujo (55°C). El ácido succínico se disuelve y durante el enfriamiento de la solución comienza a precipitar hidrógeno succinato de *trans*-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazinio (I). La suspensión se deja durante la noche para que precipite. El hidrógeno succinato de *trans*-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazinio se aísla mediante filtración y se lava con acetona (20 ml). El producto se seca bajo vacío a 60°C. Rendimiento: 7,9 gramos.

La calorimetría diferencial de barrido muestra un endotérmico con una temperatura de aparición de 140 °C y un pico a 141 °C correspondiente a la forma alfa. El difractograma XRPD es conforme con la forma alfa. $[\alpha]_D^{20} = -22,04^\circ$ (c = 1,0, metanol).

Síntesis de I usando 1,2,2-trimetilpiperazina.**Ejemplo 14 Síntesis de 3,3,4-trimetilpiperazin-2-ona.**

Se suspende 3,3-dimetilpiperazin-2-ona (50 gramos) en 1,2-dimetoxietano (DME) (150 ml) y se añade carbonato potásico (70 gramos). Se añade yoduro de metilo (66,4 gramos) durante media hora, mientras la mezcla se enfría ligeramente, dejando que la temperatura llegue a 50 °C. La mezcla se agita 9 horas en un baño de aceite a 40 - 45 °C, y se toma una muestra para NMR, que indica que aún hay un 8% de material de partida (señal a 2,8 ppm). Se añade más yoduro de metilo (4,6 gramos), y la mezcla se agita durante 2½ horas más a 40 °C, y una nueva muestra para NMR indica la conversión total. La mezcla se filtra y la torta de filtración se lava con DME. El filtrado se evapora a sequedad dando 41 gramos del compuesto del título. La NMR está de acuerdo con la estructura.

Ejemplo 15 Síntesis de 1,2,2-trimetilpiperazina.

Una solución de hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano (THF) (1,0 M, Aldrich cat. no. 21,277-6, 90 ml) se calienta a 50 °C en un baño de aceite. Se suspende 3,3,4-trimetilpiperazin-2-ona cruda (10 g) en THF y se añade lentamente dando un desprendimiento de gas. La mezcla resultante se agita a 45 - 56 °C durante 4 horas, dando la conversión total en el compuesto del título de acuerdo con la NMR (no hay ninguna señal a 1,2 ppm procedente del material de partida). La mezcla se enfría y se añade agua (3,3 ml) dando desprendimiento de gas. Después se añade una solución de hidróxido sódico en agua (15%, 3,3 ml), dando más gas, y finalmente se añade agua (10 ml). La mezcla se filtra y la torta de filtración se lava con THF (100 ml). Los filtrados se concentran en un evaporador rotatorio (0,3 atm y 60 °C en el baño de agua). El residuo se disuelve en THF (200 ml) y se seca con sulfato sódico, después se filtra la mezcla, y el filtrado se concentra en un evaporador rotatorio (0,2 atm y 60 °C en el baño de agua) dando 6,4 gramos del compuesto del título. La NMR es acorde con la estructura, la sustancia contiene algo de THF.

Ejemplo 16 Síntesis de hidrógeno fumarato de *trans*-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazinio (I) a partir del compuesto VI.

5 Se une *cis*-(1S,3S)-3,5-dicloro-1-fenilindano (VI con LG = Cl) (17,8 gramos) con 1,2,2-trimetilpiperazina destilada (VIII) (8,7 gramos), usando el procedimiento descrito en el ejemplo 5. El producto crudo de la amina libre (15,7 gramos), que contiene 6% del isómero *cis*, se usa para formar la sal hidrógeno fumarato, usando el procedimiento del ejemplo 6. Rendimiento 15,7 gramos del compuesto del título; la NMR satisface la estructura, no se observa isómero *cis*.

Síntesis de la forma cristalina beta de la sal hidrógeno succinato del Compuesto I.

10 Ejemplo 17 Síntesis de hidrógeno succinato de *trans*-4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazinio (I), forma beta.

El hidrógeno succinato del Compuesto I (50 mg) se suspende en agua (1 ml) y se deja equilibrar durante 3 días. Cualquier posible material no disuelto se elimina mediante filtración. La forma beta del hidrógeno succinato del Compuesto I se forma durante la evaporación natural del disolvente. La forma beta es analizada después de realizar la evaporación completa del disolvente mediante XRPD y DSC.

15 Resultados analíticos: La calorimetría diferencial de barrido (DSC) muestra un endotérmico con una temperatura de aparición de 135,6°C y un pico en 137,5°C que corresponde a la forma beta. La XRPD es conforme con la forma beta.

CARACTERIZACIÓN DE LAS SALES**Ejemplo 18 Solubilidad de las sales del compuesto de fórmula (I).**

20 La solubilidad de las sales en agua fue determinada añadiendo un exceso (50 mg) de sal a 2 ml de agua. Las suspensiones se dejaron en el mezclador rotatorio durante al menos 24 horas, y a continuación se midió el pH y se determinó la concentración mediante HPLC. El precipitado sólido se aisló y se dejó secar en el laboratorio. Los resultados se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Solubilidad de las sales en agua a temperatura ambiente.

Muestra	pH	Solubilidad (mg/ml)
Succinato 1:1 alfa	4,4	13
Malonato 1:1	3,9	15
Fumarato	3,8	1,5

25 Ejemplo 19 Estabilidad de las sales del compuesto de fórmula (I).

La estabilidad de las sales fue investigada bajo las siguientes circunstancias:

Calor, 60°C/80% de RH (humedad relativa): Las muestras se almacenaron a 60°C con 80% de RH durante una semana. Después se disolvieron y se analizaron mediante HPLC.

30 Calor, 90°C: Las muestras (~10 mg) se almacenaron a 90°C en recipientes cerrados que contienen 1 gotita de agua. Después se disolvieron y se analizaron mediante HPLC.

Luz: Las muestras se pusieron en cabina iluminada 250 w/m² durante 24 horas. Después se disolvieron y se analizaron mediante HPLC.

35 Se compendió el área de los picos en los cromatogramas junto a los picos correspondientes a la sustancia o el ácido. La sal succinato de la invención no muestra en absoluto ningún tipo de degradación.

Tabla 2

Muestra	Suma de las áreas de los picos de las impurezas %		
	60°C/80%RH	90°C	Luz
Malonato 1:1 alfa	0	6,19	0,06
Succinato 1:1	0	0	0
Fumarato	0,07	0,09	0,06

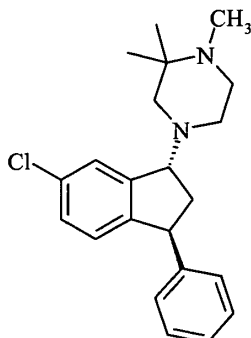
Ejemplo 20 Higroscopicidad de las sales del compuesto de fórmula (I)

La higroscopicidad de la sal fumarato, de la sal succinato (la forma alfa) y de la sal malonato fue investigada mediante absorción dinámica de vapor (Dynamic Vapour sorpción: DVS). Se encontró que las sales fumarato y succinato eran no higroscópicas. El malonato absorbe gradualmente hasta el 1% de agua cuando la humedad relativa aumenta a 95%, pero sin histéresis.

5

REIVINDICACIONES

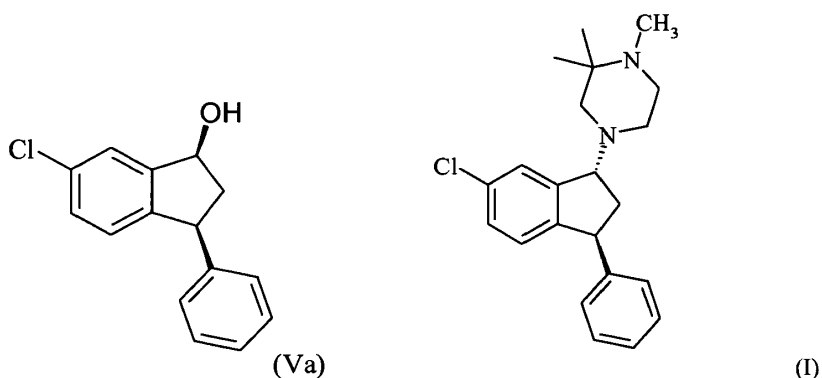
1. Una sal succinato o una sal malonato del compuesto de fórmula (I)



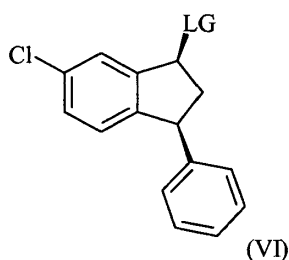
(I)

[*trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina].

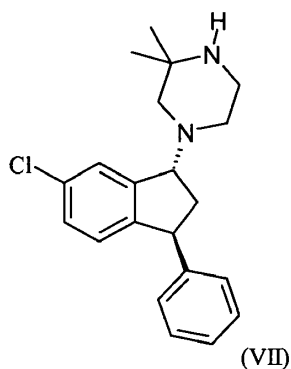
- 5 2. La sal succinato según la reivindicación 1ª, que es la sal hidrógeno succinato del compuesto de fórmula (I).
3. Una sal cristalina hidrógeno succinato del Compuesto I definida en la reivindicación 1ª.
4. La sal según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, cuya forma cristalina está caracterizada por un difractograma de polvo de rayos X obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406\text{\AA}$) que muestra picos para los siguientes ángulos 2θ : 9,36; 10,23; 11,81; 13,45; 16,21; 16,57; 17,49; 18,89; 19,20; 19,63; 20,01; 20,30; 21,15; 21,53; 21,93; 22,34; 24,37; 25,34; 27,27; 29,65.
- 10 5. La sal según cualquiera de las reivindicaciones 3ª a 4ª, cuya forma cristalina está caracterizada porque tiene un perfil de DSC que muestra un endotérmico con aparición en aproximadamente 139 - 141 °C.
6. La sal malonato según la reivindicación 1ª, que es la sal hidrógeno malonato del compuesto de fórmula (I).
7. Una sal hidrógeno malonato cristalina del Compuesto I como se define en la reivindicación 1ª.
- 15 8. La sal cristalina según la reivindicación 6ª o 7ª, cuya forma cristalina está caracterizada por un difractograma de polvo de rayos X obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406\text{\AA}$) que muestra picos para los siguientes ángulos 2θ : 8,3; 10,6; 11,5; 12,8; 14,2; 14,5; 14,7; 15,8; 16,5; 17,4; 17,6; 18,0; 18,6; 19,2; 21,2; 22,0; 22,9; 23,7; 24,7; 28,8.
9. Una composición farmacéutica que comprende una sal según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª, junto con al menos un vehículo, una carga o un diluyente aceptables farmacéuticamente.
- 20 10. Una sal según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª, para su uso en medicina.
11. El uso de una sal según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad elegida entre el grupo consistente en una enfermedad que implica síntomas psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos afectivos incluyendo depresión, trastornos del sueño, migraña, parkinsonismo inducido por neurolépticos, o trastornos de adicción, p. ej. adicción a la cocaína, adicción a la nicotina, o adicción al alcohol.
- 25 12. El uso de una sal según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia u otros trastornos psicóticos.
13. El uso de una sal según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad elegida entre el grupo consistente en esquizofrenia, trastorno esquizofrénico, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, y manía en el trastorno bipolar.
- 30 14. El uso de una sal según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª en la preparación de un medicamento para el tratamiento de uno o más de los siguientes síntomas: síntomas positivos, síntomas negativos y síntomas depresivos de la esquizofrenia.
- 35 15. Un método para preparar 4-((1*R*,3*S*)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina (fórmula I) o una sal de la misma, el cual método comprende la conversión del compuesto de fórmula Va en configuración *cis* en el compuesto de fórmula I, en el que las fórmulas I y Va son como siguen:



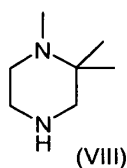
16. El método según la reivindicación 15^a, que comprende la conversión del grupo alcohol del cis-alcohol de fórmula Va en un grupo lábil LG adecuado resultante en el compuesto de fórmula VI.



- 5 17. El método según la reivindicación 16^a, en el que LG es un halógeno, p. ej. Cl o Br, preferentemente Cl, o un sulfonato.
18. El método según la reivindicación 16^a o 17^a, en el que el Compuesto VI se precipita en un disolvente adecuado.
19. El método según la reivindicación 18^a, en el que LG es un halógeno, preferentemente Cl, y el disolvente es un alcano, p. ej. heptano.
- 10 20. El método de obtención de la base libre del compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 16^a a 19^a, en el que
- a. El Compuesto VI se hace reaccionar con 2,2-dimetilpiperazina para obtener el compuesto de fórmula VII



- b. El Compuesto VII es metilado en la amina secundaria para obtener la base libre del compuesto de fórmula I.
- 15 21. El método según la reivindicación 20^a, en el que el compuesto de fórmula VII es precipitado como una sal adecuada, p. ej. una sal de un ácido orgánico, tal como un diácido orgánico.
22. El método según la reivindicación 21^a, en el que la sal formada es la sal hidrógeno fumarato o la sal hidrógeno maleato del Compuesto VII.
- 20 23. El método según cualquiera de las reivindicaciones 17^a a 21^a, en el que el compuesto VI se hace reaccionar con 1,2,2-trimetilpiperazina (fórmula VIII) para obtener la base libre del compuesto de fórmula (I).

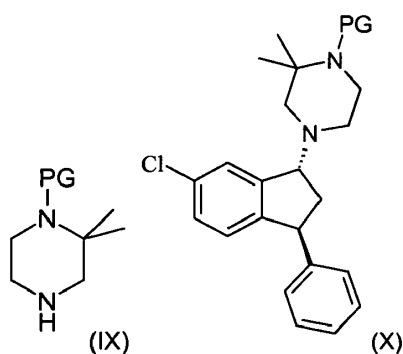


24. El método según cualquiera de las reivindicaciones 17^a a 20^a, que comprende

- hacer reaccionar el Compuesto VI con 2,2-dimetilpiperazina 1-protégida (IX), en donde PG es un grupo de protección, obteniéndose así un compuesto de fórmula X; y

5 - desproteger el Compuesto X para obtener el Compuesto VII o convertir el Compuesto X directamente en el Compuesto I,

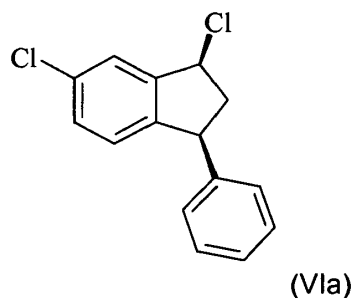
en el que el Compuesto IX y el Compuesto X son como sigue:



10 25. El método según la reivindicación 24^a, en el que el grupo de protección PG se elige entre el grupo fenilmetoxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, y bencilo.

26. Un método para la preparación del compuesto de fórmula I o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIa (es decir Compuesto VI para el cual LG es Cl) con 2,2-dimetilpiperazina, obteniendo así el compuesto de fórmula VII, seguido por metilación en la amina secundaria.

15 27. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIa (es decir Compuesto VI para el cual LG es Cl)



con 2,2-dimetilpiperazina, en presencia de una base, seguido por la aminación reductora con reactivos adecuados, tales como formaldehído, paraformaldehído, trioxano o dietoximetano, seguida por el aislamiento del compuesto de fórmula I como la base libre o como una sal del mismo.

20 28. Un método para preparar 4-((1*R*,3*S*)-(6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina (fórmula I) o una sal de la misma, el cual método comprende la conversión del compuesto de fórmula VII en el compuesto de fórmula I, en el que la fórmula VII es como se define en la reivindicación 20^a.

25 29. El método según cualquiera de las reivindicaciones 15^a a 25^a, en el que el compuesto de fórmula (I) es precipitado como una sal adecuada, p. ej. una sal de un ácido orgánico, tal como un diácido orgánico, con el fin de eliminar el diastereoisómero *cis* no deseado.

30. El método según la reivindicación 29^a en el que la sal formada es una sal hidrógeno fumarato del Compuesto I.

31. El método según cualquiera de las reivindicaciones 15^a a 27^a, que comprende preparar la sal succinato definida en cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 5^a.

32. El método según la reivindicación 31^a, en el que el hidrógeno succinato del Compuesto I se prepara en un disolvente cetona, preferentemente acetona, p. ej. acetona acuosa.

33. El método según cualquiera de las reivindicaciones 15^a a 31^a, que comprende preparar la sal malonato definida en la reivindicación 1^a o cualquiera de las reivindicaciones 6^a a 8^a.

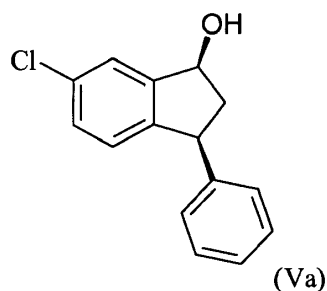
5 34. El método según la reivindicación 33^a, en el que el hidrógeno malonato del Compuesto I se prepara en un disolvente alcohol, p. ej. 2-propanol.

35. El método según cualquiera de las reivindicaciones 15^a a 34^a, que comprende la conversión de la base libre del compuesto de fórmula (I) en una sal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 10^a.

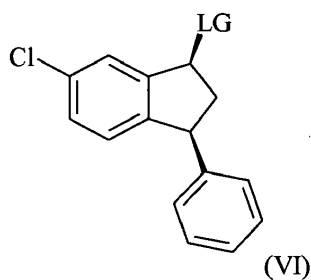
10 36. El método según la reivindicación 35^a, en el que la base de fórmula (I) obtenida es primero aislada como la sal fumarato de la misma, que es opcionalmente recristalizada una o más veces, la sal fumarato es después tratada con una base para liberar la base libre del compuesto de fórmula (I), que después es convertida en la sal succinato o malonato de la misma.

15 37. El método según cualquiera de las reivindicaciones 15^a a 35^a seguido por aislamiento del compuesto de fórmula I como la base libre o como una sal del mismo, p. ej. como una sal succinato como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 5^a o como una sal malonato como se define en cualquiera de las reivindicaciones 6^a a 8^a.

38. Un compuesto (Va) que tiene la estructura:

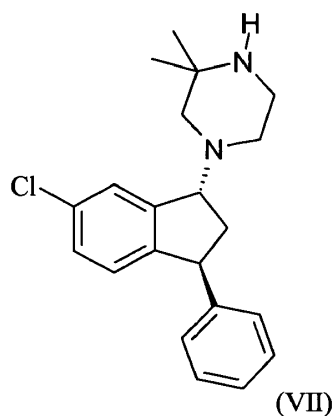


39. Un compuesto (VI) que tiene la estructura:



20 en el que LG es un grupo lábil potencial, p. ej. elegido entre el grupo consistente en un halógeno, p. ej. Br o Cl, preferentemente Cl, o un sulfonato.

40. Un compuesto (VII) que tiene la estructura que sigue:



o una sal del mismo.

41. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 38^a a 40^a, el cual compuesto es substancialmente puro.

5 42. El método según cualquiera de las reivindicaciones 15^a a 27^a o cualquiera de las reivindicaciones 29^a a 37^a, en el que Compuesto Va se obtiene por resolución enzimática del Compuesto V.

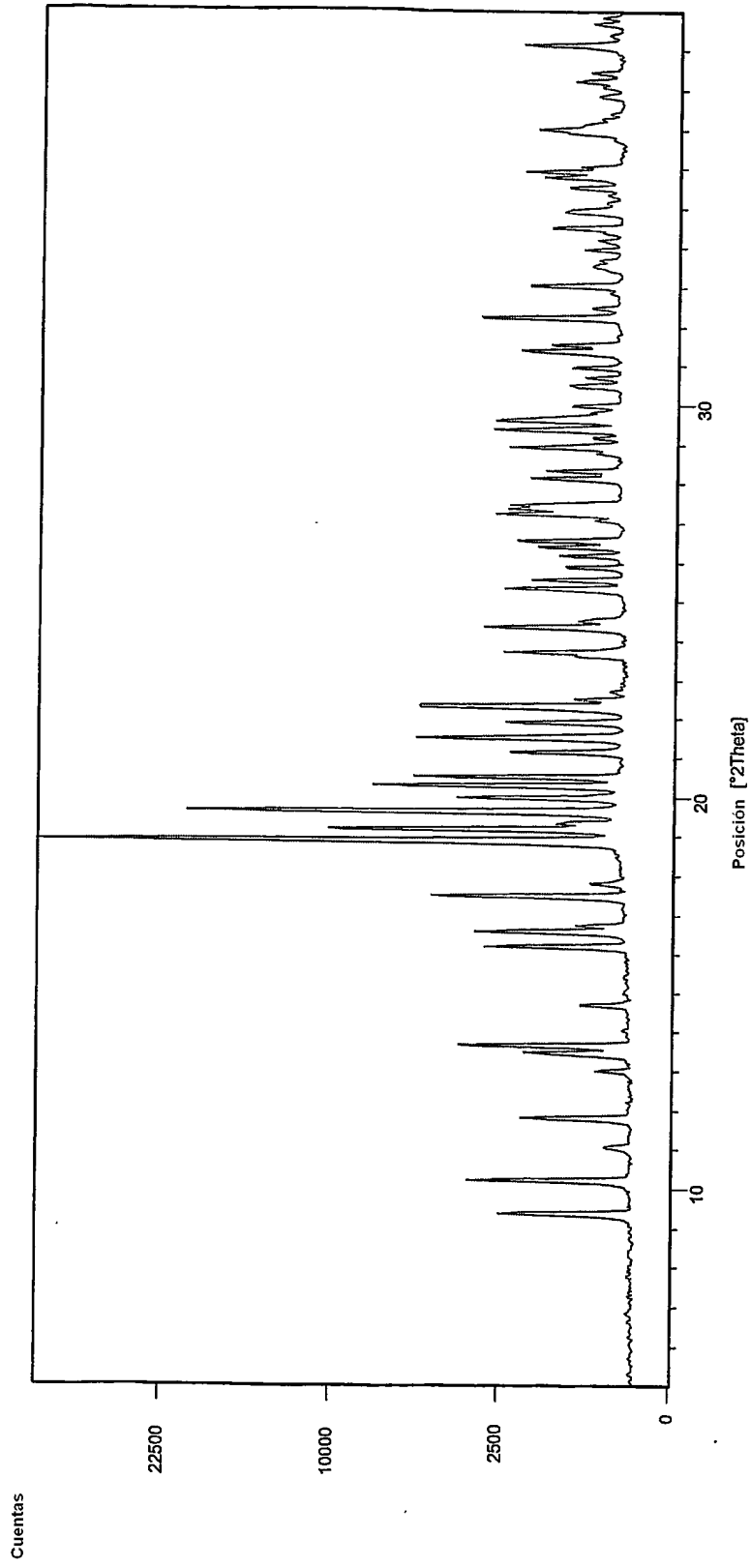


Fig. 1

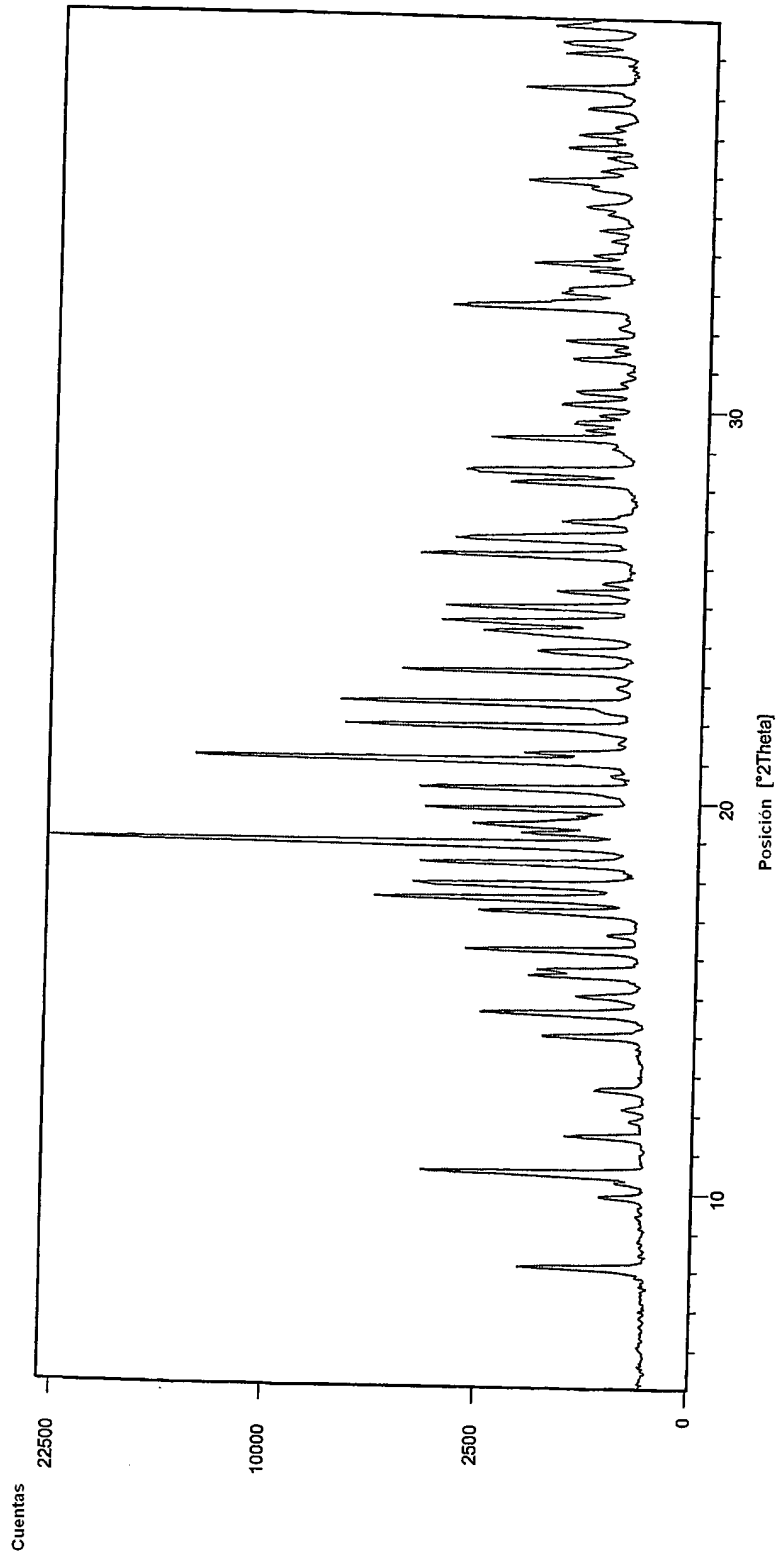


Fig. 2

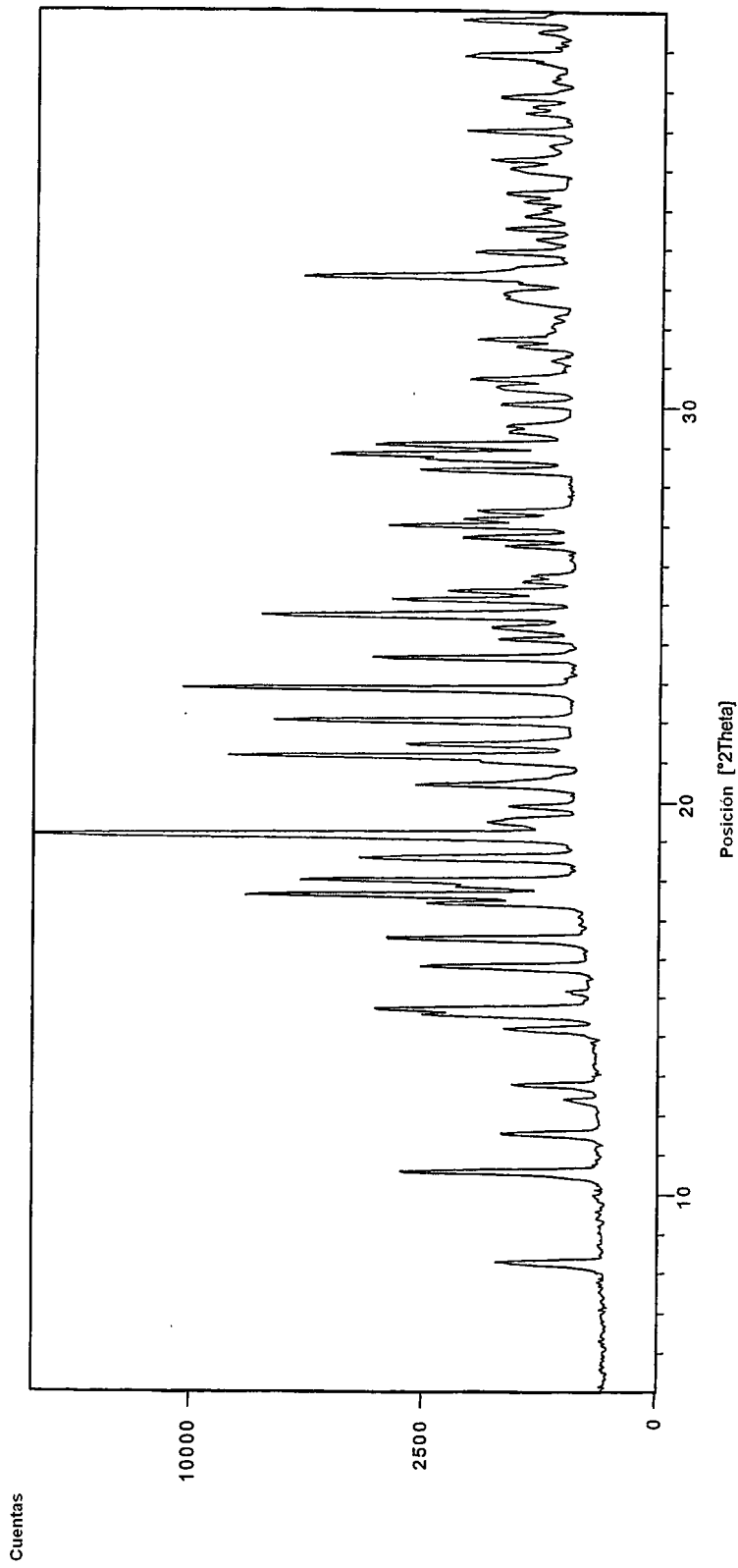


Fig. 3