

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 933**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/52** (2006.01)

**A61K 31/403** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2012 E 12171118 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2532651**

54 Título: **Procedimiento de síntesis y forma cristalina de clorhidrato de 4-{3-[cis-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il]propoxi}benzamida, así como la base libre asociada y las composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

**08.06.2011 FR 1101746**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**28.12.2015**

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)  
35, rue de Verdun  
92284 Suresnes Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**ROBERT, NICOLAS;  
LERESTIF, JEAN-MICHEL;  
LECOUVE, JEAN-PIERRE;  
GAILLARD, MARINA;  
MEUNIER, LOÏC;  
LETELLIER, PHILIPPE y  
BOIRET, MATHIEU**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 554 933 T3**

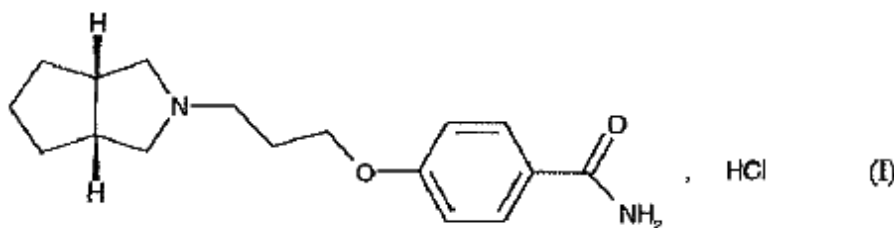
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

## Descripción

**Procedimiento de síntesis y forma cristalina de clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida, así como la base libre asociada y las composiciones farmacéuticas que los contienen**

5

La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis industrial de clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida de fórmula (I):



10 La presente invención también se refiere a la forma cristalina I del clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida, a su procedimiento de preparación y a las composiciones farmacéuticas que la contienen.

Además, la forma cristalina I de la base libre del compuesto de fórmula (I) se obtiene también mediante el procedimiento de la invención y forma parte integrante de la misma, así como las composiciones farmacéuticas que la contienen.

15 La 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida tiene la particularidad de interactuar con los sistemas histaminérgicos centrales *in vivo*. Estas propiedades le confieren actividad sobre el sistema nervioso central y más particularmente en el tratamiento de déficits cognitivos asociados al envejecimiento cerebral y enfermedades neurodegenerativas.

20 En la solicitud de patente WO2005/089747 se describe la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida, su preparación en forma de oxalato y su utilización en terapéutica..

Teniendo en cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, era importante poder acceder al mismo con un procedimiento de síntesis eficaz, fácilmente trasladable a escala industrial, que condujera al clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida con un buen rendimiento y una excelente pureza.

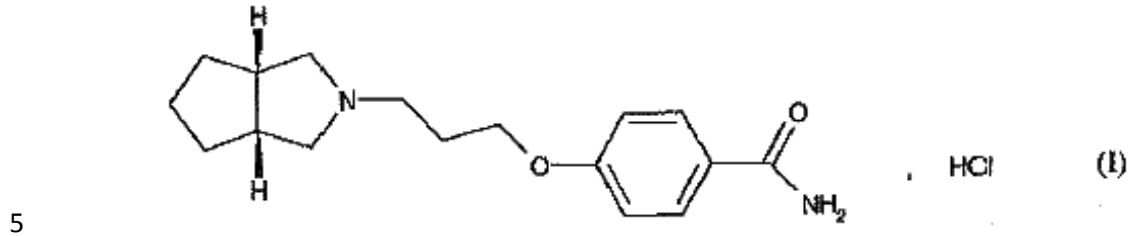
25 También era importante poder acceder al clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida en una forma cristalina bien definida, perfectamente reproducible y que presentara características interesantes de filtración y facilidad de formulación.

30 La solicitud de patente WO 2005/089747 describe el acceso al oxalato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida en tres etapas a partir de 4-hidroxibenzonitrilo, que experimenta una reacción de O-alkilación antes de acoplarse a un nudo de tipo octahidrociclopenta[*c*]pirrol para formar 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzonitrilo. Este último compuesto se somete finalmente a hidrólisis básica para obtener 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida, que cristaliza en forma de oxalato. El rendimiento de estas tres etapas es del 46,6%.

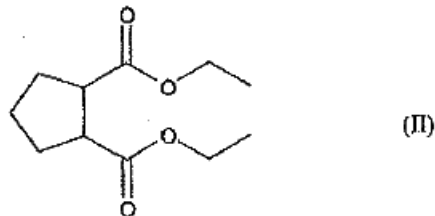
35 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de síntesis industrial que conduce al clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida con una pureza satisfactoria a escala

farmacéutica y un rendimiento eficaz a escala industrial. Gracias a este procedimiento es posible asegurar una tasa de impurezas genotóxicas muy baja, compatible con las exigencias reglamentarias.

Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):

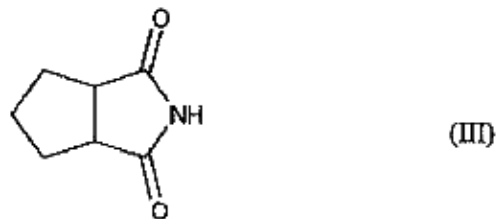


caracterizado porque el compuesto de fórmula (II):

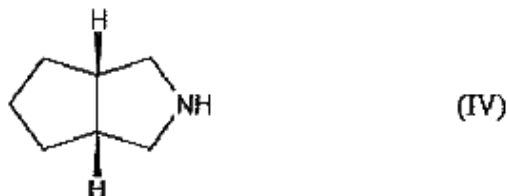


se somete a reacción con amoníaco a una temperatura superior a 100°C para obtener el compuesto de fórmula (III):

10

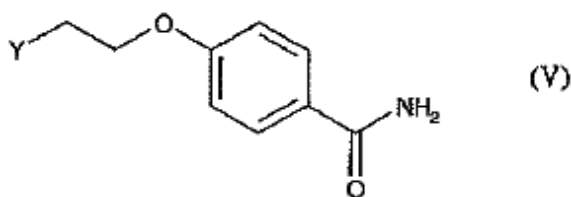


que se reduce para obtener la amina bicíclica de fórmula (IV):



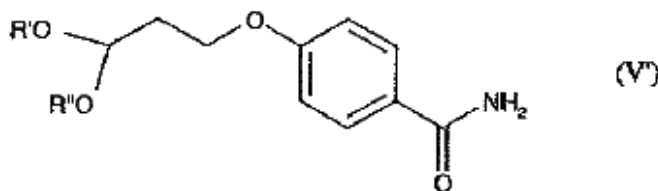
y a continuación este último compuesto se somete:

15 – bien a una reacción de acoplamiento, en condiciones básicas en un medio polar, con un compuesto de fórmula (V):



donde Y representa  $-\text{CH}_2\text{-Hal}$ , siendo Hal un halógeno, o un grupo  $-\text{CH}_2\text{-OSO}_2\text{-R}$ , siendo a un grupo alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o un grupo  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ ,

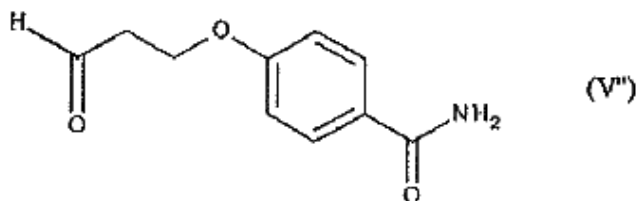
- bien a una aminación reductora en un medio ácido con un compuesto de fórmula (V'):



5

donde R' y R'' representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), o R' y R'' forman juntos un grupo  $-(\text{CH}_2)_n-$ , donde  $n = 2-3$ , o uno de los grupos R' y R'' representan un átomo de hidrógeno y el otro un grupo alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),

- bien a una aminación reductora con un compuesto de fórmula (V''):



10

para obtener la base libre del compuesto de fórmula (I), que se pone en presencia de ácido clorhídrico para formar el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

En una forma de realización preferente de la invención, la mezcla de reacción obtenida al concluir la reacción del compuesto de fórmula (II) con amoníaco se somete a pirólisis. La pirólisis en cuestión se realiza preferentemente a una temperatura superior o igual a  $200^\circ\text{C}$ , y de forma especialmente preferente superior o igual a  $280^\circ\text{C}$ .

15

La transformación del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (IV) se lleva a cabo ventajosamente en presencia de hidrógeno y un catalizador metálico.

El compuesto de fórmula (V) preferente es 4-(3-cloropropoxi)benzamida.

20 La reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo preferentemente en presencia de un carbonato, una amina o un hidróxido. Entre los carbonatos, aminas e hidróxidos preferentes se pueden mencionar carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina, piridina, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio. De forma especialmente preferente, la reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo en presencia

25 de carbonato de potasio o trietilamina. Además, esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en un medio polar constituido por uno o varios disolventes polares seleccionados entre agua, alcoholes, cetonas, éteres, amidas, DMSO y acetonitrilo. Los alcoholes preferentes son metanol, etanol, isopropanol y butanol. Entre los disolventes preferentes se pueden mencionar igualmente acetona y metilacetona en el caso de las cetonas, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano y ciclopentilmetiléter en el caso de los éteres, y *N*-metil-2-pirrolidona en

el caso de las amidas. De forma especialmente preferente, la reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo en una mezcla agua/acetonitrilo o una mezcla agua/isopropanol.

5 En caso de una aminación reductora en medio ácido del compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V'), este último es preferentemente 4-(3,3-dietoxipropoxi)benzamida.

Por otro lado, la etapa de salificación de la base libre del compuesto de fórmula (I) en presencia de ácido clorhídrico tiene lugar preferentemente en un disolvente seleccionado entre agua, acetona o un alcohol. Los alcoholes preferentes son metanol, etanol e isopropanol. La acetona y el isopropanol son particularmente preferentes para esta etapa de salificación.

10 Alternativamente, el compuesto de la fórmula (I) aislado al concluir la etapa de salificación se somete a recristalización.

Es importante resaltar que este procedimiento de síntesis permite obtener exclusivamente el compuesto 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida con un rendimiento satisfactorio a escala industrial, y no su homólogo *trans*. Además de esta ventaja, permite mantener las tasas de impurezas genotóxicas en los lotes (en particular de 4-(3-cloropropoxi)benzamida) muy por debajo del umbral reglamentario.

20 Los compuestos de fórmula (V) donde Y representa un grupo -CH<sub>2</sub>-OSO<sub>2</sub>-R, siendo R un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>, y los compuestos de fórmula (V') son nuevos y útiles como productos intermedios de síntesis del compuesto de fórmula (I). El compuesto de fórmula (V'') también es útil como producto intermedio de síntesis del compuesto de fórmula (I).

La invención también abarca la forma cristalina I del clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida obtenido mediante el procedimiento anteriormente descrito. Esta forma cristalina está bien definida y es perfectamente reproducible y, por ello, presenta características interesantes de filtración, secado, estabilidad y facilidad de formulación.

25 La forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un diagrama de difracción X sobre polvo con las siguientes bandas de difracción (ángulo de Bragg 2 theta, expresado en grados ± 0,2°): 16,97°, 17,84°, 18,90°, 20,32°, 23,87°, 27,10°, 27,86° y 30,34°.

30 Más específicamente, la forma cristalina I del clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se caracteriza por el diagrama de difracción X sobre polvo mostrado más abajo, medido con ayuda de un difractómetro PANalytical X'Pert Pro MPD con un detector X'Celerator, y expresado en términos de posición de banda (ángulo de Bragg 2 theta, expresado en grados ± 0,2°) y distancia interreticular d (expresada en Å):

Banda nº	Ángulo 2-theta (grados)	Distancia interreticular (Å)
1	16,97	5,219
2	17,84	4,967
3	18,90	4,690
4	20,32	4,366
5	23,87	3,724
6	27,10	3,288
7	27,86	3,200
8	30,34	2,943

Además, la forma I del clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se ha caracterizado mediante espectroscopia Raman. Se han observado picos significativos en las siguientes posiciones: 1676 cm<sup>-1</sup>, 1606 cm<sup>-1</sup>, 1564 cm<sup>-1</sup>, 1152 cm<sup>-1</sup>, 830 cm<sup>-1</sup> y 296 cm<sup>-1</sup>.

5 Alternativamente, la forma I del clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se puede caracterizar por el diagrama de difracción X sobre polvo que comprende las 8 bandas significativas arriba presentadas y mediante un espectro Raman que presenta un pico significativo en la posición 1606 cm<sup>-1</sup> o 1676 cm<sup>-1</sup>. La obtención de esta forma cristalina tiene la ventaja de permitir una filtración particularmente rápida y eficaz, así como la preparación de formulaciones farmacéuticas que tienen una composición constante y reproducible, lo que resulta particularmente ventajoso cuando dichas  
10 formulaciones están destinadas a la administración oral. Además, la forma I del clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida tiene notables propiedades de solubilidad instantánea.

La forma así obtenida es suficientemente estable para permitir su almacenamiento prolongado sin condiciones particulares de temperatura, luz, humedad o tasa de oxígeno. Más concretamente, la forma I del clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida ha resultado ser muy estable  
15 durante períodos de hasta 18 meses en las siguientes condiciones:

- a 25°C con una tasa de humedad del 60% en una bolsa doble de polietileno,
- a 30°C con una tasa de humedad del 65% en una bolsa doble de polietileno,
- a 30°C con una tasa de humedad del 75% en una bolsa doble de polietileno.

20 También se describe la forma cristalina I de la base libre de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida obtenida mediante el procedimiento arriba descrito. Esta forma cristalina está bien definida y es perfectamente reproducible. La obtención de esta forma y su aislamiento durante el procedimiento de síntesis del clorhidrato de fórmula (I) arriba descrito permiten eliminar gran parte de las impurezas genotóxicas presentes en los lotes.

25 La forma cristalina I de la base libre del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un diagrama de difracción X sobre polvo que presenta las siguientes bandas de difracción (ángulo de Bragg 2 theta, expresado en grados ± 0,2°): 6,25°, 12,55°, 17,74°, 18,19°, 19,43°, 20,72°, 21,00°, 23,50° y 27,00°.

Más específicamente, la forma cristalina I de la base libre de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se caracteriza por el diagrama de difracción X sobre polvo mostrado más abajo, medido  
30 con ayuda de un difractor PANalytical X'Pert Pro MPD con un detector X'Celerator, y expresado en términos de posición de banda (ángulo de Bragg 2 theta, expresado en grados ± 0,2°) y de distancia interreticular d (expresada en Å):

Banda n°	Angulo 2-theta (grados)	Distancia interreticular (Å)
1	6,25	14,131
2	12,55	7,049
3	17,74	4,997
4	18,19	4,873
5	19,43	4,565
6	20,72	4,284
7	21,00	4,226
8	23,50	3,782
9	27,00	3,297

Además, la forma I de la base libre de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se ha caracterizado mediante espectroscopia Raman. Se han observado picos significativos en las siguientes posiciones: 292 cm<sup>-1</sup>, 618 cm<sup>-1</sup>, 1045 cm<sup>-1</sup>, 1483 cm<sup>-1</sup>, 1568 cm<sup>-1</sup>, 1683 cm<sup>-1</sup>.

5 Alternativamente, la forma I de la base libre de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se puede caracterizar por el diagrama de difracción X sobre polvo que comprende las 9 bandas significativas arriba presentadas y mediante un espectro Raman que presenta un pico significativo en la posición 1683 cm<sup>-1</sup>.

10 Por último, la forma I de la base libre de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida también se ha caracterizado mediante espectroscopia RMN en estado sólido. Se han observado picos significativos en 112,2 ppm, 119,2 ppm, 127,2 ppm, 128,6 ppm, 132,4 ppm, 162,2 ppm y 173,2 ppm. Más concretamente, los espectros <sup>13</sup>C CP/MAS (Cross Polarization Magic Angle Spinning) presentan los siguientes picos (expresados en ppm ± 0,2 ppm):

Pico nº	Desplazamiento químico (ppm)	Pico nº	Desplazamiento químico (ppm)
1	173,2	10	59,7
2	162,2	11	52,1
3	132,4	12	44,5
4	128,6	13	42,8
5	127,2	14	31,5
6	119,2	15	30,8
7	112,2	16	30,2
8	67,1	17	26,2
9	64,0		

15 El estudio farmacológico de la forma I del clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y el de la forma I de su base libre han demostrado una importante actividad sobre el sistema nervioso central que permite establecer su utilidad en el tratamiento de trastornos cognitivos y psicoetológicos asociados al envejecimiento cerebral y las enfermedades neurodegenerativas, así como en el tratamiento de trastornos del humor, síndrome de hiperactividad con déficit de atención, obesidad y dolor. Las enfermedades neurodegenerativas consideradas de un modo más particular son la enfermedad de Alzheimer,

20 la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Pick, la enfermedad de Korsakoff, demencias con cuerpos de Lewy, demencias frontales y subcorticales, demencias frontotemporales y demencias vasculares.

25 La invención abarca también las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina I del clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida, o la forma cristalina I de su base libre, junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden mencionar más particularmente aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, comprimidos simples o en grageas, gránulos, comprimidos sublinguales, cápsulas, pastillas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables, suspensiones bebibles y caramelos masticables.

30 La posología útil se puede adaptar en función de la naturaleza y la gravedad de la afección, la vía de administración y la edad y el peso del paciente. Esta posología varía de 1 mg a 100 mg al día, en una o varias tomas. Preferentemente, la forma cristalina I del clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se administra en dosis diarias (expresadas en equivalente de base) de 2 mg, 5 mg y 20 mg (es decir, 2,25 mg, 5,63 mg y 22,52 mg del clorhidrato).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

**Preparación 1: 4-(3-cloropropoxi)benzamida**

En un reactor se introducen 10,5 kg de 4-hidroxibenzamida, 10,58 kg de carbonato de potasio y 83 kg de acetonitrilo. La mezcla se agita y después se añaden 24,14 kg de una solución de 1-bromo-3-cloropropano. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 4 horas. Luego se añade agua (105 l) caliente y la mezcla se enfría a 5°C y se filtra. La torta se lava con agua y después acetonitrilo. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un polvo con un rendimiento de un 82%.

*Punto de fusión:* 144°C

**Preparación 2: 4-(3-oxopropoxi)benzamida***Etapas A: 4-(3,3-dietoxipropoxi)benzamida*

10 En un matraz se introducen 500 mg de 4-hidroxibenzamida, 1,51 g de carbonato de potasio, 10 ml de DMF y 730 mg de 3-cloro-1,1-dietoxipropano. El medio de reacción se agita a 100°C durante 18 horas y se añaden 5 ml de agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y después las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua y se concentran bajo presión reducida. Se obtiene el producto en forma de un polvo con un rendimiento de un 95%. *Punto de fusión:* 108°C

15 *Etapas B: 4-(3-oxopropoxi)benzamida*

En un matraz se introducen 5 g del producto obtenido en la etapa A, 100 ml de THF y 94 ml de una disolución de ácido clorhídrico 1N. El medio se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La fase acuosa se extrae con diclorometano y después las fases orgánicas se concentran bajo presión reducida. Se obtiene el producto en forma de un sólido con un rendimiento de un 96% y una pureza química de un 93%.

20 **Ejemplo 1: Clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida***Etapas A: Tetrahidrociclopenta[c]pirrol-1,3(2*H*,3*aH*)-diona*

En un autoclave se cargan 1 kg de 1,2-ciclopentanodicarboxilato de dietilo y 1,02 kg de amoníaco al 27%. La mezcla de reacción se calienta en autoclave durante un mínimo de 4 horas a una temperatura de 130°C. Después de enfriar y descomprimir la mezcla a 60°C, se procede a la evaporación del disolvente. El residuo se somete a continuación a pirólisis a 280°C durante 1 hora. La imida se purifica por destilación en vacío (4-12 mbar) a una temperatura de 200°C. Después de aislamiento, se obtiene el producto indicado en el título con un rendimiento de un 96%. *Punto de fusión:* 89°C

*Etapas B: *cis*-octahidrociclopenta[c]pirrol*

30 En un reactor se cargan 1 kg de la imida de la etapa A, 250 g de cromato de cobre y 2 l de dioxano. La mezcla de reacción se agita hasta la absorción completa de hidrógeno a una temperatura de 265°C y una presión de hidrógeno de 205 bar. Después de enfriar el reactor se filtra el catalizador.

Las aguas de hidrogenación se cargan en un decantador y después se añaden 0,37 l de agua. El pH se ajusta a un valor inferior a 3 por adición de ácido sulfúrico al 96%. Se extrae la fase acuosa inferior. Después de añadir 2,5 l de agua, el dioxano residual se elimina por destilación azeotrópica con seguimiento por índice de refracción. A continuación, el pH se ajusta a un valor 13 mediante adición de lejía de sosa al 30%. El producto indicado en el título se purifica por destilación azeotrópica con agua para obtener una solución al 30% en masa con un rendimiento de un 83%.

*Etapas C: 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida*

40 En un reactor se introducen 13,35 kg de la 4-(3-cloropropoxi)benzamida obtenida de acuerdo con la preparación 1, 10,33 kg de carbonato de potasio y 168 kg de acetonitrilo. La mezcla se agita. A continuación,



se cargan 34,74 kg de *cis*-octahidrociclopenta[*c*]pirrol en solución acuosa al 30%, 26,7 l de agua. La mezcla de reacción se lleva a reflujo hasta que se consume por completo la materia prima. Después se añade agua (13,3 l). El medio se enfría a 5°C antes de filtrarlo y lavarlo con agua. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido con un rendimiento del 81% y una pureza química de un 96%.

- 5 **RMN<sup>1</sup>H**: $\delta$  (600,13 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K): 7,82 (d, 2H, J = 9,0 Hz); 7,79 (bs, 1H); 7,14 (bs, 1H); 6,95 (d, 2H, J = 9,0 Hz); 4,06 (t, 2H, J = 6,5 Hz); 2,57 (m, 2H); 2,48 (m, 2H); 2,44 (bt, 2H, J = 6,5 Hz); 2,14 (bd, 2H, J = 7,5 Hz); 1,86 (qt, 2H, J = 6,5 Hz); 1,65-1,55 (m, 3H); 1,45-1,38 (m, 1H); 1,37-1,30 (m, 2H)

con bs: *singlete ancho*, bd: *doblete ancho*, bt: *triplete ancho*

- 10 *Una caracterización del producto así formado con ayuda de las técnicas presentadas en los Ejemplos 6 a 8 demostró que se había obtenido la forma I de la base libre.*

*Etapa D: Clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1H)-il]propoxi}-benzamida*

- 15 En un reactor se introducen 14,69 kg de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1H)-il]propoxi}benzamida y 122 l de agua. Además, se prepara una solución de 6,81 kg de ácido clorhídrico al 37% en 11,54 l de agua. Luego se añaden al reactor 13,75 kg de esta solución ácida. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y después 1h30 a 60°C. La suspensión se filtra en caliente y después el filtro se enjuaga con agua. A continuación, se efectúa en el filtrado un cambio de disolvente con volumen constante para obtener una relación isopropanol/agua de 9/1. El producto se aísla a 0°C y el precipitado obtenido se lava con isopropanol. Finalmente se obtiene el producto indicado en el título con un rendimiento de un 89% y una pureza química superior al 99%.

- 20 *Una caracterización del producto así formado con ayuda de las técnicas presentadas en los Ejemplos 4 a 5 demostró que se había obtenido la forma I del clorhidrato.*

*Etapa E: Clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1H)-il]propoxi}-benzamida*

- 25 La sal de clorhidrato obtenida en la Etapa D se recristaliza en una mezcla de isopropanol (264 kg) y agua (37,4 l). La mezcla se lleva a reflujo durante 45 minutos. La solución se filtra en caliente y después se enjuaga mediante isopropanol. A continuación, se inicia la cristalización a 55°C. El medio se mantiene a esta temperatura durante 40 minutos antes de enfriarlo a 0°C. Al cabo de unas horas, el producto se aísla por filtración. Después de lavado con isopropanol se obtiene el producto indicado en el título en forma de un polvo, con un rendimiento de un 93% y una pureza química superior al 99%. *Punto de fusión*: 213-215°C

- 30 *Una caracterización del producto así formado con ayuda de las técnicas presentadas en los Ejemplos 4 a 5 demostró que se había obtenido la forma I del clorhidrato.*

**Ejemplo 2: Clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1H)-il]propoxi}benzamida**

*Etapa A: Tetrahidrociclopenta[*c*]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona*

El protocolo es idéntico al descrito en la Etapa A del Ejemplo 1.

*Etapa B: *cis*-octahidrociclopenta[*c*]pirrol*

- 35 El protocolo es idéntico al descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

*Etapa C: 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1H)-il]propoxi}benzamida*

En un reactor se introducen 15,2 kg de 4-(3-cloropropoxi)benzamida, 40,28 kg de *cis*-octahidrociclopenta[*c*]pirrol en solución acuosa al 30%, 63,84 kg de agua, 21,48 kg de isopropanol y 14,39 kg de trietilamina. La mezcla de reacción se agita y se calienta a reflujo hasta que se consume por completo la

materia prima. Después, la mezcla de reacción se enfría a 20°C antes de filtrarla y lavarla mediante una mezcla de isopropanol y agua. Se obtiene el producto en forma de un polvo con un rendimiento de un 83% y una pureza química de un 97%.

5 **RMN<sup>1</sup>H**: δ (600,13 MHz; dmsó-d<sub>6</sub>; 300K): 7,82 (d, 2H, J = 9,0 Hz); 7,79 (bs, 1H); 7,14 (bs, 1H); 6,95 (d, 2H, J = 9,0 Hz); 4,06 (t, 2H, J = 6,5 Hz); 2,57 (m, 2H); 2,48 (m, 2H); 2,44 (bt, 2H, J = 6,5 Hz); 2,14 (bd, 2H, J = 7,5 Hz); 1,86 (qt, 2H, J = 6,5 Hz); 1,65-1,55 (m, 3H); 1,45-1,38 (m, 1H); 1,37-1,30 (m, 2H)

con bs: *singlete ancho*, bd: *doblete ancho*, bt: *triplete ancho*

*Una caracterización del producto así formado con ayuda de las técnicas presentadas en los Ejemplos 6 a 8 demostró que se había obtenido la forma I de la base libre.*

10 **Etapa D: Clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il]propoxi}-benzamida**

En un reactor se introducen 16,49 kg de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il]propoxi}benzamida, 16,36 kg de acetona, 6,76 kg de ácido clorhídrico concentrado acuoso y 18,96 kg de agua. La mezcla se agita y calienta a 50°C durante 1 hora. A continuación, se realiza una filtración en caliente de la mezcla hacia un segundo reactor que contiene 57,67 kg de acetona y 1,65 kg de agua. A continuación, la mezcla se lleva a 15 reflujo y se añaden 73,32 kg de acetona. El reflujo se mantiene durante 10 minutos y después la mezcla se enfría a 0°C. El producto se filtra y el sólido obtenido se lava con acetona. Se obtiene el producto en forma de un polvo con un rendimiento de un 85% y una pureza química superior al 99%.

*Una caracterización del producto así formado con ayuda de las técnicas presentadas en los Ejemplos 4 a 5 demostró que se había obtenido la forma I del clorhidrato.*

20 **Ejemplo 3: Clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il]propoxi}benzamida**

*Etapa A: Tetrahidrociclopenta[c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona*

El protocolo es idéntico al descrito en la Etapa A del Ejemplo 1.

*Etapa B: *cis*-octahidrociclopenta[c]pirrol*

El protocolo es idéntico al descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

25 **Etapa C: Clorhidrato de *cis*-octahidrociclopenta[c]pirrol**

En un matraz se disuelven 2 g de *cis*-octahidrociclopenta[c]pirrol en 10 ml de etanol. La solución se enfría a 0°C, después se añaden 1,64 ml de una solución de ácido clorhídrico concentrado (11M). El medio de reacción se agita a 20°C durante 30 minutos antes de concentrarlo bajo presión reducida. La mezcla de reacción se agita en metil<sup>terc</sup>-butil<sup>étera</sup> 0°C. El producto se aísla por filtración en forma de un sólido con un 30 rendimiento de un 83% y una pureza química de un 99%. *Punto de fusión*: 126°C

*Etapa D: Clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il]propoxi}-benzamida*

En un reactor se introducen 915 mg del compuesto obtenido en la Etapa C, 1,65 g de triacetoxiborohidruo de sodio, 45 ml de THF y 7,5 ml de trimetilortoformiato. A continuación, se añade 1 g del compuesto obtenido en la preparación 2. El medio de reacción se lleva a 40°C durante 50 minutos, después se enfría a temperatura ambiente y se trata con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y después las fases orgánicas reunidas se lavan con agua. La fase orgánica se seca mediante MgSO<sub>4</sub>, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspende en una mezcla de isopropanol/agua en presencia de ácido clorhídrico. El medio de reacción se lleva a 40°C y después se enfría a 5°C. El producto se aísla por filtración en forma de un sólido con un rendimiento de un 33% y una pureza 35 química de un 98%.

40

Una caracterización del producto así formado con ayuda de las técnicas presentadas en los Ejemplos 4 a 5 demostró que se había obtenido la forma I del clorhidrato.

**Ejemplo 4: Forma cristalina I del clorhidrato de 4-{3-[cis-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il]propoxi}benzamida**

- 5 Antes del registro del diagrama de difracción X, las muestras obtenidas por el procedimiento descrito en uno de los Ejemplos 1 a 3 se trituraron durante 30 segundos a 30 Hz en presencia de 100 µl de etanol anhidro por cada 200 mg de principio activo en un molino de bolas de 25 ml de acero inoxidable que contenía 2 bolas de acero inoxidable.

10 El registro de los datos se realizó en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro MPD con un detector X'Celerator en las siguientes condiciones:

- Tensión 45 kV, intensidad 40 mA.
- Montaje theta/theta.
- Ánodo: cobre.
- Longitud de onda K alfa-1: 1,54060 Å.
- 15 - Longitud de onda K alfa-2: 1,54443 Å.
- Relación K alfa-2/ K alfa-1: 0,5.
- Modo de medición: continua de 3° a 55° (ángulo de Bragg 2 theta) con un incremento de 0,017°.
- Tiempo de medición por paso: 35,53 s.

20 El diagrama de difracción X sobre polvo de la forma I del clorhidrato de 4-{3-[cis-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il]propoxi}benzamida así obtenido se expresa en términos de posición de banda (ángulo de Bragg 2 theta, expresado en grados  $\pm 0,2^\circ$ ), de distancia interreticular d (expresada en Å) y de intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la banda más intensa). Las bandas significativas se han reunido en la siguiente tabla:

Banda nº	Ángulo 2-theta (grados)	Distancia interreticular Å	Intensidad relativa (%)
1	16,97	5,219	9,7
2	17,84	4,967	21,6
3	18,90	4,690	100
4	20,32	4,366	41,8
5	23,87	3,724	15,4
6	27,10	3,288	44,7
7	27,86	3,200	6,6
8	30,34	2,943	21,7

25 De este modo se determinan los siguientes parámetros:

- Red cristalina monoclinica.
- Parámetros de red: a = 10,6621 Å, b = 10,4945 Å, c = 15,6542 Å,  $\beta = 101,949^\circ$ .
- Grupo espacial: P 1 2<sub>1</sub>/c 1 (14)
- Número de moléculas en la red: 4
- 30 - Volumen de la red:  $V_{\text{red}} = 1713,637 \text{ Å}^3$
- Densidad:  $d = 1,2590 \text{ g/cm}^3$

**Ejemplo 5: Forma cristalina I del clorhidrato de 4-{3-[cis-hexahidrociclopenta[c] pirrol-2(1H)-il]propoxi}benzamida**

La forma I del clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se caracteriza mediante espectroscopia Raman. Los espectros se registran en modo de reflexión (PerkinElmer) y transmisión (Cobalt) con un enfoque láser de 785 y 830 nm, respectivamente, con ayuda de un detector CCD. El desfase en la longitud de onda depende de la materia y es característico de la misma, lo que permite un análisis de la composición química y la disposición molecular de la muestra estudiada. Los espectros se han obtenido:

- en reflexión con una potencia de láser de 400 mW, un tamaño de punto de 100  $\mu\text{m}$ , cinco exposiciones de cinco segundos y una resolución espectral de  $2\text{ cm}^{-1}$ ;
- en transmisión con una potencia de láser de 650 mW, un tamaño de punto de 4 mm, 20 exposiciones de 3 segundos y una resolución espectral de  $2\text{ cm}^{-1}$ ;

El rango espectral explorado se escalona entre 0 y  $3278\text{ cm}^{-1}$  en modo de reflexión y entre 37 y  $2400\text{ cm}^{-1}$  en modo de transmisión.

Se observaron picos significativos en las siguientes posiciones:  $1676\text{ cm}^{-1}$ ,  $1606\text{ cm}^{-1}$ ,  $1564\text{ cm}^{-1}$ ,  $1152\text{ cm}^{-1}$ ,  $830\text{ cm}^{-1}$  y  $296\text{ cm}^{-1}$ .

- 15 Los ejemplos 6-8 no están incluidos en la invención y únicamente se mencionan como referencia.

**Ejemplo 6: Forma cristalina I de la base libre de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*] pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida**

El registro de los datos se realiza en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro MPD con un detector X'Celerator en las siguientes condiciones:

- Tensión 45 kV, intensidad 40 mA.
- Montaje theta/theta.
- Ánodo: cobre.
- Longitud de onda K alfa-1:  $1,54060\text{ \AA}$ .
- Longitud de onda K alfa-2:  $1,54443\text{ \AA}$ .
- Relación K alfa-2/ K alfa-1: 0,5.
- Modo de medición: continua de  $3^\circ$  a  $55^\circ$  (ángulo de Bragg 2 theta) con un incremento de  $0,017^\circ$ .
- Tiempo de medición por paso: 35,53 s.

El diagrama de difracción X sobre polvo de la forma I de la base libre de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida obtenida mediante el procedimiento de uno de los Ejemplos 1 a 3 se expresa en términos de posición de banda (ángulo de Bragg 2 theta, expresado en grados  $\pm 0,2^\circ$ ), de distancia interreticular *d* (expresada en  $\text{\AA}$ ) y de intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la banda más intensa). Las bandas significativas se han reunido en la siguiente tabla:

Banda nº	Ángulo 2-theta (grados)	Distancia interreticular $\text{\AA}$	Intensidad relativa (%)
1	6,25	14,131	6,6
2	12,55	7,049	16,3
3	17,74	4,997	100
4	18,19	4,873	7,3
5	19,43	4,565	13,3
6	20,72	4,284	32,2
7	21,00	4,226	7,7
8	23,50	3,782	51,4
9	27,00	3,297	5,9

**Ejemplo 7: Forma cristalina I de la base libre de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida**

- La forma I de la base libre de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se caracteriza mediante espectroscopia Raman. Los espectros se registran en modo de transmisión (Cobalt) con un enfoque láser de 830 nm, con ayuda de un detector CCD. El desfase en la longitud de onda depende de la materia y es característico de la misma, lo que permite un análisis de la composición química y la disposición molecular de la muestra estudiada. Los espectros se obtienen con una potencia de láser de 650 mW, un tamaño de punto de 4 mm, 20 exposiciones de 0,9 segundos y una resolución espectral de 2 cm<sup>-1</sup>. El rango espectral explorado se escalona entre 37 y 2400 cm<sup>-1</sup>.
- 5
- 10 Se observan picos significativos en las siguientes posiciones: 292 cm<sup>-1</sup>, 618 cm<sup>-1</sup>, 1045 cm<sup>-1</sup>, 1483 cm<sup>-1</sup>, 1568 cm<sup>-1</sup>, 1683 cm<sup>-1</sup>.

**Ejemplo 8: Forma cristalina I de la base libre de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida**

- La forma I de la base libre de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida también se caracteriza por espectroscopia RMN en estado sólido. Los espectros <sup>13</sup>C-RMN en estado sólido se registran a temperatura ambiente con ayuda de un espectrómetro Bruker SB Avance con una sonda de tipo 4 mm CP/MAS SB VTN en las siguientes condiciones:
- 15

- Frecuencia: 125,76 MHz.
- Anchura espectral: 40 kHz.
- 20 - Velocidad de rotación de la muestra en el ángulo mágico: 13 kHz.
- Secuencia de impulsión: CP (Cross Polarization - Polarización Cruzada) con desacoplamiento SPINAL64 (potencia de desacoplamiento de 80 Hz).
- Período de repeticiones: 10 s.
- Tiempo de adquisición: 47 ms.
- 25 - Tiempo de contacto: 4 ms.
- Número de exploraciones: 4096.

Los espectros así obtenidos se relacionan con una muestra de adamantano. Los picos observados se han reunido en la siguiente tabla (expresados en ppm ± 0,2 ppm):

Pico nº	Desplazamiento químico (ppm)	Pico nº	Desplazamiento químico (ppm)
1	173,2	10	59,7
2	162,2	11	52,1
3	132,4	12	44,5
4	128,6	13	42,8
5	127,2	14	31,5
6	119,2	15	30,8
7	112,2	16	30,2
8	67,1	17	26,2
9	64,0		

**30 Ejemplo 9: Composición farmacéutica**

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con dosis de 5 mg (expresado en equivalente de base):

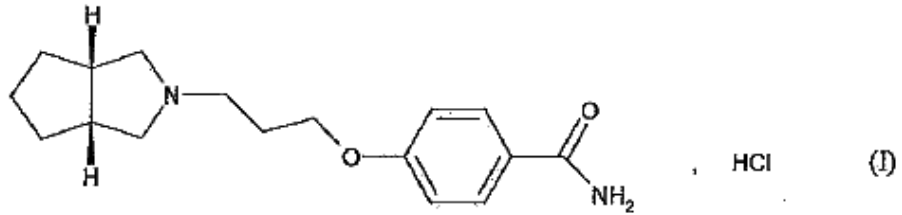
Compuesto del Ejemplo 1 (expresado en equivalente de base)..... 5 g

## ES 2 554 933 T3

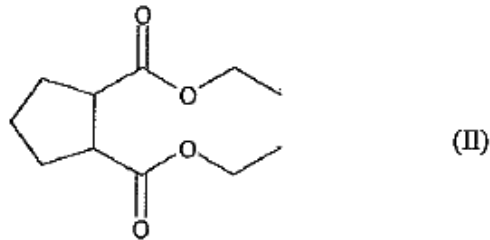
	Almidón de maíz.....	20 g
	Maltodextrina .....	7,5 g
	Sílice coloidal .....	0,2 g
	Glicolato de almidón de sodio .....	3 g
5	Estearato de magnesio.....	1 g
	Lactosa .....	65 g

Reivindicaciones

1. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):

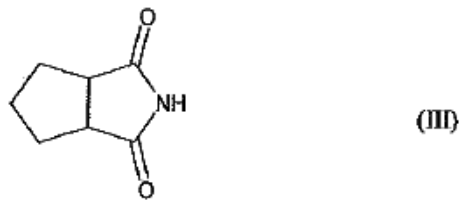


caracterizado porque el compuesto de fórmula (II):

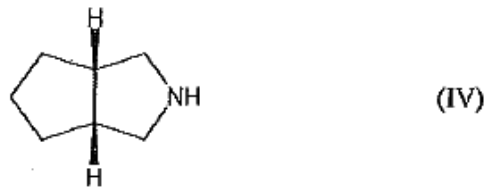


5

se somete a reacción con amoníaco a una temperatura superior a 100°C para formar el compuesto de fórmula (III):



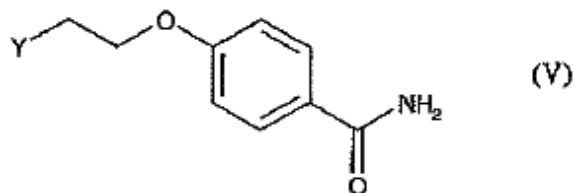
que se reduce para obtener la amina bicíclica de fórmula (IV):



10

y a continuación este último compuesto se somete:

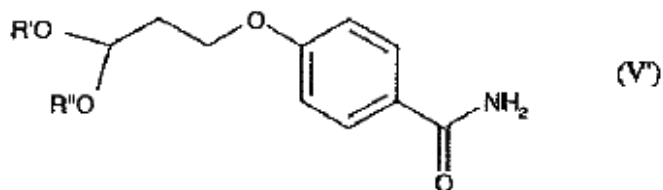
- bien a una reacción de acoplamiento, en condiciones básicas en un medio polar, con un compuesto de fórmula (V):



15

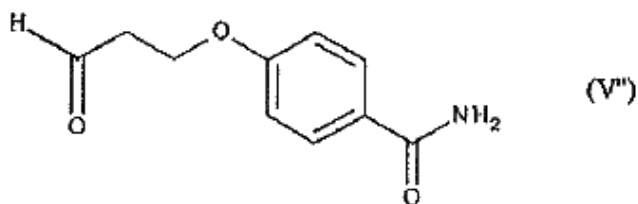
donde Y representa -CH<sub>2</sub>-Hal, siendo Hal un halógeno, o un grupo -CH<sub>2</sub>-OSO<sub>2</sub>-R, siendo a un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>,

- bien a una aminación reductora en un medio ácido con un compuesto de fórmula (V')



donde R' y R'' representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o R' y R'' forman juntos un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, donde n = 2-3, o uno de los grupos R' y R'' representan un átomo de hidrógeno y el otro un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

- 5 – bien a una aminación reductora con un compuesto de fórmula (V'')



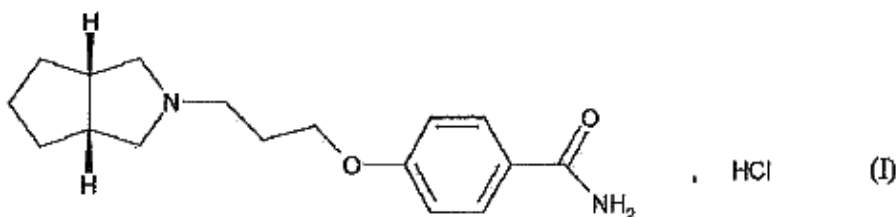
para obtener la base libre del compuesto de fórmula (I), que se pone en presencia de ácido clorhídrico para formar el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

- 10
2. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la mezcla de reacción obtenida al concluir la reacción del compuesto de fórmula (II) con amoníaco se somete a pirólisis.
  3. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 2, caracterizado porque la pirólisis se realiza ventajosamente a una temperatura superior o igual a 200°C.
  - 15
  4. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 2, caracterizado porque la pirólisis se realiza ventajosamente a una temperatura superior o igual a 280°C.
  5. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (IV) se lleva a cabo en presencia de hidrógeno y un catalizador metálico.
  - 20
  6. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (V) es 4-(3-cloropropoxi)benzamida.
  7. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo en presencia de un carbonato, una amina o un hidróxido.
  - 25
  8. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo en presencia de carbonato de potasio o trietilamina.
  9. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo en un medio polar constituido por uno o varios disolventes polares seleccionados entre agua, alcoholes, cetonas, éteres, amidas, DMSO y acetonitrilo.

30



10. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porquela reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo en una mezcla agua/acetonitrilo o una mezcla agua/isopropanol.
- 5 11. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porquela etapa de salificación en presencia de ácido clorhídrico tiene lugar en un disolvente seleccionado entre agua, acetona o un alcohol.
12. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porquela etapa de salificación en presencia de ácido clorhídrico tiene lugar en acetona o isopropanol.
- 10 13. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porqueel compuesto de fórmula (I) se somete a una recristalización.
14. Compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 1, caracterizado porqueY representa un grupo -CH<sub>2</sub>-OSO<sub>2</sub>-R, siendo R un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>, útil como producto intermedio de síntesis del compuesto de fórmula (I).
- 15 15. Utilización de un compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 1 o 14 en la síntesis del compuesto de fórmula (I).
16. Compuesto de fórmula (V') según la reivindicación 1, útil como producto intermedio de síntesis del compuesto de fórmula (I).
17. Compuesto de fórmula (V') según la reivindicación 16, que es 4-(3,3-dietoxipropoxi)benzamida.
- 20 18. Utilización de un compuesto de fórmula (V') según la reivindicación 16 o 17 en la síntesis del compuesto de fórmula (I).
19. Utilización de un compuesto de fórmula (V'') según la reivindicación 16 o 17 en la síntesis del compuesto de fórmula (I).
20. Forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1:



25

caracterizada por un diagrama de difracción X sobre polvo que presenta las siguientes bandas de difracción (ángulo de Bragg 2 theta, expresado en grados  $\pm 0,2^\circ$ ): 16,97°, 17,84°, 18,90°, 20,32°, 23,87°, 27,10°, 27,86° y 30,34°.

- 30 21. Forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 20, caracterizado por el siguiente diagrama de difracción X sobre polvo, medido en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro MPD con un detector X'Celerator, y expresado en términos de posición de banda (ángulo de Bragg 2 theta, expresado en grados  $\pm 0,2^\circ$ ) y de distancia interreticular d (expresada en Å):

Banda nº	Ángulo 2-theta (grados)	Distancia interreticular (Å)
1	16,97	5,219
2	17,84	4,967
3	18,90	4,690
4	20,32	4,366
5	23,87	3,724
6	27,10	3,288
7	27,86	3,200
8	30,34	2,943

22. Forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 20 o 21, caracterizado por un espectro Raman que presenta un pico significativo en la posición 1606 cm<sup>-1</sup> o 1676 cm<sup>-1</sup>.
- 5 23. Forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 20 a 22, caracterizado por un espectro Raman que presenta picos significativos en las posiciones 1676 cm<sup>-1</sup>, 1606 cm<sup>-1</sup>, 1564 cm<sup>-1</sup>, 1152 cm<sup>-1</sup>, 830 cm<sup>-1</sup> y 296 cm<sup>-1</sup>.
- 10 24. Composición farmacéutica que contiene como principio activo la forma cristalina I de clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida según una de las reivindicaciones 20 a 23, en combinación con uno o más vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.
25. Composición farmacéutica según la reivindicación 24, para su uso en el tratamiento de trastornos cognitivos y psicoetológicos asociados al envejecimiento cerebral y las enfermedades neurodegenerativas, así como en el tratamiento de trastornos del humor, síndrome de hiperactividad con déficit de atención, obesidad y dolor.
- 15 26. Composición farmacéutica según la reivindicación 24, para su uso en el tratamiento de trastornos cognitivos y psicoetológicos asociados a la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Pick, la enfermedad de Korsakoff, las demencias con cuerpos de Lewy, demencias frontales y subcorticales, demencias frontotemporales y demencias vasculares.
- 20 27. Utilización de la forma cristalina I de clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida según una de las reivindicaciones 20 a 23 para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de trastornos del sistema histaminérgico.
- 25 28. Utilización de la forma cristalina I de clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida según la reivindicación 27 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos cognitivos y psicoetológicos asociados al envejecimiento cerebral y las enfermedades neurodegenerativas, así como al tratamiento de trastornos del humor, síndrome de hiperactividad con déficit de atención, obesidad y dolor.
- 30 29. Utilización de la forma cristalina I de clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida según la reivindicación 27 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos cognitivos y psicoetológicos asociados a la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Pick, la enfermedad de Korsakoff, demencias con cuerpos de Lewy, demencias frontales y subcorticales, demencias frontotemporales y demencias vasculares.

30. Forma cristalina I de clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida según una de las reivindicaciones 20 a 23 para su uso en el tratamiento de trastornos del sistema histamiérgico.
- 5 31. Forma cristalina I de clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida según la reivindicación 30 para su uso en el tratamiento de trastornos cognitivos y psicoetológicos asociados al envejecimiento cerebral y las enfermedades neurodegenerativas, así como en el tratamiento de trastornos del humor, síndrome de hiperactividad con déficit de atención, obesidad y dolor.
- 10 32. Forma cristalina I de clorhidrato de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida según la reivindicación 30 para su uso en el tratamiento de trastornos cognitivos y psicoetológicos asociados a la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Pick, la enfermedad de Korsakoff, demencias con cuerpos de Lewy, demencias frontales y subcorticales, demencias frontotemporales y demencias vasculares.