



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **332048**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.
C07D 241/04 (2006.01)
C07C 25/22 (2006.01)
C07C 35/32 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

Patentstyret

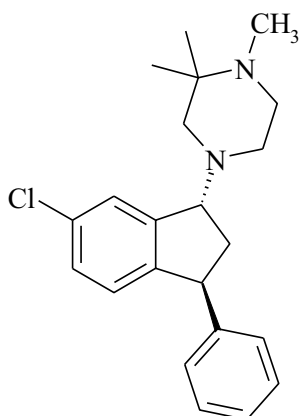
(21)	Søknadsnr	20061151	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.08.18 PCT/DK2004/00545
(22)	Inng.dag	2006.03.10	(85)	Videreføringsdag	2006.03.10
(24)	Løpedag	2004.08.18	(30)	Prioritet	2003.08.18, DK, PA200301180 2003.09.11, DK, PA200301305
(41)	Alm.tilgj	2006.03.10			
(45)	Meddelt	2012.06.11			
(73)	Innehaver	H Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, DK-2500 KØBENHAVN - VALBY, Danmark Ole Nielsen, Nystedvej 19, DK-2500 VALBY, Danmark Henrik Svane, Skodsborgvej 12, DK-2830 VIRUM, Danmark Benny Bang-Andersen, Lillegrund 33, DK-2300 KØBENHAVN S, Danmark Heidi Lopez de Diego, Hælderne 5, DK-2850 NÆRUM, Danmark Lars Ole Lyngsø, Skovvangsvej 6, Søsum, DK-3670 VEKSO SJ, Danmark Allan Carsten Dahl, Vielstedvej 8, Vielsted, DK-4296 NYRUP, Danmark Lone Munch Ringgard, Hillerødgade 116, 3th, DK-2400 KØBENHAVN NV, Danmark Mark Howells, Ulvemosevej 1B, DK-4622 HAVDRUP, Danmark			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Succinat- og malonatsalt av trans-4-((1R,3S)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiiperazin, fremgangsmåte for å fremstille det samme og anvendelsen som et medikament			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

4-((1R,3S)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiiperazin-hydrogensuccinat eller -hydrogenmalonat, farmasøytiske sammensetninger inneholdende disse salter og den medisinske anvendelse derav, inklusive for behandlingen av schizofreni og andre psykotiske lidelser. Også beskrevet er fremgangsmåter for fremstillingen av 4-((1R,3S)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiiperazin og medisinske anvendelser derav.

Foreliggende oppfinnelse vedrører 4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetyl-
piperazin, spesielt hydrogensuccinat- og hydrogenmalonatsaltene derav, fremgangsmåter for
fremstillingen av 4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazin og saltene
derav, farmasøytiske sammensetninger inneholdende disse salter og den medisinske
5 anvendelse derav, inklusive behandling av schizofreni eller andre sykdommer som
involverer psykotiske symptomer.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

Forbindelsen som er gjenstanden av den foreliggende oppfinnelse, [4-((1*R*,3*S*)-6-klor-
10 3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazin], har den generelle formel (I):



(I)

og er beskrevet generisk i EP 638 073.

EP 638 073 dekker en gruppe av *trans*-isomerer av 3-aryl-1-(1-piperazinyl)indaner
15 substituerte i 2- og/eller 3-stillingen på piperazinringen. Forbindelsene er beskrevet å ha høy
affinitet for dopamin D₁ og D₂-reseptorer og 5-HT₂-reseptoren og er foreslått å være nyttige
for behandling av flere sykdommer i sentralnervesystemet, inklusive schizofreni. EP 638
073 beskriver ikke den spesifikke enantiomere form av forbindelsen over med formel (I),
bare *trans*-isomerer i form av racemater er beskrevet.

20

Enantiomeren med formel (I) over har blitt beskrevet av Bøgesø et al. i J. Med. Chem.,
1995, 38, side 4380-4392, i form av fumaratsaltet, se tabell 5, forbindelse (-)-38. Denne
publikasjon konkluderer med at (-)-enantiomerene av forbindelse 38 er potente D₁/D₂-
antagonister som viser noe D₁-selektivitet in vitro mens den in vivo er ekvipotent som D₁-
25 og D₂-antagonist. Forbindelsen er også beskrevet som en potent 5-HT₂-antagonist og som å

ha høy affinitet for α_1 -adrenoreseptorer. Det er også nevnt at forbindelsen ikke induserer katalepsi i rotter.

Det tilsvarende racemat samt fumaratsaltet av forbindelsen over med formel (I) er også

- 5 beskrevet av Klaus P. Bøgesø i "Drug Hunting, the Medicinal Chemistry of 1-Piperazino-3-phenylindans and Related Compounds", 1998, ISBN 87-88085-10-4 (jfr. f. eks. forbindelse 69 i tabell 3, s. 47 og i tabell 9A, s. 101).

- 10 Således er forbindelsen med formel (I) en blandet D_1/D_2 -antagonist, en 5-HT₂-antagonist og den har også affinitet for α_1 -adrenoreseptorer. I det følgende skisseres den mulige forbindelse mellom forskjellige sykdommer og henholdsvis dopamin D_1 - og D_2 -reseptorene, 5-HT₂-reseptorene og α_1 -adrenoreseptorene.

- 15 Schizofrenis etiologi er ikke kjent, men dopaminhypotesen for schizofreni (Carlsson, Am. J. *Psychiatry* **1978**, 135, 164-173), formulert på begynnelsen av 1960-tallet, har gitt et teoretisk grunnlag for forståelse av de biologiske mekanismer som ligger under denne lidelse. I sin enkleste form fastsetter dopaminhypotesen at schizofreni er assosiert med en hyperdopaminergisk tilstand, en oppfatning som er støttet av det faktum at alle antipsykotiske legemidler på markedet i dag utøver noe dopamin D_2 -reseptorantagonisme
- 20 (Seeman *Science and Medicine* **1995**, 2, 28-37). Mens det generelt er akseptert at antagonisme av dopamin D_2 -reseptorer i de limbiske områder i hjernen spiller en nøkkelrolle i behandlingen av positive symptomer av schizofreni, forårsaker imidlertid blokaden av D_2 -reseptorer i striatale områder i hjernen ekstrapyramidale symptomer (EPS). Som beskrevet i EP 638 073 har en profil av blandet dopamin D_1/D_2 -reseptorhemming blitt
- 25 observert med noen såkalte "atypiske" antipsykotiske forbindelser, spesielt med klozapin, anvendt i behandling av schizofrene pasienter.

Sentrale α_1 -antagonistiske virkninger har også blitt foreslått å bidra i forbedring av antipsykotiske egenskaper (Millan *et al*, *JPET*, **2000**, 292, 38-53).

30

Videre har selektive D_1 -antagonister blitt forbundet med behandling av søvnforstyrrelser og alkoholmisbruk (D.N.Eder, *Current Opinion in Investigational Drugs*, **2002** 3(2):284-288).

Dopamin kan også spille en viktig rolle i etiologien av affektive lidelser (P. Willner, *Brain. Res. Rev.* **1983**, 6, 211-224, 225-236 og 237-246; J. Med. Chem., 1985, 28, 1817-1828).

I EP 638 073 beskrives hvordan forbindelser som har affinitet for 5-HT₂-reseptorer, spesielt 5-HT₂-reseptorantagonister, har blitt foreslått for behandling av forskjellige sykdommer, slik som schizofreni inklusive de negative symptomer i schizofrene pasienter, depresjon, angst, søvnforstyrrelse, migreneanfall og nevroleptikumindusert parkinsonisme. 5-HT₂-reseptorantagonisme har også blitt foreslått å redusere forekomsten av ekstrapyramidale bivirkninger induert av klassiske nevroleptika (Balsara et al. *Psychopharmacology* **1979**, 62, 67-69).

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

Figur 1: viser et pulverrøntgendiffraktogram av den krystallinske form alfa av hydrogen-succinatsaltet av forbindelse I (oppnådd ved å anvende kobber K_{α1}-stråling ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$))

Figur 2: viser et pulverrøntgendiffraktogram av den krystallinske form beta av hydrogen-succinatsaltet av forbindelse I (oppnådd ved å anvende kobber K_{α1}-stråling ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$))

Figur 3: viser et pulverrøntgendiffraktogram av hydrogenmalonatsaltet av forbindelse I (oppnådd ved å anvende kobber K_{α1}-stråling ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$)).

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Salter av oppfinnelsen

Det har nå blitt funnet at den vandig løselighet av hydrogensuccinatsaltet og hydrogen-
5 malonatsaltet av forbindelsen med formel (I) er betydelig større enn den vandige løselighet
av det tilsvarende fumaratsalt.

Som anvendt heri refererer begrepet "hydrogensuccinat"-salt av forbindelsen med formel (I)
til 1:1 saltet av forbindelsen med formel (I) og ravsyre.

10

Som anvendt heri refererer begrepet "hydrogenmalonat"-salt av forbindelsen med formel (I)
til 1:1 saltet av forbindelsen med formel (I) og malonsyre.

15

Hydrogensuccinatsaltet ble funnet å være mer stabilt enn fumaratsaltet og enn hydrogen-
malonatsaltet og å være ikke-hygroskopisk.

20

Hydrogenmalonatsaltet av forbindelse I ble funnet å ha en stabilitet lignende fumaratsaltet
når eksponert for lys og mer stabilt når eksponert for 60 °C/80 % relativ fuktighet (RH),
men mindre stabilt enn fumaratsaltet ved 90 °C. 90 °C er imidlertid en svært stresset
betingelse, og gjelder ikke nødvendigvis stabilitet ved normale betingelser. Malonatet
absorberer gradvis opptil 1 % vann når den relative fuktighet heves til 95 %, men uten
hysteres. Det er derfor ansett som ikke-hygroskopisk, men med gode fuktingsegenskaper,
som indikerer fordelaktige oppløsningsegenskaper.

25

Oppfinnelsen dekker også krystallinske salter av oppfinnelsen, inklusive, f. eks. anhydrater
hydrater og solvater av saltene av oppfinnelsen. Med begrepet anhydrat menes saltene av
oppfinnelsen som ikke inneholder krystallbundet vann. Med hydrater menes saltene av
oppfinnelsen som inneholder krystallbundne vannmolekyler. Hydrater fremstilles vanligvis
ved dannelse av saltet i nærvær av noe vann. Med solvater menes saltene av oppfinnelsen
30 inneholdende krystallbundne løsningsmiddel-molekyler. Solvater fremstilles vanligvis ved
dannelse av succinatsaltet i nærvær av løsningsmidlet. Løsningsmiddel-molekylene i et
enkelt solvat kan være fra ett eller to eller flere forskjellige løsningsmidler. Et solvat kan
omfatte vann som ett av to eller flere organiske løsningsmidler eller være bare et ikke-vann
løsningsmiddel.

Én utførelsesform av oppfinnelsen vedrører 1:1 saltet av *trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpipezazin, dvs. av forbindelsen med formel (I), og ravsyre i form av et krystallinsk anhydrat.

5

Oppfinnerne har oppdaget 2 krystallinske former av hydrogensuccinatsaltet av forbindelse I (betegnet alfa og beta).

Således vedrører én utførelsesform en krystallinsk form av hydrogensuccinatsaltet av forbindelse I, hvis form betegnes alfa og er karakterisert ved én eller flere av:

10

- (i) et pulverrøntgendiffraktogram som vist i figur 1;
- (ii) et pulverrøntgendiffraktogrammønster som illustrert i tabell I oppnådd ved å anvende kobber $K_{\alpha 1}$ -stråling ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$) som viser hovedtopper ved de gitte 2θ -vinkler;
- (iii) som har en DSC (differensial skanningkalorimetri) -kurve som viser en endoterm med

15

begynnelse 139-141°C.

En ytterligere utførelsesform vedrører en krystallinsk form av hydrogensuccinatsaltet av forbindelse I, hvilken form betegnes beta og er karakterisert ved én eller flere av:

- (i) et pulverrøntgendiffraktogram som vist i figur 2;
- (ii) et pulverrøntgendiffraktogrammønster som illustrert i tabell I oppnådd ved å anvende

20

kobber $K_{\alpha 1}$ stråling ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$) som viser hovedtopper ved de gitte 2θ -vinkler;

- (iii) som har en DSC-kurve hvilken viser en endoterm med begynnelse 135-138 °C.

En ytterligere utførelsesform vedrører et krystallinsk hydrogenmalonatsalt av forbindelse I karakterisert ved én eller flere av:

- (i) et pulverrøntgendiffraktogram som vist i figur 3;
- (ii) et pulverrøntgendiffraktogrammønster som illustrert i tabell I oppnådd ved å anvende

25

kobber $K_{\alpha 1}$ -stråling ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$) som viser hovedtopper ved de gitte 2θ -vinkler.

Tabell 1. Karakteristiske pulverrøntgendiffraktogramer oppnådd ved å anvende kobber $K_{\alpha 1}$ -stråling ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$) av krystallformene alfa og beta av hydrogensuccinatsaltet av forbindelse I, og det krystallinsk hydrogenmalonatsalt av forbindelse I. Fig; cf. også fig. 1, fig. 2 og fig. 3 som gir et representativt XRPD-mønster av polymorf form alfa og beta av henholdsvis hydrogensuccinatsaltet og malonatsaltet av forbindelse I.

30

Salt	Karakteristiske refleksjoner - hovedtopper (uttrykket i grad av diffraksjonsvinkel 2θ)
------	--

Succinat, 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
Succinat, 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
Malonat	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

Som anvendt heri ved uttrykk som "krystallinsk form av et spesifikt salt av forbindelse I karakterisert ved pulverrøntgendiffraktogramet vist i figur (1)" menes den krystallinske form av et salt av den aktuelle forbindelse I som har et pulverrøntgendiffraktogram hovedsakelig lignende figur (1), dvs. som foreviser et pulverrøntgendiffraksjonsmønster hovedsakelig som eksemplifisert i denne figur og målt under sammenlignbare betingelser som beskrevet heri eller ved enhver lignende metode.

Generelt er alle data heri forstått å være approksimative og underkastet normale målefeil avhengig av *f. eks.* det anvendte apparat og andre parameterer som har innflytelse på toppposisjoner og toppintensiteter.

Oppfinnelsen vedrører også et fast hydrogensuccinatsalt av forbindelse I hvilket faste salt hovedsakelig består av alfa-formen sammenlignet med den totale mengde av saltet. I én utførelsesform betyr begrepet "hovedsakelig" at det faste hydrogensuccinatsalt av forbindelse I består av minst 75 %, slik som minst 80 %, minst 90 %, eller minst 95 % krystallinsk alfa-form sammenlignet med det total hydrogensuccinatsalt av forbindelse I til stede.

Oppfinnelsen vedrører også et fast hydrogensuccinatsalt av forbindelse I hvilket faste salt hovedsakelig består av beta-formen sammenlignet med den totale mengde av saltet. I én utførelsesform betyr begrepet "hovedsakelig" at det faste hydrogensuccinatsalt av forbindelse I består av minst 75 %, slik som minst 80 %, minst 90 %, eller minst 95 % krystallinsk beta-form sammenlignet med det totale hydrogensuccinatsalt av forbindelse I til stede.

Oppfinnelsen vedrører også alle blandinger av de krystallinske former av hydrogensuccinatsaltet av oppfinnelsen, *f. eks.* en blanding av den alfa- og beta-krystallinske form av hydrogensuccinatsaltet av forbindelse I.

Fremstilling av saltene av oppfinnelsen

Succinatsaltet i henhold til oppfinnelsen kan oppnås ved behandling av den frie base av en forbindelse med formel (I) med ravsyre i et inert løsningsmiddel etterfulgt av presipitasjon, isolasjon og eventuelt omkrystallisasjon. Hvis ønsket, kan det krystallinske salt deretter underkastes mikronisering ved fuktig eller tørr maling eller en annen beleilig prosess, eller fremstilling av partikler fra en løsningsmiddel-emulgeringsprosess.

Presipitasjon av succinatsaltet av oppfinnelsen utføres fortrinnsvis ved å løse den frie base av forbindelsen med formel (I) i et passende løsningsmiddel, slik som aceton eller toluen, og deretter blanding av denne løsning til en suspensjon eller løsning av ravsyre i et passende løsningsmiddel, slik som aceton, vandig aceton eller toluen. I én utførelsesform er løsningsmidlet en blanding av aceton og vann, f. eks. en blanding hovedsakelig bestående av aceton og ca 2 % til 10 %, fortrinnsvis ca 5 % vann, basert på vekten av blandingen. Den resulterende suspensjon kan varmes eller løsningsmiddel kan tilsettes inntil all ravsyre har løst seg. Succinatsaltet av forbindelsen av oppfinnelsen presipiteres, fortrinnsvis ved avkjøling av løsningen. Succinatsaltet av oppfinnelsen kan eventuelt omkrystalliseres én eller flere ganger og isoleres ved filtrering, vaskes, *f. eks.* med aceton, og tørkes.

Oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte for fremstillingen av den krystallinske beta-form av hydrogensuccinatsaltet av forbindelse I, hvilken fremgangsmåte omfatter å etterlate en vandig løsning av hydrogensuccinatsalt av forbindelse I for langsom fordamping av løsningsmidlet ved omgivelsesbetingelser.

Malonatsaltet kan oppnås ved å anvende analoge prosedyrer. Følgelig kan malonatsaltet i henhold til oppfinnelsen oppnås ved behandling av den frie base av en forbindelse med formel (I) med malonsyre i et inert løsningsmiddel etterfulgt av presipitasjon, isolasjon og eventuelt omkrystallisasjon. Hvis ønsket kan det krystallinske salt deretter underkastes mikronisering ved fuktig eller tørr maling eller en annen beleilig prosess, eller fremstilling av partikler fra en løsningsmiddel-emulgeringsprosess.

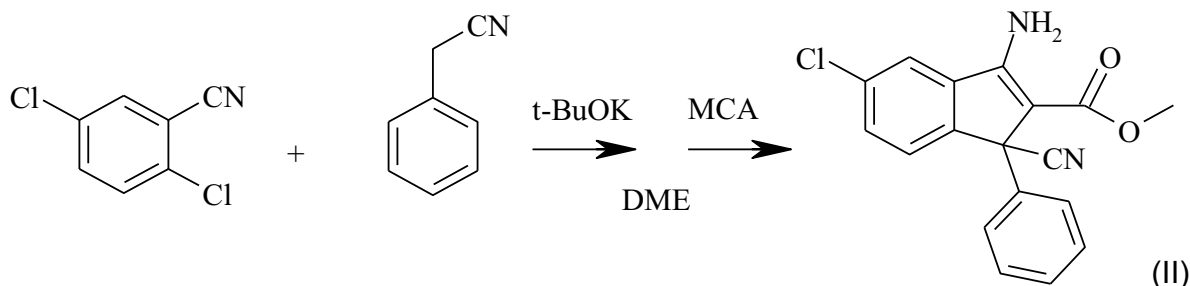
Presipitasjon av malonatsalt av oppfinnelsen utføres fortrinnsvis ved å løse den frie base av forbindelsen med formel (I) i et passende løsningsmiddel, *f. eks.* 2-propanol, og deretter blanding av denne løsning til en suspensjon eller løsning av malonsyre i et passende løsningsmiddel, *f. eks.* 2-propanol. Suspensjonen kan varmes inntil all malonsyre har løst seg. Malonatsaltet av forbindelsen av oppfinnelsen presipiteres, fortrinnsvis ved avkjøling av løsningen. Malonatsaltet av oppfinnelsen kan eventuelt omkrystalliseres én eller flere ganger og isoleres ved filtrering, vaskes, *f. eks.* i 2-propanol, og tørkes.

Fremstilling av forbindelsen med formel (I)

Forbindelsen med formel (I) i racemisk form kan fremstilles som beskrevet i EP 638 073 og i Bøgesø et al. J. Med. Chem., 1995, 38, side 4380-4392, det er beskrevet hvordan optisk oppløsning av den racemiske forbindelse kan oppnås ved krystallisasjon av diastereomere salter for derved å oppnå enantiomeren med formel (I).

De nåværende oppfinnere har nå utviklet en forbedret synteserute hvor enantiomeren med formel (I) oppnås via en syntesesekvens startende fra enantiomert ren V, dvs. forbindelse Va ((1*S*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-ol, se under). I denne prosess oppløses således intermediet med formel V, *f. eks.* ved kiral kromatografi eller enzymatisk, for å oppnå enantiomeren med formel Va. Denne nye synteserute for å oppnå forbindelsen med formel (I) er mye mer effektiv enn den ovennevnte krystallisasjon av diastereomere salter av sluttproduktet I. Spesielt er utbyttet av oppløsningen betydelig høyere i denne nye fremgangsmåte (45 % relativt til mengden av racemisk utgangsmateriale, *dvs.* maksimum teoretisk utbytte er 50 %) sammenlignet med utbyttet (22 % relativt til mengden av racemisk utgangsmateriale, *dvs.* maksimum teoretisk utbytte er 50 %) for oppløsningen av sluttproduktet I ved krystallisasjon av diastereomere salter. En annen fordel ved denne oppfinnelse er at den enantiomere renhet av (I) er høyere (høyere enn 99 %ee) når syntetisert i henhold til oppfinnelsen sammenlignet med syntesen som anvender krystallisasjon av diastereomere salter (95,4 %ee). Videre gir oppløsningen av et intermediat istedenfor sluttproduktet en mye mer effektiv syntese, fordi bare den riktige enantiomer anvendes i de etterfølgende trinn, som gir *f. eks.* høyere volumutbytter og mindre forbruk av reagenser.

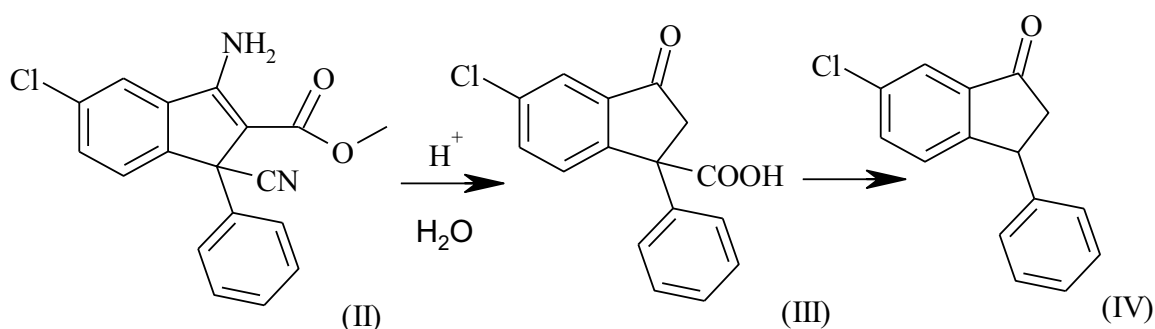
Følgelig kan enantiomeren med formel (I) oppnås ved en fremgangsmåte som involverer de følgende trinn:



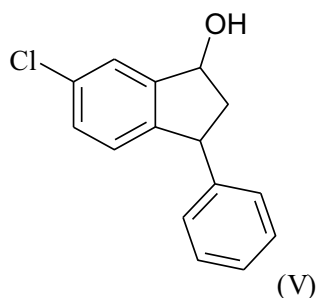
Benzylcyanid reageres med 2,5-diklorbenzonitril i nærvær av en base, passende kalium-tert-butoksid (t-BuOK) i et passende løsningsmiddel slik som dimetyleter (DME), videre

reaksjon med metylkloracetat (MCA) fører til spontan ringlukking og "one pot" dannelse av forbindelsen med formel (II).

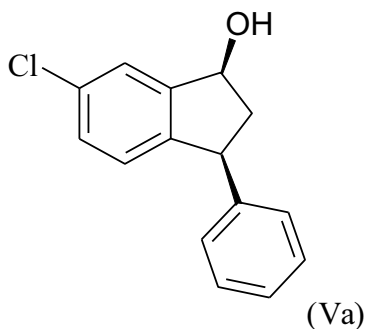
- Forbindelsen med formel (II) underkastes deretter sur hydrolyse for å danne en forbindelse med formel (III), passende ved oppvarming i en blanding av eddiksyre, svovelsyre og vann, og deretter dekarboksylering ved oppvarming av forbindelsen med formel (III) i et passende løsningsmiddel, slik som toluen med trietylamin eller N-metylpyrrolidon, for å danne en forbindelse med formel (IV).



- 10 Forbindelsen med formel (IV) reduseres deretter, formålstjenlig med NaBH_4 i et løsningsmiddel slik som en alkohol, *f. eks.* etanol eller isopropanol, og fortrinnsvis ved en temperatur i området fra -30° til $+30^\circ \text{C}$, *f. eks.* under 30°C , under 20°C , under 10°C , eller fortrinnsvis under 5°C , for å danne en forbindelse med formel (V) med *cis*-konfigurasjon:



- 15 Forbindelsen med formel (V) oppløses for å oppnå den ønskede enantiomer (formel Va), dvs. også med *cis*-konfigurasjon ((*1S,3S*)-6-klor-3-fenylindan-1-ol):

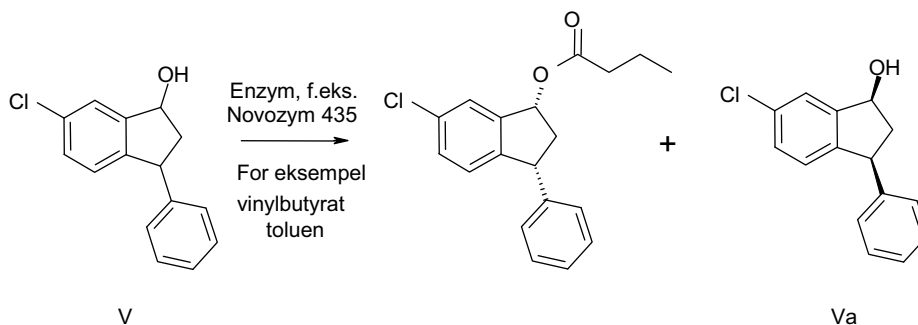


Oppløsningen av (V) til (Va) kan, *f. eks.*, utføres ved å anvende kiral kromatografi, fortrinnsvis væskekromatografi, formålstjenlig på en kiral kolonne av silikagel belagt med
 5 en kiral polymer, *f. eks.* en modifisert amylose, fortrinnsvis amylose tris-(3,5-dimetylfenylkarbammat) belagt på silikagel. Et passende løsningsmiddel anvendes for den kirale væskekromatografi, slik som, *f. eks.* en alkohol, et nitril, en eter eller et alkan, eller blandinger derav, formålstjenlig etanol, metanol, isopropanol, acetonitril eller metyl-tert-butyleter eller blandinger derav, fortrinnsvis metanol eller acetonitril. Den kirale
 10 væskekromatografi kan oppskaleres ved å anvende passende teknologier, *f. eks.* ”simulated moving bead”-teknologi (SMB).

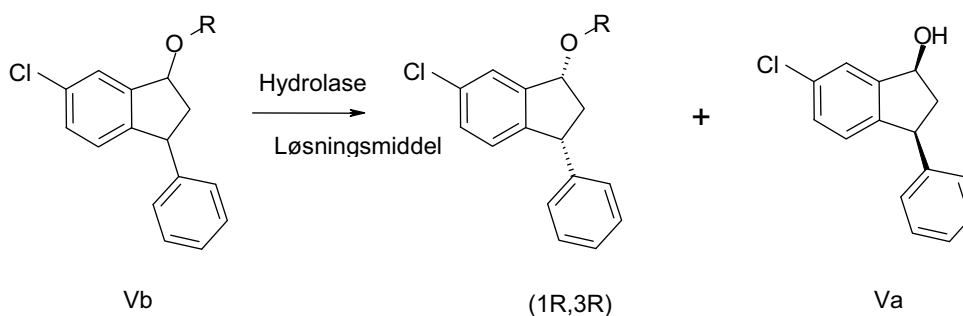
Alternativt oppløses forbindelsen med formel (V) for å oppnå forbindelse Va ved enzymatisk oppløsning. Det har blitt funnet at enantiomert ren forbindelse Va, eller acylerte
 15 derivater derav, kan fremstilles ved enzymatisk enantioselektiv acylering av hydroksylgruppen i racemisk forbindelse V for å oppnå forbindelse Va eller et acylert derivat derav med høy optisk renhet. Alternativt kan enantiomert ren forbindelse Va også oppnås ved en fremgangsmåte som omfatter å omdanne racemisk forbindelse V til en tilsvarende ester i hydroksylstillingen etterfulgt av en enzymatisk enantioselektiv deacylering. Anvendelse av
 20 enzymatisk enantioselektiv deacylering har blitt rapportert for andre forbindelser.

Følgelig kan oppløsningen av forbindelse V til forbindelse Va utføres ved selektiv enzymatisk acylering. Selektiv enzymatisk acylering betyr at den enzymatiske acylering fortrinnsvis er effektiv for omdannelse av én av *cis*-enantiomerene av forbindelsen med
 25 formel forbindelse V som etterlater den andre *cis*-enantiomer av forbindelse V som uomdannet i reaksjonsblandingen.

Alternativt kan oppløsningen av forbindelse V til forbindelse Va utføres ved selektiv enzymatisk deacylering. Selektiv enzymatisk deacylering betyr at den enzymatiske deacylering fortrinnsvis er effektiv for omdannelse av én av esterene av forbindelse med formel (V), som etterlater den andre *cis*-enantiomer av estere av en forbindelse med formel (V) som uomdannet i reaksjonsblandingen.



Passende estere (Vb) av forbindelsen med formel (V) er estere slik som acetat, propionat, butyrat, valerat, heksanoat, benzoat, laurat, isobutyrt, 2-metylbutyrat, 3-metylbutyrat, pivalat, 2-metylvalerat, 3-metylvalerat, 4-metylvalerat



hvor R, f. eks., er acetat, propionat, butyrat, valerat, heksanoat, benzoat, laurat, isobutyrt, 2-metylbutyrat, 3-metylbutyrat, pivalat, 2-metylvalerat, 3-metylvalerat, 4-metylvalerat.

Således vedrører én utførelsesform en fremgangsmåte for fremstillingen av (S, S)- eller (R, R)-enantiomeren av forbindelsen med formel V (dvs. med *cis*-konfigurasjon) omfattende:

- a) å underkaste en racemisk forbindelse V enantioselektiv enzymatisk acylering ved å anvende et acyleringsmiddel, eller
- b) å underkaste en racemisk forbindelse Vb enantioselektiv enzymatisk deacylering for å danne en blanding av deacylert forbindelse Va.

Enantioselektiv enzymatisk *acylering* betyr at den enzymatisk acylering fortrinnsvis er effektiv for omdannelse av én av enantiomerene av en forbindelse med formel (V) som

fortrinnsvis etterlater den andre enantiomer av forbindelsen med formel (V) uomdannet i reaksjonsblandingen. Enantioselektiv enzymatisk *deacylering* betyr at den enzymatiske deacylering fortrinnsvis er effektiv for omdannelse av én av enantiomerene av en forbindelse med formel (Vb), som fortrinnsvis etterlater den andre enantiomer av forbindelsen med formel (Vb) uomdannet i reaksjonsblandingen.

Blandingene oppnådd ved den enzymatiske oppløsning må ikke være fullstendig rene, *f. eks.* kan de inneholde en mindre mengde av den andre enantiomer i tillegg til en større mengde av den ønskede enantiomer (Va). Sammensetningsblandingen oppnådd etter acylering eller deacylering i henhold til oppfinnelsen avhenger, blant annet, av den spesifikke hydrolase anvendt og betingelsene under hvilke reaksjonen utføres. Kjennetegnende for den enzymatiske acylering/deacylering i henhold til oppfinnelsen er at en betydelig større del av én enantiomer omdannes enn av den andre. Den enantioselektive *acylering* i henhold til oppfinnelsen resulterer således i en blanding inneholdende fortrinnsvis forbindelsen med formel (Vb) i (R, R)-formen og forbindelsen med formel (Va) i (S, S)-formen, eller den kan resultere i en blanding inneholdende fortrinnsvis forbindelsen med formel (Vb) i (S, S)-formen og forbindelsen med formel (Va) i (R, R)-formen. Likeledes kan den enantioselektive enzymatisk *deacylering* resultere i en blanding inneholdende fortrinnsvis forbindelsen med formel (Vb) i (S, S)-formen og forbindelsen med formel (V) i (R, R)-formen, eller den kan resultere i en blanding inneholdende fortrinnsvis forbindelsen med formel (Va) i (R, R)-formen og forbindelsen med formel (Va) i (S, S)-formen. Den optiske renhet av Va oppnådd ved den optiske oppløsningsmetode av den foreliggende oppfinnelse er vanligvis minst 90 % ee, fortrinnsvis minst 95 % ee, mer foretrukket minst 97 % ee og mest foretrukket minst 98 % ee. Imidlertid er lavere verdier for den optiske renhet akseptable.

I henhold til oppfinnelsen utføres enantioselektiv enzymatisk *acylering* under betingelser som hovedsaklig undertrykker hydrolyse. Hydrolyse, som er den omvendte reaksjon av acyleringsreaksjonen, skjer hvis vann er til stede i reaksjonssystemet. Således utføres enantioselektiv enzymatisk acylering fortrinnsvis i et vannfritt organisk løsningsmiddel eller nesten vannfritt organisk løsningsmiddel (enzymet trenger normalt nærværet av noe vann for å være aktive). Passende løsningsmidler inkluderer hydrokarboner slik som heksan, heptan, benzen og toluen; etere slik som dietyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, tert-butylmetyleter og dimetoksyetan; ketoner slik som aceton, dietylketon,

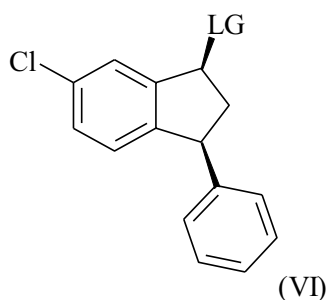
butanon, og metyletylketon; estere slik som metylacetat, etylacetat, etylbutyrat, vinylbutyrat og etylbenzoat; halogenerte hydrokarboner slik som metylenklorid, kloroform og 1,1,1-trikloreten; sekundære og tertiære alkoholer, slik som tert-butanol; nitrogeninnholdende løsningsmidler slik som dimetylformamid, acetoamid, formamid, acetonitril og propionitril; og aprotiske polare løsningsmidler slik som dimetylsulfoksid, N-metylpyrrolidon og heksametylfosfortriamid. Foretrukne organiske løsningsmidler for enzymatisk acylering er organiske løsningsmidler slik som toluen, heksan, heptan, dioksan og tetrahydrofuran (THF).

- 10 Passende irreversible *acyldonor*er er, *f. eks.*, acyldonorer slik som vinylestere, 2-propenylestere eller 2,2,2-trihalid-etylestere.

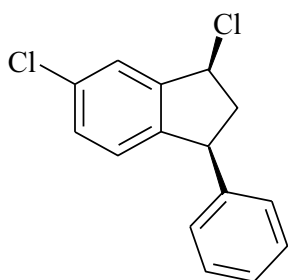
- Enantioselektiv enzymatisk *deacylering* utføres fortrinnsvis i vann eller en blanding av vann og et organisk løsningsmiddel, passende i nærvær av en buffer. Passende organiske løsningsmidler er, *f. eks.*, løsningsmidler blandbare med vann slik som alkoholer, acetonitril, dimetylformamid (DMF), dimetylsulfoksid (DMSO), 1,4-dioksan, DME og diglyme.

- Det har blitt funnet at enzymatisk acylering i henhold til oppfinnelsen kan utføres ved å anvende Novozym 435 (Candida Antarctica lipase B, fra Novozymes A/S, Fluka kat. nr. 73940). Generelt utføres den enzymatiske acylering eller deacylering i henhold til oppfinnelsen fortrinnsvis ved å anvende en lipase, en esterase, en acylase eller en protease. De nyttige enzymer i henhold til oppfinnelsen er slike enzymer i stand til å utføre R-selektiv acylering eller S-selektiv acylering av hydroksygruppen i den racemiske forbindelse med formel (V) eller slike enzymer som er i stand til å utføre R-selektiv deacylering eller S-selektiv deacylering av acylgruppen i den racemiske forbindelse med formel (Vb). Spesielt er immobiliserte former av enzymet, inklusive kryssbundet enzymkrystall (Cross-Linked Enzyme Crystal, CLEC) nyttige i henhold til oppfinnelsen. En foretrukket utførelsesform vedrører anvendelse av en lipase for å utføre den enzymatiske oppøsning av forbindelse V.
- 20 Den mest foretrukne lipase er Candida antarctica lipase (Fluka kat. nr. 62299); Pseudomonas cepacia lipase (Fluka kat. nr. 62309); Novozym CALB L (Candida antarctica lipase B) (Novozymes A/S); Novozym 435 (Candida antarctica lipase B) (Novozymes A/S); eller Lipozyme TL IM (Thermomyces lanuginosus lipase) (Novozymes A/S), fortrinnsvis i immobilisert form.

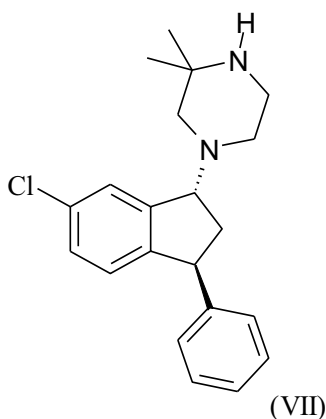
Alkoholgruppen i *cis*-alkoholen med formel (Va) omdannes til en passende utgående gruppe, slik som, *f. eks.*, et halogen, *f. eks.* Cl eller Br, fortrinnsvis Cl, eller et sulfonat, *f. eks.* mesylat eller tosylat, formålstjenlig ved reaksjon med et middel, slik som tionylklorid, mesylklorid eller tosylklorid, i et inert løsningsmiddel, *f. eks.* en eter, formålstjenlig tetrahydrofuran. Den resulterende forbindelse har formel (VI), hvor LG er den utgående gruppe:



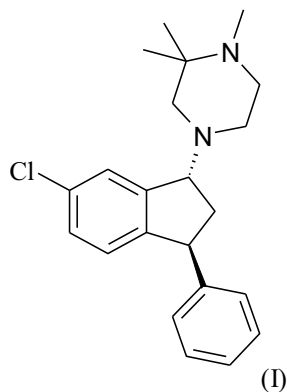
I en foretrukket utførelsesform er LG Cl, dvs. *cis*-kloridet med formel (VIa):



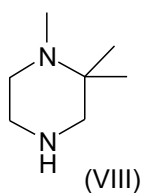
Forbindelse VI, *f. eks.* med LG som klor, reageres deretter med 2,2-dimetylpiperazin i et passende løsningsmiddel, *f. eks.* et keton slik som, *f. eks.*, metylisobutylketon eller metyletylketon, fortrinnsvis metylisobutylketon i nærvær av en base, slik som *f. eks.*, kaliumkarbonat. Den resulterende forbindelse med formel (VII):



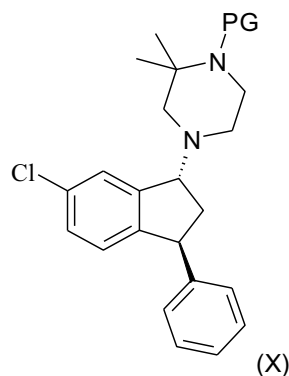
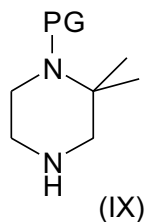
metyleres ved den sekundære aminfunksjonalitet (formålstjenlig ved reduktiv aminering ved å anvende passende midler, slik som, *f. eks.*, formaldehyd, paraformaldehyd, trioksan eller dietoksymetan (DEM)) for å oppnå den frie base av en forbindelse med formel (I).



- 5 Alternativt kan metylgruppen introduseres direkte ved bruk av 1,2,2-trimetylpipezazin (formel VIII under) istedenfor 2,2-dimetylpipezazin når reaksjon med forbindelse VI, *f. eks.* hvor LG er Cl, å derved forkorte syntesen med ett trinn.



- 10 Videre kan piperazindelen av molekylet introduseres ved å reagere forbindelse VI med en forbindelse med formel (IX) under, hvor PG er en beskyttelsesgruppe slik som, men ikke begrenset til, *f. eks.* fenylmetoksykarbonyl (ofte kalt Cbz eller Z), tert-butyloksykarbonyl (ofte kalt BOC), etoksykarbonyl eller benzyl, for derved å oppnå forbindelsen med formel (X) under.



Etter avbeskyttelse av produktet til (VII) gir metylering som diskutert over sluttproduktet, forbindelse I. Alternativt kan beskyttelsesgruppen slik som *f. eks.* etoksykarbonyl omdannes

direkte til en metylgruppe ved å anvende et passende reduksjonsmiddel, *f. eks.* litium-aluminiumhydrid.

- Under syntesen dannes noe *cis*-diastereoisomer av forbindelse I (*dvs.* 4-((1*S*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazin) som en forurensning i sluttproduktet. Denne forurensning skyldes hovedsaklig dannelsen av noe av *trans*-formen av (VI) (*f. eks.* (1*S*,3*R*)-3,5-diklor-1-fenylindan når LG er Cl) i trinnet hvor forbindelse VI dannes. Derfor kan forurensningen minimaliseres ved krystallisasjon av den ønskede *cis*-form av forbindelse VI, fra blandingen av *trans* og *cis* (VI); i tilfellet hvor LG er Cl i forbindelse VI kan dette gjøres ved omrøring av blandingen med et passende løsningsmiddel, *f. eks.* et alkan, slik som heptan, hvorved den ønskede *cis*-form av VI presipiterer og den uønskede *trans*-form av forbindelse VI går i løsning. Den ønskede *cis*-form av forbindelse VI (*f. eks.* når LG er Cl) isoleres ved filtrering, vaskes med det aktuelle løsningsmiddel og tørkes.
- Hvis *cis*-formen av forbindelse VI er til stede i batchen av (VI) anvendt i syntesen av forbindelse VII, vil dette gi opphav til dannelsen av *trans*-formen av forbindelse VII (*dvs.* 4-((1*S*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-3,3-dimetylpiperazin) som en forurensning i (VII); denne gir en andre mulighet for å unngå *cis*-formen av forbindelse I i sluttproduktet: Det har blitt funnet at *cis*-formen av forbindelse VII kan fjernes ved presipitasjon av et passende salt av forbindelsen med formel VII, *f. eks.* et salt av en organisk syre, slik som en organisk disyre, formålstjenlig hydrogenfumaratsaltet eller hydrogenmaleatsaltet av forbindelsen med formel (VII), eventuelt etterfulgt av én eller flere omkrystallisasjoner.

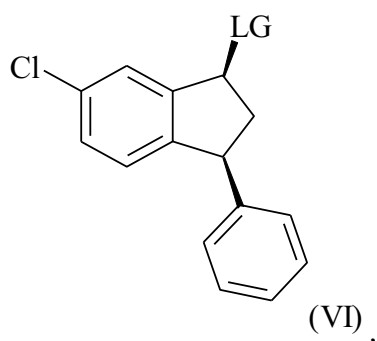
- Videre har det blitt funnet at forurensninger i form av *cis*-diastereoisomer i (I) (*dvs.* 4-((1*S*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazin) effektivt kan fjernes ved presipitasjon av et passende salt av forbindelsen med formel (I), *f. eks.* et salt av en organisk syre, slik som en organisk disyre, formålstjenlig et fumaratsalt, *f. eks.* hydrogenfumaratsaltet av forbindelsen med formel (I) eventuelt etterfulgt av én eller flere omkrystallisasjoner.

- Oppfinnelsen vedrører i ytterligere aspekter også intermediatene som beskrevet heri for syntesen av forbindelsen med formel (I), *dvs.* spesielt intermediatene (Va), VI, *f. eks.* VIa, og VII, eller salter av forbindelse VII. I denne sammenheng er det forstått at når den stereoisomere form spesifiseres, så er stereoisomeren hovedbestanddelen av forbindelsen.

Spesielt, når den enantiomere form spesifiseres, så har forbindelsen et enantiomert overskudd av den aktuelle enantiomer.

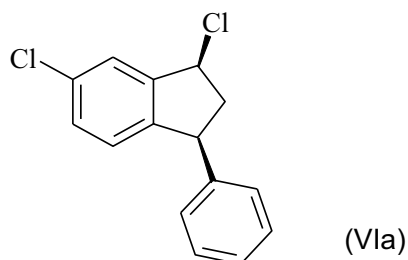
Følgelig vedrører én utførelsesform av oppfinnelsen forbindelsen med formel (Va), som
5 fortrinnsvis har et enantiomert overskudd på minst 60 % (60 % enantiomert overskudd betyr at forholdet av Va til dens enantiomer er 80:20 i den aktuelle blanding), minst 70 %, minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 96 %, fortrinnsvis minst 98 %. Videre er det diastereomere overskudd av forbindelsen fortrinnsvis minst 70 % (70 % diastereomert overskudd betyr at forholdet av forbindelse Va til (1R,3S)-6-klor-3-fenylindan-1-ol er 85:15
10 i den aktuelle blanding), minst 80 %, minst 85 %, minst 90 % eller minst 95 %. Én utførelsesform vedrører hovedsakelig ren forbindelse Va.

En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelsen med formel (VI), som fortrinnsvis har et enantiomert overskudd på minst 60 %, minst 70 %, minst 80 %, minst 85
15 %, minst 90 %, minst 96 %, fortrinnsvis minst 98 %,



hvor LG er en mulig utgående gruppe, fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av et halogen, *f. eks.* klorid, eller et sulfonat. Én utførelsesform vedrører den diastereomere renhet av forbindelse VI; *dvs.* forbindelsen har et diastereomert overskudd på fortrinnsvis minst 10
20 % (10 % diastereomert overskudd betyr at forholdet av forbindelse VI til *cis*-diastereoisomerer (*f. eks.* (1S,3R)-3,5-diklor-1-fenylindan når LG = Cl) er 55:45 i den aktuelle blanding), minst 25 % eller minst 50 %. Én utførelsesform vedrører hovedsakelig ren forbindelse VI.

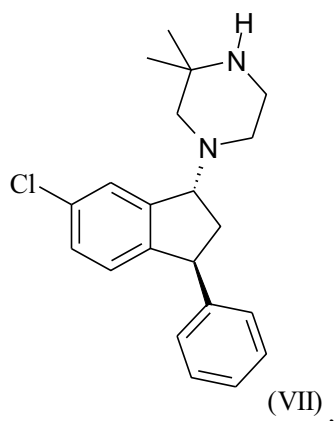
Følgelig vedrører oppfinnelsen også en forbindelse som har den følgende formel (VIa),



som fortrinnsvis har et enantiomert overskudd på minst 60 %, minst 70 %, minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 96 %, fortrinnsvis minst 98 %. Én utførelsesform vedrører den diastereomere renhet av forbindelsen, *dvs.* forbindelsen har et diastereomert overskudd på, fortrinnsvis minst 10 % (10 % diastereomert overskudd betyr at forholdet av forbindelsen til *cis*-diastereoisomeren, (1*S*,3*R*)-3,5-diklor-1-fenylindan, er 55:45 i den aktuelle blanding), minst 25 % eller minst 50 %. Én utførelsesform vedrører hovedsaklig ren forbindelse VI hvor LG er Cl.

10

Oppfinnelsen vedrører også en forbindelse (VII) som har strukturen:



som fortrinnsvis har et enantiomert overskudd på minst 60 % (60 % enantiomert overskudd betyr at forholdet av VII til dens enantiomer er 80:20 i den aktuelle blanding), minst 70 %, minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 96 %, fortrinnsvis minst 98 %, eller et salt derav, slik som, *f. eks.*, et fumaratsalt, *f. eks.* hydrogenfumarat, eller et maleatsalt, *f. eks.* hydrogenmaleat. Én utførelsesform vedrører den diastereomere renhet av forbindelsen VII, *dvs.* forbindelsen har et diastereomert overskudd på fortrinnsvis minst 10 % (10 % diastereomert overskudd betyr at forholdet av forbindelse VII til *cis*-(1*S*,3*S*) diastereoisomeren er 55:45 i den aktuelle blanding), minst 25 %, minst 50 %, minst 70 %, minst 80 %, minst 90 %, minst 95 %, minst 97 %, minst 98 %. Én utførelsesform vedrører hovedsaklig ren forbindelse VII eller et salt derav.

20

Et ytterligere aspekt vedrører forbindelse I eller et salt derav, spesielt fumarat-, malonat-, eller succinatsaltet, oppnåelig, spesielt oppnådd, ved en fremgangsmåte av oppfinnelsen som beskrevet heri.

- 5 Et ytterligere aspekt vedrører forbindelse VII eller et salt derav, f. eks. fumaratsaltet, oppnåelig, spesielt oppnådd, ved en fremgangsmåte av oppfinnelsen som beskrevet heri.

Farmasøytisk anvendelse

- 10 De fysikalske egenskaper av forbindelsen I salter av oppfinnelsen indikerer at de vil være spesielt nyttige som et farmasøytikum.

- Følgelig vedrører den foreliggende oppfinnelse ytterligere en farmasøytisk sammensetning av succinatsaltet, spesielt hydrogensuccinatsaltet som beskrevet heri (f. eks. alfa- eller beta-formen som beskrevet heri), eller av malonatsaltet, spesielt hydrogenmalonatsaltet, av forbindelsen med formel (I). Oppfinnelsen vedrører også den medisinske anvendelse av
- 15 slike salter og sammensetninger, slik som for behandlingen av en sykdom i sentralnervesystemet, inklusive psykose, spesielt schizofreni eller andre sykdommer som involverer psykotiske symptomer, slik som, *f. eks.*, schizofreni, schizofreniform lidelse, schizoaffektiv lidelse, vrangforestillingslidelse, kort psykotisk lidelse, delt psykotisk lidelse samt andre psykotiske lidelser eller sykdommer som fremviser psykotiske symptomer, *f. eks.* mani i
- 20 bipolar lidelse.

I tillegg antyder den 5-HT₂-antagonistiske aktivitet av forbindelsen av oppfinnelsen at forbindelsen kan ha en relativt lav risiko for ekstrapyramidale bivirkninger.

- 25 Den foreliggende oppfinnelse vedrører også anvendelse av succinat- eller malonatsaltet av oppfinnelsen, fortrinnsvis hydrogensuccinat- (*f. eks.* den krystallinske form alfa) eller hydrogenmalonatsaltet av forbindelsen med formel (I) for behandling av en sykdom valgt fra gruppen bestående av angstlidelser, affektive lidelser inklusive depresjon, søvnforstyrrelser, migrene, nevroleptikumindusert parkinsonisme, kokainmisbruk, nikotinmisbruk,
- 30 alkoholmisbruk og andre misbrukslidelser.

I et bredt aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for å behandle schizofreniform lidelse, schizoaffektiv lidelse, vrangforestillingslidelse, kort psykotisk

lidelse, delt psykotisk lidelse eller mani i bipolar lidelse, omfattende å administrere en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen *trans*-4-(6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpipezazin eller et salt derav.

- 5 Som anvendt heri er begrepet "*trans*-4-(6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpipezazin", dvs. uten noen spesifikk indikasjon av enantiomerformen (*f. eks.* ved å anvende (+) og (-), eller ved å anvende R/S-konvensjonen, ment å referere til enhver enantiomer form av denne forbindelse, dvs. hvilken som helst av de to enantiomerer, 4-((*1R,3S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpipezazin (I) eller 4-((*1S,3R*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpipezazin eller en blanding av de to, *f. eks.* den racemiske blanding. Imidlertid er i denne sammenheng fortrinnsvis innholdet av enantiomeren tilsvarende den av forbindelse I minst 50 %, dvs. minst som den racemiske blanding, fortrinnsvis er forbindelse I i enantiomert overskudd.
- 15 I den foreliggende sammenheng for de farmasøytiske anvendelser er det forstått at når den enantiomere form av forbindelsen *trans*-4-(6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpipezazin (*f. eks.* som gjort i formel (I)) spesifiseres, så er forbindelsen relativt stereokjemisk ren som beskrevet over, fortrinnsvis er det enantiomere overskudd minst 80 % (80 % enantiomert overskudd betyr at forholdet av I til dens enantiomer er 90:10 i den aktuelle blanding) minst 90 %, minst 96 %, eller fortrinnsvis minst 98 %. I en foretrukket utførelsesform er det diastereomere overskudd av forbindelse I minst 90 % (90 % diastereomer renhet betyr at forholdet av forbindelse I til *cis*-4-((*1S,3S*))-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpipezazin er 95:5), minst 95 %, minst 97 % eller minst 98 %.
- 25 I en foretrukket utførelsesform vedrører den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for å behandle schizofreniform lidelse, schizoaffektiv lidelse, vrangforestillingslidelse, kort psykotisk lidelse, delt psykotisk lidelse eller mani i bipolar lidelse, omfattende å administrere en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen med formel (I) [dvs. 4-((*1R,3S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpipezazin] eller et salt derav.
- 30 Én utførelsesform av oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for å behandle positive symptomer på schizofreni, negative symptomer og depressive symptomer på schizofreni omfattende å administrere en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen *trans*-4-(6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpipezazin eller et salt derav, fortrinnsvis forbindelsen med

formel (I) eller et salt derav, eller i en foretrukket utførelsesform et succinat- eller et malonatsalt av forbindelsen med formel (I), fortrinnsvis hydrogensuccinat- eller hydrogenmalonatsaltet av forbindelsen med formel (I).

- 5 En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for å behandle positive symptomer på schizofreni omfattende å administrere en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen *trans*-4-(6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpipezazin eller et salt derav, fortrinnsvis forbindelsen med formel (I) eller et salt derav, eller i en foretrukket utførelsesform et succinat- eller et malonatsalt av forbindelsen med formel (I), fortrinnsvis
- 10 hydrogensuccinat- eller hydrogenmalonatsaltet av forbindelsen med formel (I).

- En annen utførelsesform av oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for å behandle negative symptomer på schizofreni omfattende å administrere en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen *trans*-4-(6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpipezazin eller et
- 15 salt derav, eller fortrinnsvis forbindelsen med formel (I) eller et salt derav, eller i en foretrukket utførelsesform et succinat- eller et malonatsalt av forbindelsen med formel (I), fortrinnsvis hydrogensuccinat- eller hydrogenmalonatsaltet av forbindelsen med formel (I).

- En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for å behandle depressive symptomer på schizofreni omfattende å administrere en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen *trans*-4-(6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpipezazin eller et
- 20 salt derav, fortrinnsvis forbindelsen med formel (I) eller et salt derav, eller i en foretrukket utførelsesform hydrogensuccinat- eller malonatsaltet av forbindelsen med formel (I).

- Et ytterligere aspekt av oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for å behandle mani og/eller opprettholdelse av bipolar lidelse omfattende å administrere en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen *trans*-4-(6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpipezazin eller et
- 25 salt derav, fortrinnsvis forbindelsen med formel (I) eller et salt derav, eller i en foretrukket utførelsesform et succinat- eller et malonatsalt av forbindelsen med formel (I), fortrinnsvis
- 30 hydrogensuccinat- eller hydrogenmalonatsaltet av forbindelsen med formel (I).

Et ytterligere aspekt av oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for å behandle nevroleptikumindusert parkinsonisme omfattende å administrere en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen *trans*-4-(6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpipezazin eller et

salt derav, fortrinnsvis forbindelsen med formel (I) eller et salt derav, eller i en foretrukket utførelsesform et succinat- eller et malonatsalt av forbindelsen med formel (I), fortrinnsvis hydrogensuccinat- eller hydrogenmalonatsaltet av forbindelsen med formel (I).

- 5 Oppfinnelsen vedrører ytterligere en fremgangsmåte for å behandle substansmisbruk, *f. eks.* nikotin-, alkohol- eller kokainmisbruk, omfattende å administrere en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen *trans*-4-(6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpipezazin eller et salt derav, fortrinnsvis forbindelsen med formel (I) eller et salt derav, eller i en foretrukket utførelsesform et succinat- eller et malonatsalt av forbindelsen med formel (I), fortrinnsvis
- 10 hydrogensuccinat- eller hydrogenmalonatsaltet av forbindelsen med formel (I).

- Et salt eller en sammensetning av oppfinnelsen kan administreres på enhver passende måte *f. eks.* oralt, bukkalt, sublingvalt eller parenteralt, og saltet kan presenteres i enhver passende form for slik administrasjon, *f. eks.* i form av tabletter, kapsler, pulvere, siruper eller
- 15 løsninger eller dispersjoner for injeksjon. I én utførelsesform administreres et salt av oppfinnelsen i form av en fast farmasøytisk enhet, formålstjenlig som en tablett eller en kapsel.

- Fremgangsmåter for fremstillingen av faste farmasøytiske preparater er velkjente i faget.
- 20 Tabletter kan således fremstilles ved å blande den aktive ingrediens med vanlige adjuvantia, fyllstoffer og fortynningsmidler og deretter sammentrykning av blandingen i en konvensjonell tabletteringsmaskin. Eksempler på adjuvantia, fyllstoffer og fortynningsmidler omfatter maisstivelse, laktose, talkum, magnesiumstearat, gelatin, laktose, gummier, og lignende. Ethvert annet adjuvans eller additiv slik som fargestoffer, aroma, preservativer,
- 25 etc. kan også anvendes forutsatt at de er kompatible med de aktive ingredienser.

- Løsninger for injeksjoner kan fremstilles ved å løse et salt av oppfinnelsen og mulige additiver i en del av løsningsmidlet for injeksjon, fortrinnsvis sterilt vann, å justere løsningen til ønsket volum, sterilisering av løsningen og fylling i passende ampuller eller
- 30 flasker. Ethvert passende additiv konvensjonelt anvendt i faget kan tilsettes, slik som tonisitettsmidler, preservativer, antioksidanter, løsningshjelpemidler etc.

Den daglige dose av forbindelsen med formel (I) over, beregnet som den frie base, er formålstjenlig mellom 1,0 og 160 mg/dag, mer passende mellom 1 og 100 mg, *f. eks.* fortrinnsvis mellom 2 og 55, eller mellom 3 og 55 mg.

- 5 Begrepet "behandling" som anvendt heri i forbindelse med en sykdom eller lidelser inkluderer også forebygging alt etter som.

Oppfinnelsen vil bli illustrert i de følgende ikke-begrensende eksempler.

10 EKSEMPLER

FORBINDELSESFREMSTILLING

Analyse

- 15 Det enantiomere overskudd av forbindelse (Va) i eksempel 1a bestemmes ved kiral HPLC ved å anvende en CHIRALCEL® OD-kolonne, 0,46 cm ID X 25 cm L, 10 µm ved 40 °C. n-heksan/etanol 95:5 (vol/vol) anvendes som mobilfase ved en strømningshastighet på 1,0 ml/min, deteksjon utføres ved å anvende en UV-detektor ved 220 nm.

- 20 HPLC-analyse for konverteringsrate anvendt for eksempler 1b:

Kolonne: En Lichrospher RP-8-kolonne, 250 x 4 mm (5 µm partikkelstørrelse)

Eluent: Bufferet MeOH/vann fremstilt som følger: 1,1 ml Et₃N satt til 150 ml vann, 10 % H₃PO₄(aq) tilsettes til pH = 7 og vann tilsettes til en total på 200 ml. Blandingen settes til 1,8 l MeOH.

25

Det enantiomere overskudd av forbindelse (Va) i eksempel 1b bestemmes ved kiral HPLC ved å anvende en CHIRALPAK® AD-kolonne, 0,46 cm ID X 25 cm L, 10 µm ved 21 °C. Heptan/etanol/dietylamin 89,9:10:0,1 (vol/vol/vol) anvendes som mobilfase ved en strømningshastighet på 1,0 ml/min, deteksjon utføres ved å anvende en UV-detektor ved

30 220 nm.

Det enantiomere overskudd av forbindelse I bestemmes ved silikaglass kapillær-elektroforese (CE) ved å anvende de følgende betingelser: kapillar: 50 µm ID X 64,5 cm L, kjørebuffer: 1,25 mM β-cyklodekstrin i 25 mM natriumdihydrogenfosfat, pH 1,5, spenning:

16 kV, temperatur: 22 °C, injeksjon: 50 mbar i 5 sekunder, deteksjon: kolonnediodearray-deteksjon 192 nm, prøvekonsentrasjon: 500 µg/ml. I dette system har forbindelse I en retensjonstid på tilnærmet 33 min, og den andre enantiomer har en retensjonstid på tilnærmet 35 min.

5

¹H NMR-spektre tas opp ved 500,13 MHz på et Bruker Avance DRX500-instrument eller ved 250,13 MHz på et Bruker AC 250-instrument. Kloroform (99,8 %D) eller dimetylsulfoksid (99,8 %D) anvendes som løsningsmidler, og tetrametylsilan (TMS) anvendes som intern referansestandard.

10

Cis/trans-forholdet av forbindelsene I og VII bestemmes ved å anvende ¹H NMR som beskrevet i Bøgesø *et al.*, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4380-4392 (side 4388, høyre kolonne). Cis/trans-forholdet av forbindelse VI bestemmes også ved ¹H NMR i kloroform, ved å anvende integralene av signalet ved 5,3 ppm for *cis*-isomeren og signalet ved 5,5 ppm for *trans*-isomeren. Generelt kan et innhold på tilnærmet 1 % av den uønskede isomer

15

detekteres ved NMR.

Pulverrøntgendiffraktogramer tas opp av et PANalytical X'Pert PRO røntgendiffraktometer ved å anvende CuK_{α1}-stråling. Det måles i refleksjonsmodus i 2θ-området 5-40°.

20

Smeltepunktene måles ved å anvende differensial skanningkalorimetri (DSC). Utstyret er et TA-Instruments DSC-2920 kalibrert ved 5°/min for å gi smeltepunktet som begynnelsesverdi. Ca 2 mg prøve varmes 5°/min i en løst lukket digel under nitrogenstrøm.

25

Syntese av nøkkelutgangsmateriale

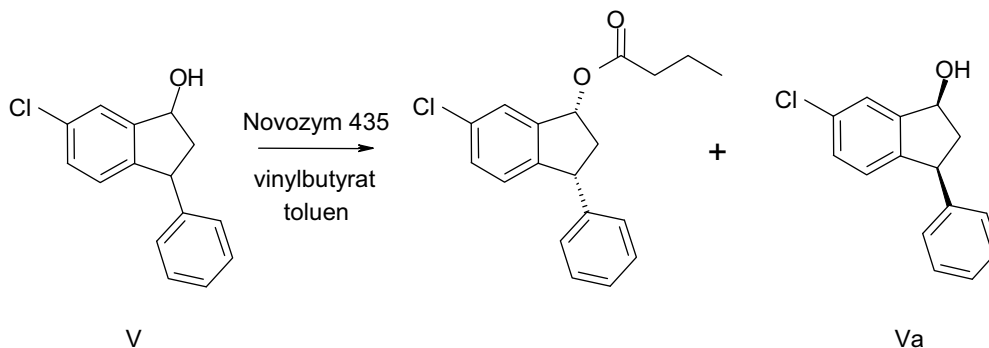
Forbindelse V ble syntetisert fra IV ved reduksjon med natriumborhydrid (NaBH₄) ved å tilpasse en metode beskrevet i Bøgesø *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 935, ved å anvende etanol som løsningsmiddel, og ved å utføre reaksjonen ved omtrent 0 °C. Begge forbindelser er beskrevet i Bøgesø *et al. J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4380-4392. Forbindelse IV ble syntetisert fra II ved å anvende de generelle prosedyrer beskrevet i Sommer *et al.*, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4822, som også beskriver II og syntesen derav.

30

Eksempel 1a Syntese av (1S,3S)-6-klor-3-fenylindan-1-ol (Va) ved anvendelse av kiral kromatografi

Racemisk *cis*-6-klor-3-fenylindan-1-ol (V) (492 g) oppløses ved preparativ kromatografi, ved å anvende en CHIRALPAK[®] AD-kolonne, 10 cm ID X 50 cm L, 10 µm ved 40 °C. Metanol anvendes som mobilfase ved en strømningshastighet på 190 ml/min, deteksjon utføres ved å anvende en UV-detektor ved 287 nm. Den racemiske alkohol (V) injiseres som en 50.000 ppm løsning i metanol; 90 ml injiseres med intervaller på 28 min. Alle fraksjonene som inneholder tittelforbindelsen med mer enn 98 % enantiomert overskudd, kombineres og inndampes til tørrhet ved å anvende en rotasjonsinndamper, etterfulgt av tørking “in vacuo” ved 40 °C. Utbytte 220 g som et fast stoff. Elementanalyse og NMR stemmer overensstemmelse med strukturen, det enantiomere overskudd er høyere enn 98 % i henhold til kiral HPLC, $[\alpha]_D^{20} +44,5^\circ$ (c=1,0, metanol).

Eksempel 1b Syntese av (1S,3S)-6-klor-3-fenylindan-1-ol (Va) ved anvendelse av enzymatisk oppløsning



Forbindelse V (5 g, 20,4 mmol) løses i 150 ml vannfri toluen. 0,5 g Novozym 435 (Candida Antarctica lipase B) (Novozymes A/S, Fluka kat. nr. 73940) tilsettes etterfulgt av vinylbutyrat (13 ml, 102,2 mmol). Blandingen omrøres ved å anvende mekanisk rører ved 21 °C. Etter 1 dag tilsettes ytterligere 0,5 g Novozym 435. Etter 4 dager ved en konversjon på 54 % filtreres blandingen og konsentreres in vacuo for å oppnå en olje inneholdende en blanding av (1R, 3R)-*cis*-6-klor-3-fenylindan-1-ol-butyrater og ønsket forbindelse Va med et enantiomert overskudd på 99,2 % (99,6 % forbindelse Va og 0,4% (1R, 3R)-*cis*-6-klor-3-fenylindan-1-ol).

Syntese av (I) og fjerning av forurensningen i form av *cis*-diastereoisomeren ved presipitasjon av hydrogenfumaratsaltet av (I)

Eksempel 2 Syntese av (1*S*,3*S*)-3,5-diklor-1-fenylindan (VI, LG = Cl)

- 5 *Cis*-(1*S*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-ol (Va) (204 g) oppnådd som beskrevet i eksempel 1a løses i THF (1500 ml) og avkjøles til -5 °C. Tionylklorid (119 g) tilsettes dråpevis som en løsning i THF (500 ml) over en periode på 1 h. Blandingen omrøres ved romtemperatur natten over. Is (100 g) settes til reaksjonsblandingen. Når isen har smeltet, separeres vannfasen (A) og den organiske fase (B), og den organiske fase B vaskes to ganger med mettet natriumbikarbonat (200 ml). Natriumbikarbonatfasene kombineres med vannfase A, justeres 10 til pH 9 med natriumhydroksid (28 %), og anvendes for å vaske den organiske fase B en gang til. Den resulterende vannfase (C) og den organiske fase B separeres, og vannfasen C ekstraheres med etylacetat. Etylacetatfasen kombineres med den organiske fase B, tørkes med magnesiumsulfat, og inndampes til tørrhet ved å anvende en rotasjonsinndamper, som 15 gir tittelforbindelsen som en olje. Utbytte 240 g, som anvendes direkte i eksempel 5. *Cis/trans*-forhold 77:23 i henhold til NMR.

Eksempel 3 Syntese av 3,3-dimetylpiperazin-2-on

- Kaliumkarbonat (390 g) og etylendiamin (1001 g) omrøres med toluen (1,50 l). En løsning 20 av etyl 2-bromisobutyrate (500 g) i toluen (750 ml) tilsettes. Suspensjonen varmes til reflux natten over og filtreres. Filterkaken vaskes med toluen (500 ml). De kombinerte filtrater (volum 4,0 l) varmes på et vannbad og destilleres ved 0,3 atm. ved å anvende et Claisen-apparat; først samles 1200 ml destillat ved 35 °C (temperaturen i blandingen er 75 °C). Mer toluen tilsettes (600 ml), og et annet 1200 ml destillat samles ved 76 °C (temperaturen i 25 blandingen er 80 °C). Toluene (750 ml) tilsettes igjen, og 1100 ml destillat samles ved 66 °C (temperatur i blandingen 71 °C). Blandingen omrøres på et isbad og inokuleres, hvorved produktet presipiterer. Produktet isoleres ved filtrering, vaskes med toluen og tørkes natten over i en vakuumovn ved 50 °C. Utbytte 171 g (52 %) av 3,3-dimetylpiperazin-2-on. NMR samsvarende med struktur.

30

Eksempel 4 Syntese av 2,2-dimetylpiperazin

En blanding av 3,3-dimetylpiperazin-2-on (8,28 kg, 64,6 mol) og tetrahydrofuran (THF) (60 kg) varmes til 50-60 °C som gir en lett uklar løsning. THF (50 kg) omrøres under nitrogen, og LiAlH₄ (250 g, i en løselig plastpose, fra Chemetall) tilsettes, som gir en langsam

utvikling av gass. Etter at gassutvikling har opphørt tilsettes mer LiAlH_4 (total 3,0 kg, 79,1 mol, anvendes), og temperaturen stiger fra 22 °C til 50 °C på grunn av en eksoterm.

Løsningen av 3,3-dimetylpiperazin-2-on tilsettes langsomt over 2 timer ved 41-59 °C.

Suspensjonen omrøres i en ytterligere time ved 59 °C (kappetemperatur 60 °C). Blandingen

- 5 avkjøles, og vann (3 l) tilsettes over to timer, hvilket holder temperaturen under 25 °C (det er nødvendig å avkjøle med en kappetemperatur på 0 °C). Deretter tilsettes natriumhydroksid (15 %, 3,50 kg) over 20 minutter ved 23 °C, avkjøling nødvendig. Mer vann (9 l) tilsettes over en halv time (avkjøling nødvendig), og blandingen omrøres natten over under nitrogen. Filtreringsmiddel Celite (4 kg) tilsettes, og blandingen filtreres. Filterkaken vaskes
- 10 med THF (40 kg). De kombinerte filtrater konsentreres i reaktoren inntil temperaturen i reaktoren er 70 °C (destillasjonstemperatur 66 °C) ved 800 mbar. Resten (12,8 kg) konsentreres ytterligere på en rotavapor til omtrent 10 l. Til sist destilleres blandingen fraksjonelt ved atmosfærisk trykk, og produktet samles ved 163-4 °C. Utbytte 5,3 kg (72 %). NMR i samsvar med strukturen.

15

Eksempel 5 Syntese av *trans*-1-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-3,3-dimetylpiperazin (VII)

Cis-(1*S*,3*S*)-3,5-diklor-1-fenylindan (VI, LG = Cl) (240 g) løses i butan-2-on (1800 ml).

- Kaliumkarbonat (272 g) og 2,2-dimetylpiperazin (fremstilt i eksempel 4) (113 g) tilsettes og
- 20 blandingen varmes ved refluksstemperatur i 40 h. Til reaksjonsblanding tilsettes dietyleter (2 l) og saltsyre (1 M, 6 l). Fasene separeres, og pH i vannfasen senkes fra 8 til 1 med konsentrert saltsyre. Vannfasen anvendes for å vaske den organiske fase en gang til for å sikre, at alt produkt er i vannfasen. Natriumhydroksid (28 %) settes til vannfasen inntil pH er 10, og vannfasen ekstraheres to ganger med dietyleter (2 l). Dietyleterekstrakter
- 25 kombineres, tørkes med natriumsulfat, og inndampes til tørrhet ved å anvende en rotasjonsinndamper. Utbytte 251 g av tittelforbindelsen som en olje, som anvendes direkte i det neste eksempel. *Cis/trans*-forhold, 82:18 i henhold til NMR.

Eksempel 6 Syntese av *trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazinium (I) hydrogenfumarat

30

Ubearbeidet *trans*-1-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-3,3-dimetylpiperazin (VII) (250 g) blandes med formaldehyd (37 % i vann, 300 ml) og maursyre (366 g), og blandingen varmes langsomt til refluks. Blanding omrøres ved refluks i 3,5 timer, og etter avkjøling til romtemperatur tilsettes vann (1200 ml). Blanding ekstraheres to ganger med eter (1200

ml), og deretter gjøres vannfasen alkalisk ved å tilsette natriumhydroksid (28 %, omtrent 500 ml). Vannfasen ekstraheres tre ganger med eter (900 ml). De organiske faser kombineres og vaskes med saltløsning (650 ml) og to ganger med vann (500 ml). Den organiske fase tørkes av natriumsulfat, filtreres og inndampes til tørrhet på en rotasjons-
 5 inndamper. Utbytte: 212 g av *trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazin fri base (I) som en olje, med 19 % av *cis*-diastereoisomeren i henhold til NMR. Forbindelsen løses i 1-propanol (3,18 l) og blandingen varmes til 50 °C, som gir en klar løsning. Fumarsyre (69,3 g) tilsettes, hvilket gir en klar løsning. Blandingens tillates å
 10 avkjøle, hvorved tittelforbindelsen presipiterer. Produktet isoleres ved filtrering, vaskes med 1-propanol og tørkes "in vacuo" ved 60 °C. Utbytte: 182 g, inneholder <1% av *cis*-diastereoisomeren i henhold til NMR. Elementanalyse og NMR er i overensstemmelse med strukturen. Det enantiomere overskudd er høyere enn 99 % i henhold til kiral kapillærelektroforese (CE). $[\alpha]_D^{20} = -22,8^\circ$ (c=1,0, metanol).

15 **Frigjøring av det frie amin av (I) fra hydrogenfumaratsaltet og ny presipitasjon som hydrogensuccinat- og hydrogenmalonatsalter**

Eksempel 7 Syntese av 4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazin fri base (I)

20 *Trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazinium (I) hydrogenfumarat (25,0 g) suspenderes i toluen (125 ml). Vandig ammoniakk 25 % (75 ml) tilsettes. De tre faser omrøres inntil alle faste stoffer har forsvunnet. Den organiske fase separeres, og den vandige fase vaskes med toluen (25 ml). De kombinerte toluenfaser vaskes med vann (25 ml). Den vandige fase kastes og den organiske fase tørkes av natriumsulfattørkemiddel (35
 25 g), slurrien filtreres og filtratet inndampes til tørrhet på en rotasjonsinndamper, hvilket gir tittelforbindelsen som en olje. Den ubearbeidede frie base (15 g) anvendes uten ytterligere rensing.

30 **Eksempel 8 Syntese av *trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazinium (I) hydrogensuccinat**

Ubearbeidet *trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazin (I) (8,50 g olje) oppnådd som beskrevet i eksempel 7 løses i aceton (30 ml). En suspensjon av ravsyre (3,25 g) i aceton (32 ml) fremstilles og *trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-

trimetylpiperazin (I)-løsningen tilsettes, ravsyre løser seg og kort tid deretter presipiterer *trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazinium (I)

hydrogensuccinatet. Suspensjonen avkjøles til 0 °C i 90 minutter før presipitatet isoleres ved sentrifugering. Supernatanten kastes og presipitatet vaskes med aceton (20 ml). Slurrien
5 sentrifugeres og supernatanten kastes og presipitatet tørkes “in vacuo” ved 50 °C. Utbytte 8,56 g.

Da denne prosedyre ble utført første gangen var det isolerte produkt beta-formen, etterfølgende repetisjoner resulterte i dannelsen av den mer stabile alfa-form av forbindelse I hydrogensuccinat.

10 Aceton i det over beskrevne eksperiment kan byttes med vandig aceton (95 %) som også resulterer i dannelsen av alfa-formen av forbindelse I hydrogensuccinat.

Differensial skanningkalorimetri (DSC) viser en endoterm med en begynnelsestemperatur på 140 °C og en topp ved 141 °C tilsvarende alfa-formen. XRPD-diffraktogram er i overensstemmelse med alfa-formen.

15

Eksempel 9 *trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazinium (I) hydrogenmalonat

Ubearbeidet *trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazin (I) (1,0 g, 2,81 mmol, oppnådd som beskrevet i eksempel 7) løses i 2-propanol (5 ml). En løsning av
20 malonsyre (0,291 g, 2,46 mmol) i 2-propanol (5 ml) fremstilles og *trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazinløsningen tilsettes, hvorved *trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazinium-hydrogenmalonatet presipiterer.

Suspensjonen avkjøles til romtemperatur før presipitatet isoleres ved sentrifugering.

Supernatanten kastes og presipitatet vaskes med 2-propanol (5 ml). Slurrien sentrifugeres

25 og supernatanten kastes og presipitatet tørkes “in vacuo” ved 50 °C. Utbytte: 0,98 g (84 %).

Elementanalyse er i overensstemmelse med strukturen. Røntgendiffraktogramet er i overensstemmelse med diffraktogramet av hydrogenmalonatet som vist i figur 3.

Syntese av (I), saltdannelse av (VII) for å fjerne *cis*-diastereoisomer av (VII), og dannelse av hydrogensuccinatsaltet fra ubearbeidet (I)

Eksempel 10 Syntese av *trans*-1-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-3,3-

dimetylpiperazinium (VII) hydrogenmaleat

Eksempel 2 og 5 gjentas, hvilket gir ubearbeidet *trans*-1-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-3,3-dimetylpiperazin (VII) (ca. 20 g) som en olje, hvilken renses ytterligere ved flash-kromatografi på silikagel (eluent: etylacetat/etanol/trietylamin 90:5:5) etterfulgt av inndamping til tørrhet på en rotasjonsinndamper. Utbytte 12 g av tittelforbindelsen som en olje (*cis/trans*-forhold, 90:10 i henhold til NMR). Oljen løses i etanol (100 ml), og til denne løsning tilsettes en løsning av maleinsyre i etanol til pH 3. Den resulterende blanding omrøres ved romtemperatur i 16 timer, og det dannede presipitat samles ved filtrering. Etanolvolumet reduseres og en annen batch med presipitat samles. Utbytte 3,5 g fast stoff av tittelforbindelsen (ingen *cis*-isomer detekteres i henhold til NMR). Smeltepunkt 175-178 °C.

Eksempel 11 *trans*-1-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-3,3-dimetylpiperazin (VII)

En blanding av *trans*-1-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-3,3-dimetylpiperaziniumhydrogenmaleat (VII) (9,9 g), konsentrert vandig ammoniakk (100 ml), saltløsning (150 ml) og etylacetat (250 ml) omrøres ved romtemperatur i 30 min. Fasene separeres, og den vandige fase ekstraheres med etylacetat en gang til. De kombinerte organiske faser vaskes med saltløsning, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og inndampes til tørrhet *in vacuo*. Utbytte 7,5 g olje.

Eksempel 12 Fremstilling av *trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-

trimetylpiperazin fri base (I)

Trans-1-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-3,3-dimetylpiperazin (8,9 g) (VII) løses i mursyre (10,5 ml) og til løsningen tilsettes formaldehyd (10,5 ml). Varmes til 60 °C og holdes ved denne temperatur i 2½ time. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen tilsettes vann (50 ml) og heksan (50 ml). Justering av pH med NaOH (27 %, 33 ml) til pH > 12. Heksanfasen vaskes med aq. NaCl (20 ml) og vann (20 ml). Heksan byttes azeotropisk med aceton (90 ml) og blandingen konsentreres. Den ubearbeidede frie base i aceton (10 ml) anvendes uten ytterligere rensing.

Eksempel 13 *Trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazinium (I) hydrogensuccinat

Ubearbeidet *trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazin (I) i aceton-løsning (10 ml). En suspensjon av ravsyre (3,4 g) i aceton (20 ml) fremstilles og *trans*-4-
 5 ((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazin (I)-løsningen tilsettes og blandingen varmes til reflux (55 °C). Ravsyren løses og under avkjøling av løsningen begynner *trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazinium (I) hydrogensuccinat å presipitere. Suspensjon etterlates natten over for å presipitere. *Trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazinium-hydrogensuccinat isoleres
 10 ved filtrering og vaskes med aceton (20 ml). Produktet tørkes "in vacuo" ved 60 °C.

Utbytte: 7,9 g.

Differensial skanningkalorimetri viser en endoterm med en begynnelsestemperatur på 140 °C og en topp ved 141 °C som tilsvarende alfa-formen. XRPD-diffraktogram er i overensstemmelse med alfa-formen. $[\alpha]_D^{20} = -22,04^\circ$ (c=1,0, metanol).

15

Syntese av I ved å anvende 1,2,2-trimetylpiperazin

Eksempel 14 Syntese av 3,3,4-trimetylpiperazin-2-on

3,3-dimetylpiperazin-2-on (50 g) suspenderes i 1,2-dimetoksyetan (DME) (150 ml) og
 20 kaliumkarbonat (70 g) tilsettes. Metyljodid (66,4 g) tilsettes i løpet av en halv time, mens blandingen avkjøles litt, hvilket tillater temperaturen å nå 50 °C. Blandingens omrøres 9 timer i et oljebad ved 40-45 °C, og en prøve tas ut for NMR, som indikerer, at det fremdeles er 8 % utgangsmateriale tilbake (signal ved 2,8 ppm). Mer metyljodid tilsettes (4,6 g), og blandingen omrøres i ytterligere 2½ time ved 40 °C, og en ny NMR-prøve viser full
 25 konversjon. Blandingens filtreres og filterkaken vaskes med DME. Filtratet inndampes til tørrhet hvilket gir 41 g av tittelforbindelsen. NMR stemmer overens med strukturen.

Eksempel 15 Syntese av 1,2,2-trimetylpiperazin

En løsning av litiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran (THF) (1,0 M, Aldrich kat. nr.
 30 21.277-6, 90 ml) varmes til 50 °C på et oljebad. Ubearbeidet 3,3,4-trimetylpiperazin-2-on (10 g) suspenderes i THF og tilsettes langsomt, hvilket gir gassutvikling. Den resulterende blanding omrøres ved 45-56 °C i 4 timer, hvilket gir full konversjon til tittelforbindelsen i henhold til NMR (intet signal ved 1,2 ppm fra utgangsmateriale). Blandingens avkjøles og vann (3,3 ml) tilsettes, hvilket gir gassutvikling. Deretter tilsettes en løsning av natrium-

hydroksid i vann (15 %, 3,3 ml), som gir mer gass, og til sist tilsettes vann (10 ml).

Blandingen filtreres og filterkaken vaskes med THF (100 ml). Filtratene konsentreres på en rotasjonsinndamper (0,3 atm. og 60 °C i vannbadet). Residuet løses i THF (200 ml) og tørkes med natriumsulfat, deretter filtreres blandingen og filtratet konsentreres på en rotasjonsinndamper (0,2 atm og 60 °C i vannbadet) hvilket gir 6,4 g av tittelforbindelsen. NMR stemmer overens med strukturen, substansen inneholder noe THF.

Eksempel 16 Syntese av *trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpi­perazin­ium (I) hydrogenfumarat fra forbindelse VI

Cis-(1*S*,3*S*)-3,5-diklor-1-fenylindan (VI med LG = Cl) (17,8 g) kobles med destillert 1,2,2-trimetylpi­perazin (VIII) (8,7 g) ved å anvende prosedyren beskrevet i eksempel 5. Råproduktet av det frie amin (15,7 g), inneholdende 6 % av *cis*-isomeren, anvendes for å danne hydrogenfumaratsaltet ved å anvende prosedyren i eksempel 6. Utbytte 15,7 g av tittelforbindelsen; NMR stemmer overens med strukturen, ingen *cis*-isomer observeres.

Syntese av krystallinsk beta-form av forbindelse I hydrogensuccinatsalt

Eksempel 17 Syntese av *trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpi­perazin­ium (I) hydrogensuccinat, beta-form

Forbindelse I hydrogensuccinat (50 mg) suspenderes i vann (1 ml) og tillates å ekvilibrere i 3 dager. Alt uløst materiale fjernes ved filtrering. Beta-formen av forbindelse I hydrogensuccinat dannes i løpet av den naturlige fordamping av løsningsmidlet. Beta-formen analyseres etter full inndamping av løsningsmidlet ved XRPD og DSC.

Analytiske resultater: differensial skanningkalorimetri (DSC) viser en endoterm med en begynnelsestemperatur på 135,6 °C og en topp ved 137,5 °C tilsvarende beta-formen. XRPD stemmer overens med beta-formen.

KARAKTERISERING AV SALTENE

Eksempel 18 Løselighet av saltene av forbindelsen med formel (I)

Saltenes løselighet i vann ble bestemt ved å tilsette et overskudd (50 mg) av salt til 2 ml vann. Suspensjonene ble etterlatt ved rotasjonsblanding i minst 24 timer, og deretter ble pH målt og konsentrasjonen ble bestemt ved HPLC. Det faste presipitat ble isolert og etterlatt for å tørke på laboratoriet. Resultatene er summert i tabell 1.

Tabell 1: Saltenes løselighet i vann ved romtemperatur.

Prøve	pH	Løselighet (mg/ml)
Succinat 1:1 alfa	4,4	13
Malonat 1:1	3,9	15
Fumarat	3,8	1,5

Eksempel 19 Stabilitet av saltene av forbindelsen med formel (I)

Saltene stabilitet ble undersøkt under de følgende forhold:

- 5 Varmer, 60 °C/80 %RH: Prøver ble lagret ved 60 °C med 80 %RH i én uke. Deretter ble de løst og analysert ved HPLC.

Varmer, 90 °C: Prøver (~10 mg) ble lagret ved 90 °C i lukkede beholdere inneholdende 1 dråpe vann. Deretter ble de løst og analysert ved HPLC.

- 10 Lys: Prøver ble plassert i lyskabinettet ved 250 w/m² i 24 timer. Deretter ble de løst og analysert ved HPLC.

Arealet av toppen i kromatogrammene bortsett fra toppene tilsvarende substansen eller syren ble summert. Succinatsaltet av oppfinnelsen viser ikke noen degradering i det hele tatt.

Tabell 2

Prøve	Sum av forurensningstoppareal %		
	60 °C/80 %RH	90 °C	Lys
Malonat 1:1 alfa	0	6,19	0,06
Succinat 1:1	0	0	0
Fumarat	0,07	0,09	0,06

15

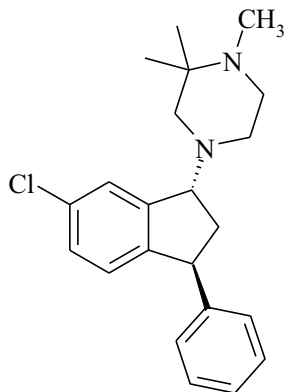
Eksempel 20 Hygroskopisitet av salter av forbindelsen med formel (I)

Hygroskopisitet av fumaratsaltet, succinatsaltet (alfa-formen) og malonatsaltet ble undersøkt ved dynamisk dampabsorpsjon (DVS). Fumarat- og succinatsaltene ble funnet å være ikke-hygroskopiske. Malonatet absorberer gradvis opp til 1 % vann når den relative fuktighet

- 20 heves til 95 %, men uten hysteresis.

P a t e n t k r a v

1. Succinatsalt eller malonatsalt av forbindelsen med formel (I)



(I)

[*trans*-4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiiperazin].

2. Succinatsaltet ifølge krav 1, som er hydrogensuccinatsaltet av forbindelsen med formel (I).

3. Krystallinsk hydrogensuccinatsalt av forbindelse I ifølge krav 1.

4. Salt ifølge krav 3, hvilken krystallform er kjennetegnet ved et pulverrøntgen-diffraktogram oppnådd ved å anvende CuK_{α1}-stråling ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$) som viser topper ved de følgende 2θ -vinkler: 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.

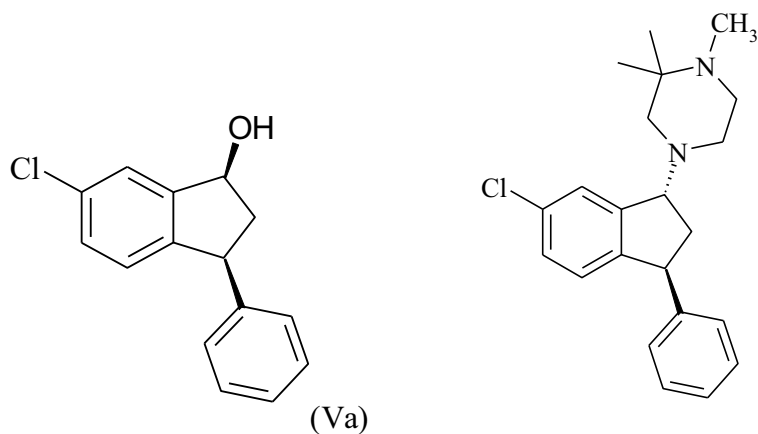
5. Salt ifølge et hvilket som helst av kravene 3-4, hvilken krystallform er kjennetegnet ved å ha et DSC-kurve som viser en endoterm med begynnelse på 139-141 °C.

6. Malonatsalt ifølge krav 1, som er hydrogenmalonatsaltet av forbindelsen med formel (I).

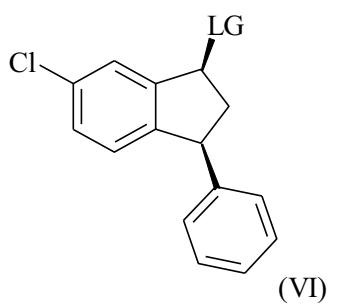
7. Krystallinsk hydrogenmalonatsalt av forbindelse I ifølge krav 1.

8. Krystallinsk salt ifølge krav 7, hvilken krystallform er karakterisert ved et pulverrøntgendiffraktogram oppnådd ved å anvende $\text{CuK}_{\alpha 1}$ -stråling ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$) som viser topper ved de følgende 2θ -vinkler: 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.
- 5
9. Farmasøytisk sammensetning omfattende et salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 sammen med minst én farmasøytisk akseptabel bærer, fyllstoff eller fortynningsmiddel.
- 10
10. Salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 for anvendelse i medisin.
11. Anvendelse av et salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 i fremstillingen av et medikament for behandlingen av en sykdom valgt fra gruppen bestående av en sykdom som involverer psykotiske symptomer, schizofreni eller andre psykotiske
- 15
- lidelser, schizofreniform lidelse, schizoaffektiv lidelse, vrangforestillingslidelse, kort psykotisk lidelse, delt psykotisk lidelse, mani i bipolar lidelse, angstlidelser, affektive lidelser inklusive depresjon, søvnforstyrrelser, migrene, nevroleptikum-indusert parkinsonisme og misbrukslidelser, *f. eks.* kokainmisbruk, nikotinmisbruk eller alkoholmisbruk.
- 20
12. Anvendelse av et salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 i fremstillingen av et medikament for behandlingen av schizofreni eller andre psykotiske lidelser.
13. Fremgangsmåte for å fremstille 4-((1*R*,3*S*)-6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpiperazin (formel I) eller et salt derav, hvilken fremgangsmåte omfatter
- 25
- omdannelse av forbindelsen med formel Va i *cis*-konfigurasjon til forbindelsen med formel I, hvori formel I og Va er som følger:

36

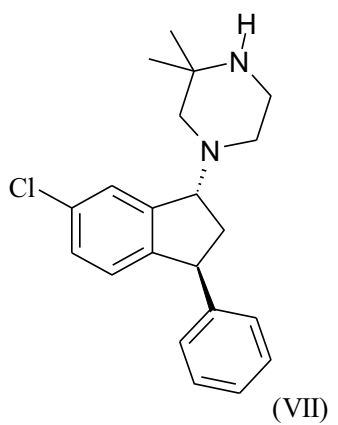


14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, omfattende omdannelse av alkoholgruppen av cis-alkoholen med formel Va til en passende utgående gruppe LG resulterende i forbindelsen med formel VI



15. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvori LG er et halogen, *f. eks.* Cl eller Br, fortrinnsvis Cl eller et sulfonat.

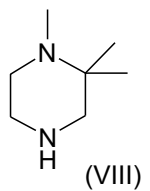
16. Fremgangsmåte ifølge krav 14 eller 15, hvori forbindelse VI reageres med 2,2-dimetylpiperazin for å oppnå forbindelsen med formel VII



17. Fremgangsmåte ifølge krav 16 omfattende metylering av det sekundære amin for å oppnå den frie base av forbindelsen med formel I.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 16 eller 17, hvori forbindelsen med formel VII presipiteres som et passende salt, *f. eks.* et salt av en organisk syre, slik som en organisk disyre.

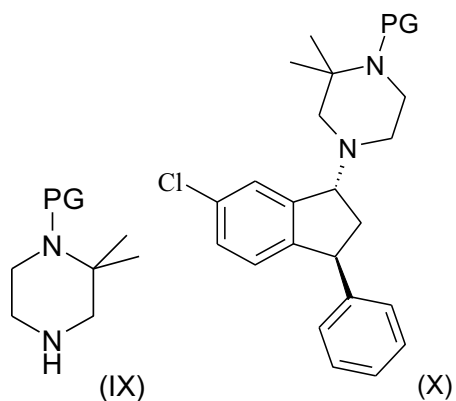
19. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 14-16, hvori forbindelse VI reageres med 1,2,2-trimetylpipezazin (formel VIII) for å oppnå den frie base av forbindelsen med formel (I)



20. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 15-17, omfattende

- å reagere forbindelse VI med 1-beskyttet 2,2-dimetylpipezazin (IX), hvori PG er en beskyttelsesgruppe, hvorved en forbindelse med formel X oppnås; og
- avbeskyttelse av forbindelse X for å oppnå forbindelse VII eller omdannelse av forbindelse X direkte til forbindelse I,

hvori forbindelse IX og X er som følger:



21. Fremgangsmåte for fremstillingen av forbindelsen med formel I eller et salt derav omfattende å reagere en forbindelse med formel VIa (dvs. forbindelse VI i hvilken LG er Cl) med 2,2-dimetylpipezazin for derved å oppnå forbindelsen med formel VII, etterfulgt av metylering av det sekundære amin.

22. Fremgangsmåte for å fremstille 4-((1*R*,3*S*)-(6-klor-3-fenylindan-1-yl)-1,2,2-trimetylpipezazin (formel I) eller et salt derav, hvilken fremgangsmåte omfatter omdannelse av forbindelsen med formel VII til forbindelsen med formel I, hvori

5

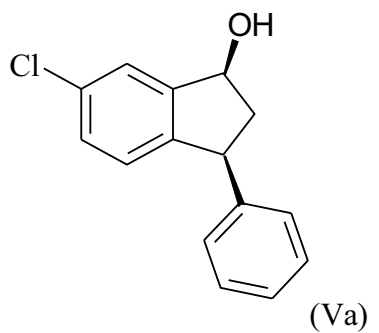
23. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 13-22, hvori forbindelsen med formel (I) presipiteres som et passende salt, *f. eks.* et salt av en organisk syre, slik som en organisk disyre, for å fjerne uønsket *cis*-diastereoisomer.

10

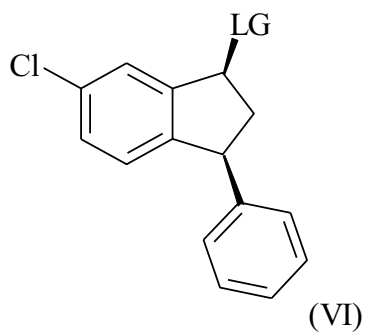
24. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 13-22 omfattende omdannelsen av den frie base av forbindelsen med formel (I) til et salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11.

15 25. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 13-22 etterfulgt av isolering av forbindelsen med formel I som den frie base eller som et salt derav, *f. eks.* som et succinatsalt ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 eller som et malonatsalt ifølge et hvilket som helst av kravene 6-8.

20 26. Forbindelse (Va) som har strukturen:



27. Forbindelse (VI) som har strukturen:



hvor LG er en mulig utgående gruppe, f. eks. valgt fra gruppen bestående av et halogen, *f. eks.* Br eller Cl, fortrinnsvis Cl, eller et sulfonat.

- 5 **28.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 26 eller 27, hvilken forbindelse hovedsakelig er ren.

1/3

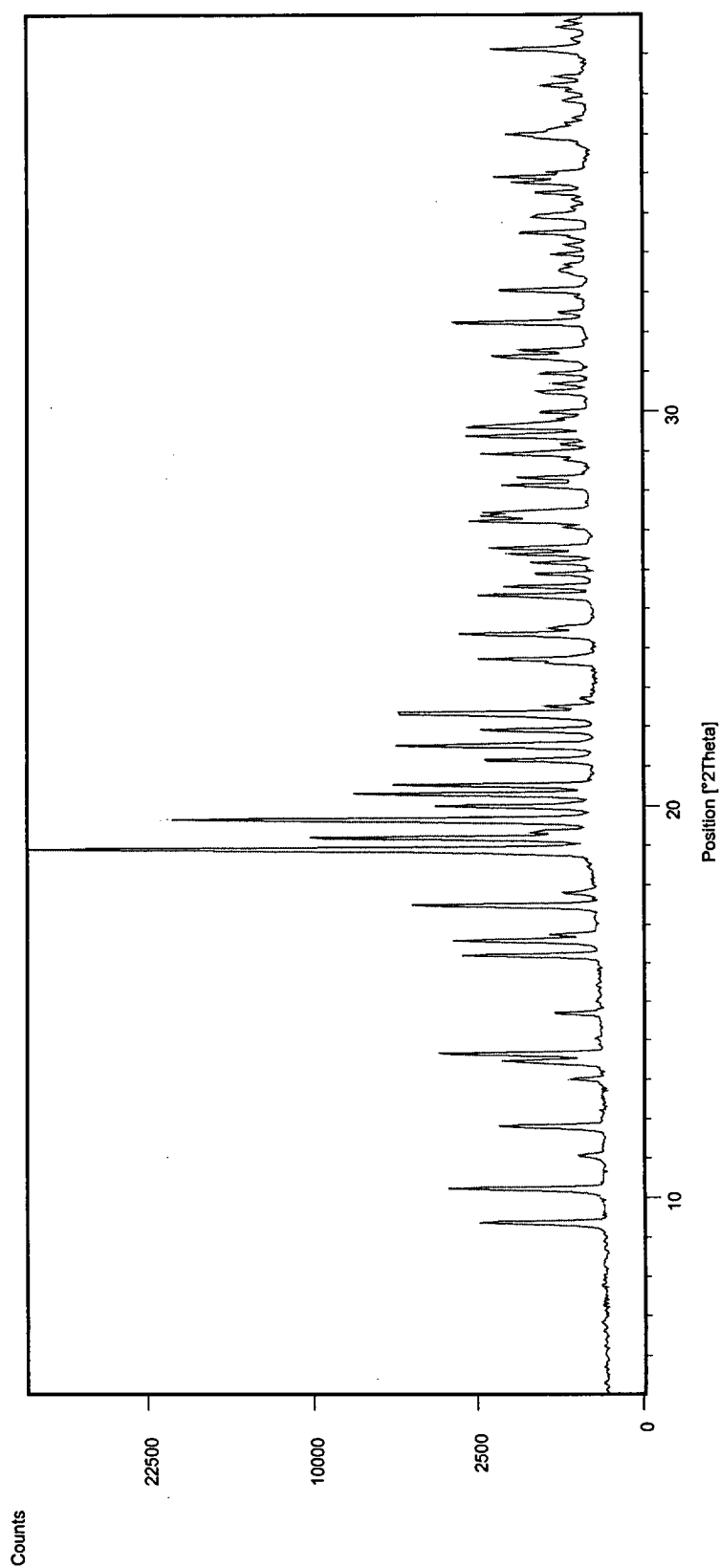


Fig. 1

2/3

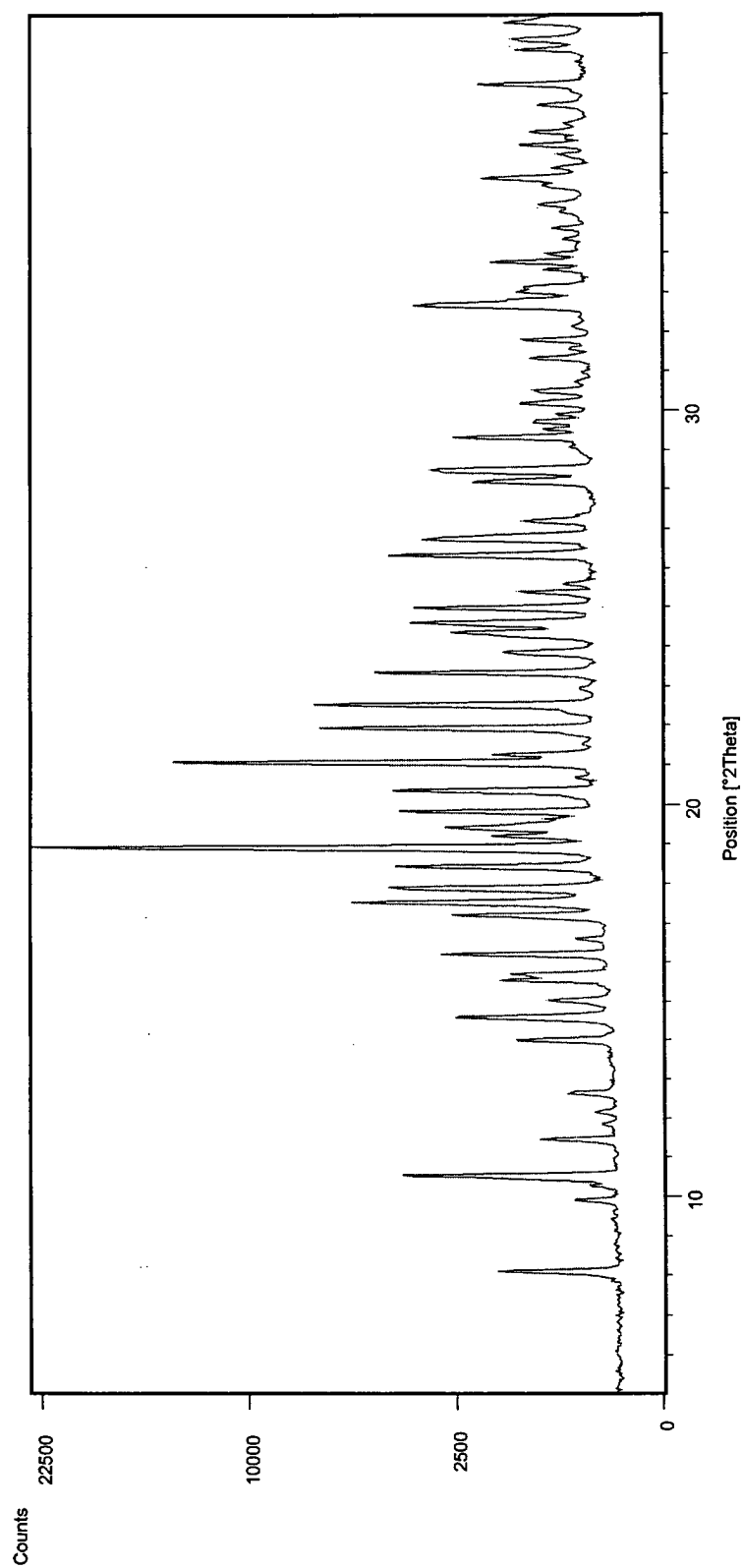


Fig. 2

3/3

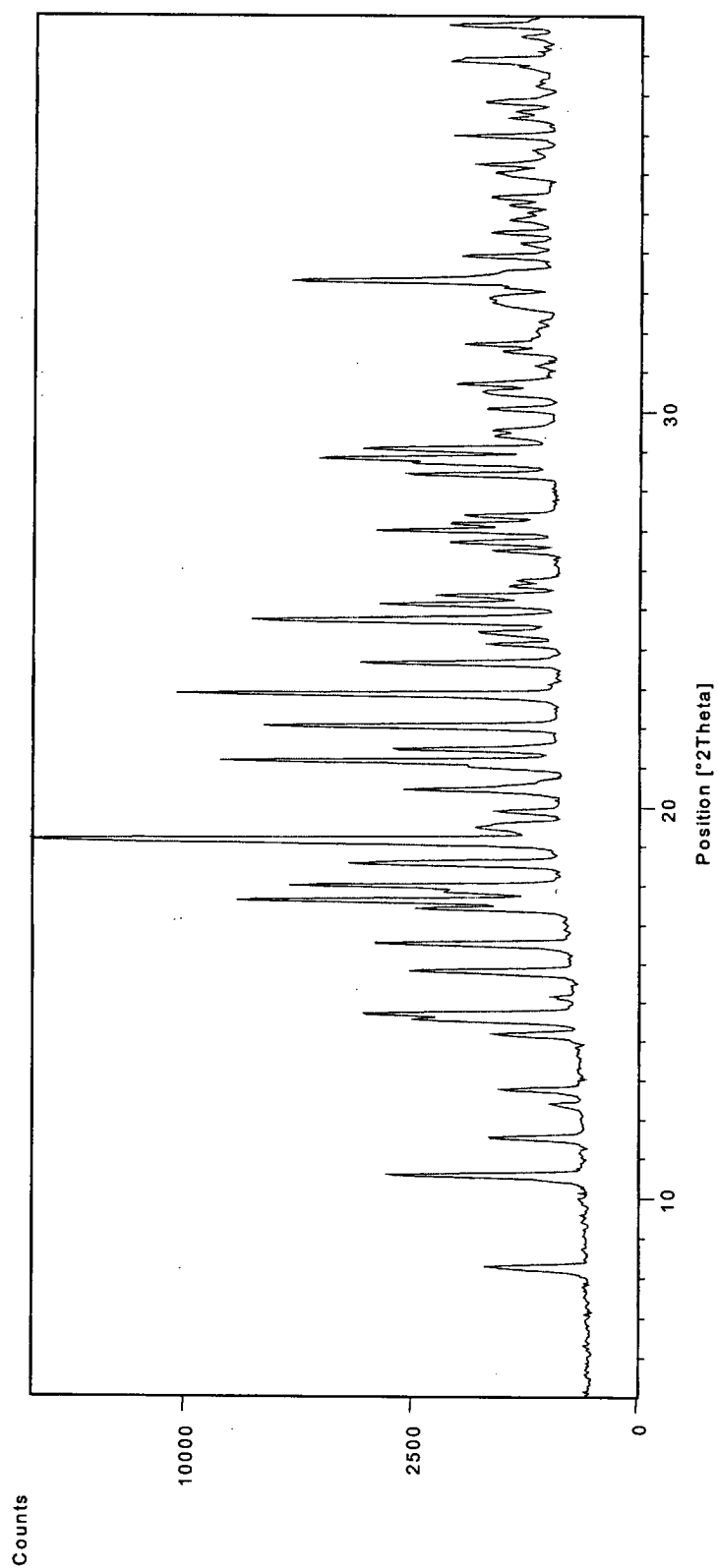


Fig. 3