

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. April 2006 (06.04.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/034774 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 209/42**, A61K 31/496 (74) **Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH**,
Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/009647 (81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:
8. September 2005 (08.09.2005)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2004 047 517.2
28. September 2004 (28.09.2004) DE
- (71) **Anmelder** (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter
Str. 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **BATHE, Andreas**
[DE/DE]; Merckstrasse 17, 64283 Darmstadt (DE).
HELFERT, Bernd [DE/DE]; Schillerstrasse 1, 64372
Ober-Ramstadt (DE). **KNIERIEME, Ralf** [DE/DE];
Sudetenstrasse 16, 64846 Gross-Zimmern (DE). **SAAL,**
Christoph [DE/DE]; In der Hohl 8, 64853 Otzberg (DE).
KEINER, Ronald [DE/DE]; Rhoenring 27, 64289 Darm-
stadt (DE).
- (84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**
— mit internationalem Recherchenbericht
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.*

(54) **Title:** NOVEL CRYSTALLINE FORM OF (3-CYANO-1H-INDOL-7-YL)-[4-(4-FLUOROPHENETHYL)-PIPERAZINE-1-YL]-METHANONE HYDROCHLORIDE

(54) **Bezeichnung:** NEUARTIGE KRISTALLFORM VON (3-CYAN-1H-INDOL-7-YL)-[4-(4-FLUORPHENETHYL)-PIPERAZIN-1-YL]-METHANON, HYDROCHLORID

(57) **Abstract:** The invention relates to a previously unknown crystalline form B of (3-cyano-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)-piperazine-1-yl]-methanone hydrochloride, to a method for producing said form and to the use of the latter for producing a medication.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft eine bisher unbekannte Kristallform B von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels.

WO 2006/034774 A1

Neuartige Kristallform von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid

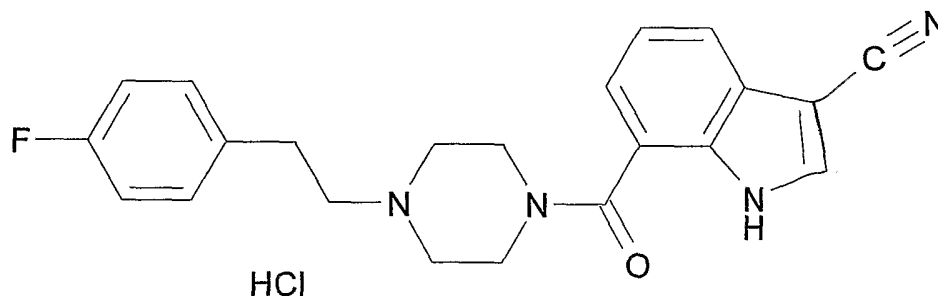
5 Die vorliegende Erfindung betrifft eine bisher unbekannte Kristallform B von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid (im folgenden als EMD281014 bezeichnet), Verfahren zur ihrer Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels.

10

Hintergrund der Erfindung

Die Verbindung EMD281014 ist aus dem Europäischen Patent EP 1 198 453 B1 bekannt und hat folgende Struktur:

15



20

EMD281014 zeigt bei guter Verträglichkeit unter anderem Wirkungen auf das Zentralnervensystem und verfügt dabei über wertvolle pharmakologische Eigenschaften. So weist die Substanz eine starke Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren auf, wobei sie 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften besitzt.

25

Eine Reihe von medizinischen Verwendungen von EMD281014, bspw. die Behandlung von Schizophrenie und Schlafstörungen, sind in EP 1 198 453 B1 beschrieben. Weitere medizinische Verwendungen sind Gegenstand der WO 03/45392 und der WO 04/32932.

30

Verfahren zur Herstellung von EMD281014 sind in den Europäischen Patenten 1 198 453 B1 und 1 353 906 B1 offenbart.

Als abschließender Verfahrensschritt wird jeweils das Hydrochlorid aus einer Lösung der freien Base durch Versetzen mit einer wässrigen HCl-Lösung ausgefällt und aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt.

Nach dieser bekannten Vorgehensweise wird stets eine Kristallform A erhalten, die durch die in Tabelle I angegebenen, durch Röntgen-Pulverdiffraktion bestimmten Netzebenenabstände gekennzeichnet ist.

Überraschenderweise wurde von den Erfindern der vorliegenden Patentanmeldung gefunden, daß sich beim Verpressen von EMD281014 zu Tabletten unter mechanischem Druck eine zweite Kristallform B bildet, die in signifikanten Mengen neben der Form A in den fertiggestellten Tabletten vorliegt. Die gebildete Menge an Form B hängt dabei vom angewendeten Pressdruck ab.

Nun ist es ausgesprochen unvorteilhaft, in einer Arzneimitteltablette mehrere Kristallformen eines Wirkstoffs nebeneinander vorliegen zu haben, wenn diese Kristallformen unterschiedliche Bioverfügbarkeiten aufweisen, indem sie bspw. unter physiologischen Bedingungen unterschiedlich schnell in Lösung gehen. Selbst bei geringfügigen Schwankungen der Herstellbedingungen wäre dann die Reproduzierbarkeit der Bioverfügbarkeit in Frage gestellt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, EMD281014 in einer Form bereitzustellen, die unter den Bedingungen der Tablettierung ihre Eigenschaften nicht verändert und daher für die Herstellung von Tabletten mit definierter und gleichbleibender Qualität geeignet ist.

Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß EMD281014 als Feststoff in unterschiedlichen Kristallmodifikationen vorliegen kann. Weiter wurde
 5 gefunden, daß sich der Kristallisationsprozess und damit die bevorzugte Entstehung einer der beiden Formen A oder B durch geeignete Wahl der Verfahrensparameter steuern läßt. Auch ist es möglich, Form A in Form B und Form B in Form A zu überführen, ohne EMD281014 dafür in Lösung bringen zu müssen.

10 Form B ist als unter den Bedingungen der Tablettenherstellung stabil anzusehen. Es ist nicht möglich, in den Röntgendiffraktogrammen von Tabletten, die aus der Form B hergestellt wurden, eindeutig Anteile der Form A oder von weiteren polymorphen Formen von EMD281014 zu identifizieren.

15 Beide Kristallformen enthalten ausschließlich EMD281014, also weder Wasser noch sonstige Solvensmoleküle.

Wie bereits erwähnt, wird nach den aus dem Stand der Technik bekannten
 20 Herstellverfahren Form A erhalten. Form A ist durch Röntgendaten gemäß Tabelle I gekennzeichnet.

Tabelle I: Reflexlagen von EMD281014 Form A

Nr.	d [Å]	Fehlerbreite d [Å]	I/I ₀
1	14,132	± 0,25	53
2	8,939	± 0,10	17
3	6,304	± 0,05	19
4	6,013	± 0,05	85
5	5,388	± 0,05	60
6	5,293	± 0,05	37
7	5,193	± 0,05	27
8	4,927	± 0,05	52
9	4,369	± 0,05	18
10	4,224	± 0,05	63

5

11	4,167	$\pm 0,02$	50
12	4,078	$\pm 0,02$	23
13	3,812	$\pm 0,02$	79
14	3,691	$\pm 0,02$	41
15	3,434	$\pm 0,02$	71
16	3,383	$\pm 0,02$	100
17	3,330	$\pm 0,02$	17
18	3,207	$\pm 0,02$	19
19	3,134	$\pm 0,02$	23
20	3,027	$\pm 0,02$	38

10

Messbedingungen: Transmissionsbetrieb, Generatorleistung 40 kV/30 mA, Cu-K α 1-Strahlung ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$), Ortsempfindlicher Detektor (3.3 kV), Meßbereich: 3-65 °2 θ , Schrittgröße: 0,05 °2 θ , Zeit/Schritt: 1,4 s

15

Auswertung: Die Diffraktogramme wurden im gesamten Aufnahmebereich 3-65 °2 θ untergrundkorrigiert und die Reflexintensitäten der jeweils 20 stärksten Reflexe ermittelt. Die Toleranz der Winkellagen liegt bei $\pm 0,1 \text{ °2}\theta$ für die verwendete Cu-K α 1-Strahlung.

20

Um Form B in hoher Ausbeute und im wesentlichen rein herzustellen, wird folgendermaßen vorgegangen:

25

Zunächst wird die freie Base des EMD281014 in an sich bekannter Weise hergestellt und anschließend thermisch getrocknet, um anhaftende Solventien zu entfernen. Anstatt nun das Hydrochlorid durch Zugabe einer wässrigen HCl-Lösung zu fällen, wird HCl-Gas durch eine Lösung der freien Base geleitet. Hierbei wird ebenfalls ein Niederschlag erhalten, der jedoch überraschenderweise nicht aus der Form A sondern aus B besteht. Unter "Form B, im wesentlichen rein" oder "im wesentlichen bestehend aus Form B" wird hier verstanden, daß Form B weniger als 5%, vorzugsweise weniger als 2% und ganz bevorzugt weniger als 1% Form A enthält.

30

Form B ist durch Röntgendaten gemäß Tabelle II gekennzeichnet.

Tabelle II: Reflexlagen von EMD281014 Form B

No.	d [Å]	Fehlerbreite d [Å]	I/I ₀
1	13.083	± 0.20	30
2	6.688	± 0.10	77
3	5.669	± 0.05	55
4	5.292	± 0.05	100
5	4.786	± 0.05	41
6	4.040	± 0.02	46
7	3.881	± 0.02	28
8	3.514	± 0.02	37
9	3.239	± 0.02	28
10	3.200	± 0.02	25

Messbedingungen und Auswertung erfolgen wie bei Tabelle I beschrieben.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Form B durch Röntgendaten gemäß Tabelle IIa gekennzeichnet. Die Daten gemäß Tabelle IIa enthalten die Reflexe aus Tabelle II und zusätzlich 10 weitere Reflexe geringerer Intensität.

Tabelle IIa: Reflexlagen von EMD281014 Form B

Nr.	d [Å]	Fehlerbreite d [Å]	I/I ₀
1	13,083	± 0,20	30
2	8,706	± 0,10	19
3	6,688	± 0,10	77
4	6,499	± 0,05	19
5	5,669	± 0,05	55
6	5,292	± 0,05	100
7	4,786	± 0,05	41
8	4,322	± 0,05	23
9	4,040	± 0,02	46
10	3,881	± 0,02	28
11	3,595	± 0,02	14
12	3,514	± 0,02	37
13	3,435	± 0,02	22
14	3,337	± 0,02	14
15	3,289	± 0,02	25
16	3,239	± 0,02	28
17	3,200	± 0,02	25

18	3,143	$\pm 0,02$	18
19	3,073	$\pm 0,02$	22
20	2,867	$\pm 0,01$	19

Messbedingungen und Auswertung erfolgen wie bei Tabelle I beschrieben.

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach eine polymorphe Kristallform B von EMD281014, gekennzeichnet durch die in Tabelle II angegebenen charakteristischen Gitterebenenabstände.

10

Insbesondere ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung eine polymorphe Kristallform B von EMD281014, gekennzeichnet durch die in Tabelle IIa angegebenen charakteristischen Gitterebenenabstände.

15

Gegenstand ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Kristallform B von EMD281014 aus einer Lösung der freien Base von EMD281014 dadurch gekennzeichnet, daß durch diese Lösung HCl-Gas geleitet wird und der sich bildende Niederschlag abgetrennt wird.

20

In der Regel wird hierbei mit molaren Überschußen von Lösemittel zu gelöstem Stoff von 50:1 bis 200:1 gearbeitet. Vorzugsweise jedoch 100:1 bis 150:1. Ein bevorzugtes Lösemittel ist Tetrahydrofuran (THF).

Es wurde weiterhin gefunden, daß Form B auch durch Rühren einer Suspension von Kristallen der Form A in tert.-Butylmethylether (MTBE) erhalten werden kann.

Ein entsprechendes Herstellverfahren ist daher ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

25

Führt man das Verfahren bei Raumtemperatur 14 Tage lang durch, werden etwa 30% Form B neben Form A erhalten, wobei das Verhältnis von B zu A durch Vergleich des Röntgenpulverdiffraktogramms des Gemischs mit den Diffraktogrammen der Reinsubstanzen abgeschätzt wird. Durch die Wahl kürzerer oder längerer Reaktionszeiten können Gemische von B und A in beliebigen Zusammensetzungen hergestellt werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher EMD281014, enthaltend die Form B.

30

Erfindungsgemäß bevorzugte Gemische enthalten jeweils mehr als 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% bzw. 90% der Form B. Gegenstand ist weiterhin EMD281014, welches im wesentlichen aus der Form B besteht.

5

Ebenso ist es möglich, Form A durch Rühren einer Suspension von Kristallen der Form B herzustellen. In diesem Fall werden polare Lösungsmittel wie z.B. Aceton, Wasser oder Mischungen dieser beider Solventien eingesetzt. Ein bevorzugtes Gemisch ist hierbei Aceton/Wasser in einem Verhältnis von 55:45 Gew.%. Verwendet man Wasser als alleiniges Solvens, wird vorzugsweise bei saurem pH (insbesondere pH 1) gearbeitet. Ein entsprechendes Herstellverfahren ist daher ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

15

Wie bereits erwähnt entsteht Form B aus Form A unter Druckeinwirkung. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Kristallform B von EMD281014 dadurch gekennzeichnet, daß auf Kristalle der Form A mechanischer Druck ausgeübt wird. Vorzugsweise handelt es sich hierbei um Drücke wie sie üblicherweise bei der Tablettenherstellung herrschen, wenn Stempelpreßkräfte zwischen ca. 2 bis 16 kN, insbesondere zwischen 6 und 16 kN, als Maximalpreßkräfte zur Anwendung kommen. Es wurde festgestellt, daß der Anteil von Form B bei zunehmendem Druck steigt. Bei einem Tablettierungsvorgang in einer Exzenterpresse mit einer Dauer (Kontaktzeit) von 310 ms und einer Maximalpreßkraft von 16 kN wird ein Gemisch von ca. 25% Form B und 75% Form A erhalten. Bei einem Tablettierungsvorgang in einer Exzenterpresse mit einer Kontaktzeit von 250 ms und einer Maximalpreßkraft von 6 kN beträgt der Anteil ca. 20% B.

25
30

Es wurde weiter ein sehr einfacher Weg zur Herstellung von Form A aus Form B gefunden. Dazu muß Form B lediglich bei erhöhten Temperaturen zwischen ca. 75 und ca. 225 °C, vorzugsweise 90 und 160 °C und beson-

ders bevorzugt zwischen 110 und 140 °C gelagert werden. In Abhängigkeit von der Temperatur und der Dauer der Lagerung können verschiedene Umwandlungsgrade erzielt werden. Je nach angestrebtem Umwandlungsgrad kann die Dauer der Lagerung bei gegebener Temperatur zwischen
5 einigen Minuten und mehreren Tagen betragen. Um hohe Umwandlungsgrade zu erreichen, wird die Form A vorzugsweise mehrere Stunden bis Tage gelagert. Geeignete Lagerzeiten sind etwa 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36 oder 48 Stunden. Bei 105 °C kann eine vollständige Umwandlung von B in A beispielsweise durch Lagern über einen Zeitraum von 24 Stunden
10 erzielt werden.

Ein entsprechendes Herstellverfahren von A aus B ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

15 Schließlich sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung die Verwendung der Form B als Arzneimittel bzw. zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen und Arzneimitteln und diese Zubereitungen und Arzneimittel als solche.

Die besagte Verwendung erfolgt analog zu der bekannten Form A wie in
20 EP 1 198 453 B1, WO 03/45392 und WO 04/32932 beschrieben.

Beispiele

25 1. Herstellung der Form B von EMD281014 aus einer Lösung der freien Base

50 g der EMD281014 zugrunde liegenden Base (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon werden in einem 2 Liter Rundkolben in 1400 ml THF gelöst. Anschließend wird auf 5 °C abgekühlt.
30 Nun wird unter Kühlung mit einem Eis/Ethanolbad innerhalb von 4 Minuten 20 g HCl-Gas (entsprechend einem molaren Überschuss von 4,1 bezogen auf die eingesetzte Base) eingeleitet. Es bildet sich ein weißer Nieder-

schlag. Nach beendeter Reaktion wird der Ansatz noch 60 Minuten bei 25 bis 27°C nachgerührt. Anschließend wird der Niederschlag bei dieser Temperatur über einen Büchner-Trichter abfiltriert und in einem Vakuum-trockenschrank bei 23°C 18 Stunden lang getrocknet.

- 5 Es werden 53,3 g weiße, feste Kristalle erhalten (Ausbeute: 97% d.Th.), die der Kristallform B entsprachen (Nachweis über Röntgenpulverdiffrak-togramm).

- 10 Die so erhaltenen Kristalle weisen charakteristische Gitterebenenabstände auf, wie in Tabelle II und/oder IIa angegeben. Zur weiteren Charakterisie-rung wird ein Raman-Spektrum aufgenommen, welches die in Tabelle III aufgeführten typischen Banden zeigt.

Tabelle III: Ramanbanden von EMD281014 Form B

15	Wellenzahl [cm⁻¹]	Intensität
	3075 ± 1,5	M
	3066 ± 1,5	M
	3057 ± 1,5	M
	2994 ± 1,5	M
	2961 ± 1,5	M
	2927 ± 1,5	M
20	2219 ± 1,5	S
	1629 ± 1,5	M
	1611 ± 1,5	M
	1604 ± 1,5	W
	1594 ± 1,5	W
	1525 ± 1,5	M
	1447 ± 1,5	M
25	1342 ± 1,5	M
	1333 ± 1,5	M
	1298 ± 1,5	M
	1250 ± 1,5	M
	1160 ± 1,5	M
	858 ± 1,5	M
	826 ± 1,5	M
30	689 ± 1,5	M
	637 ± 1,5	M
	627 ± 1,5	M
	503 ± 1,5	M

Messbedingungen: FT-Raman-Spektroskopie, Bruker RFS 100, 1064 nm
Anregung, 750 mW, 1 cm⁻¹ spektrale Auflösung, 250 Scans.

- 5 Auswertung: Das erhaltene Raman-Spektrum wird im Spektralbereich 3600 – 250 cm⁻¹ vektornormiert. Die Banden werden aufgrund ihrer Intensität wie folgt in s = strong, m = middle und w = weak eingeteilt:
- | | |
|------|--------------------|
| S | $I > 0,075$ |
| M | $0,01 < I < 0,075$ |
| 10 W | $I < 0,01$ |

2. Vergleichsbeispiel: Herstellung der Form A von EMD281014 aus einer Lösung der freien Base wie in EP 1 353 906 B1 beschrieben

15

2,1 g der freien Base von EMD281014 werden in 50 ml Aceton erhitzt und bis zur klaren Lösung mit Wasser versetzt. Dann wird ein Gemisch aus 0,6 ml Salzsäure (w=37%) und 1,2 ml Aceton eingerührt. Anschließend wird am Rotationsverdampfer auf das halbe Volumen eingeeengt. Das

20 ausgefallene Hydrochlorid wird abgesaugt, mit Aceton und Diethylether gewaschen und getrocknet. Man erhält 1,6 g 7-{4-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-carbonyl}-1H-indol-3-carbonitril, Hydrochlorid (69 % der Theorie), Zersetzungsbereich 314 - 319°.

25

Die so erhaltenen Kristalle weisen charakteristische Gitterebenenabstände auf, wie in Tabelle II und/oder IIa angegeben. Zur weiteren Charakterisierung wird ein Raman-Spektrum aufgenommen, welches die in Tabelle IV aufgeführten typischen Banden zeigt.

30

Tabelle IV: Ramanbanden von EMD281014 Form A

Wellenzahl [cm^{-1}]	Intensität
3083 \pm 1,5	M
3068 \pm 1,5	M
3058 \pm 1,5	M
3007 \pm 1,5	M
2990 \pm 1,5	M
2960 \pm 1,5	M
2941 \pm 1,5	M
2224 \pm 1,5	S
1634 \pm 1,5	M
1613 \pm 1,5	M
1602 \pm 1,5	M
1596 \pm 1,5	M
1530 \pm 1,5	S
1441 \pm 1,5	M
1345 \pm 1,5	M
1331 \pm 1,5	M
1294 \pm 1,5	M
1246 \pm 1,5	M
1157 \pm 1,5	M
859 \pm 1,5	M
831 \pm 1,5	M
824 \pm 1,5	M
691 \pm 1,5	M
638 \pm 1,5	M
625 \pm 1,5	W
505 \pm 1,5	W
499 \pm 1,5	W

Messbedingungen und Auswertung erfolgen wie bei Tabelle III beschrieben.

3. Herstellung von Form B von EMD281014 aus Form A durch Rühren einer Suspension von A in MTBE

250 mg EMD281014 Form A werden in 5 mL MTBE dispergiert und bei Raumtemperatur in einem verschlossenen Braunglas-Gefäß für 14 Tage

gerührt. Der Rückstand wird über einen Papier-Rundfilter abfiltriert und an Raumluft getrocknet.

Ergebnis der Röntgenbeugungs-Messung: Es liegt ein Gemisch aus EMD281014 Form A und Form B vor. Der Anteil der Form B wird durch Vergleich der Röntgenpulverdiffraktogramme der reinen Formen auf ca. 30 Gew.% geschätzt.

4. Herstellung von Form B aus Form A durch Druckanwendung

In einer Exzenterpresse des Typs EK0 der Firma Korsch (Berlin, Deutschland), Baujahr 2002, werden Tabletten bei einer Geschwindigkeit von 50 Stück pro Minute hergestellt, wobei Stempel 7 mm rund, flach mit Facette verwendet werden.

Die Tabletten enthalten 50 mg EMD281014 der Kristallform A, 93,2 mg Lactosemonohydrat, 4,5 mg Croscarmellose und 2,3 mg Magnesiumstearat. Die Ingredientien werden trocken gemischt und direkt komprimiert.

Der Anteil von Form B wird durch Vergleich der Röntgenpulverdiffraktogramme der Gemische (Abbildungen 3 und 4) mit den Diffraktogrammen der reinen Formen (Abbildungen 1 und 2) abgeschätzt.

Es werden folgende Ergebnisse erhalten:

Beispiel	4a	4b
Mittlere maximale Oberstempelpreßkraft [kN]	16	6
Fläche unter Preßkraftkurve [kN ms]	2780	800
Kontaktzeit [ms]	310	270
Anteil Form B	25	20

Patentansprüche

1. Kristallform B von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-
piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, gekennzeichnet durch fol-
gende charakteristische Gitterebenenabstände in Å: 13.083 ± 0.20 ,
 6.688 ± 0.10 , 5.669 ± 0.05 , 5.292 ± 0.05 , 4.786 ± 0.05 , 4.040 ± 0.02 ,
 3.881 ± 0.02 , 3.514 ± 0.02 , 3.239 ± 0.02 , 3.200 ± 0.02 .
2. Kristallform B von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-
piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, gemäß Anspruch 1, ge-
kennzeichnet durch folgende charakteristische
Gitterebenenabstände in Å: $13,083 \pm 0,20$, $8,706 \pm 0,10$, $6,688 \pm$
 $0,10$, $6,499 \pm 0,05$, $5,669 \pm 0,05$, $5,292 \pm 0,05$, $4,786 \pm 0,05$, $4,322 \pm$
 $0,05$, $4,040 \pm 0,02$, $3,881 \pm 0,02$, $3,595 \pm 0,02$, $3,514 \pm 0,02$, $3,435 \pm$
 $0,02$, $3,337 \pm 0,02$, $3,289 \pm 0,02$, $3,239 \pm 0,02$, $3,200 \pm 0,02$, $3,143 \pm$
 $0,02$, $3,073 \pm 0,02$, $2,867 \pm 0,01$.
3. (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-
methanon, Hydrochlorid, enthaltend die Kristallform B gemäß An-
spruch 1 oder 2.
4. (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-
methanon, Hydrochlorid, im wesentlichen bestehend aus Kristallform
B gemäß Anspruch 1 oder 2.
5. Verfahren zur Herstellung der Kristallform B gemäß Anspruch 1 oder
2 aus der bekannten Form A, gekennzeichnet durch Ausüben von
mechanischem Druck.
6. Verfahren zur Herstellung der Kristallform B gemäß Anspruch 1 oder
2, dadurch gekennzeichnet, daß durch eine Lösung von (3-Cyan-1H-
indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon HCl-Gas

geleitet wird und der sich bildende Niederschlag aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt und getrocknet wird.

- 5 7. Verfahren zur Herstellung der Kristallform B gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Suspension von Kristallen der bekannten Form A in tert.-Butylmethylether gerührt wird und der Rückstand aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt und getrocknet wird.
- 10 8. Kristallform B von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, erhältlich nach einem Verfahren gemäß Anspruch 5, 6 oder 7.
- 15 9. Kristallform gemäß Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 8 als Arzneimittel.
10. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend die Kristallform gemäß Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 8 und gegebenenfalls weitere Wirk- und/oder Hilfsstoffe.
- 20 11. Verwendung der Kristallform gemäß Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 8 zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 25 12. Verfahren zur Herstellung der bekannten Kristallform A aus der Kristallform B gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Form B bei einer erhöhten Temperatur von ca. 75 bis ca. 225 °C gelagert wird.
- 30 13. Verfahren zur Herstellung der bekannten Kristallform A aus der Kristallform B gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Suspension von Kristallen der Form B in einem polaren Lösemittel oder Lösemittelgemisch gerührt wird und der Rückstand aus

dem Reaktionsgemisch abgetrennt und getrocknet wird.

5

10

15

20

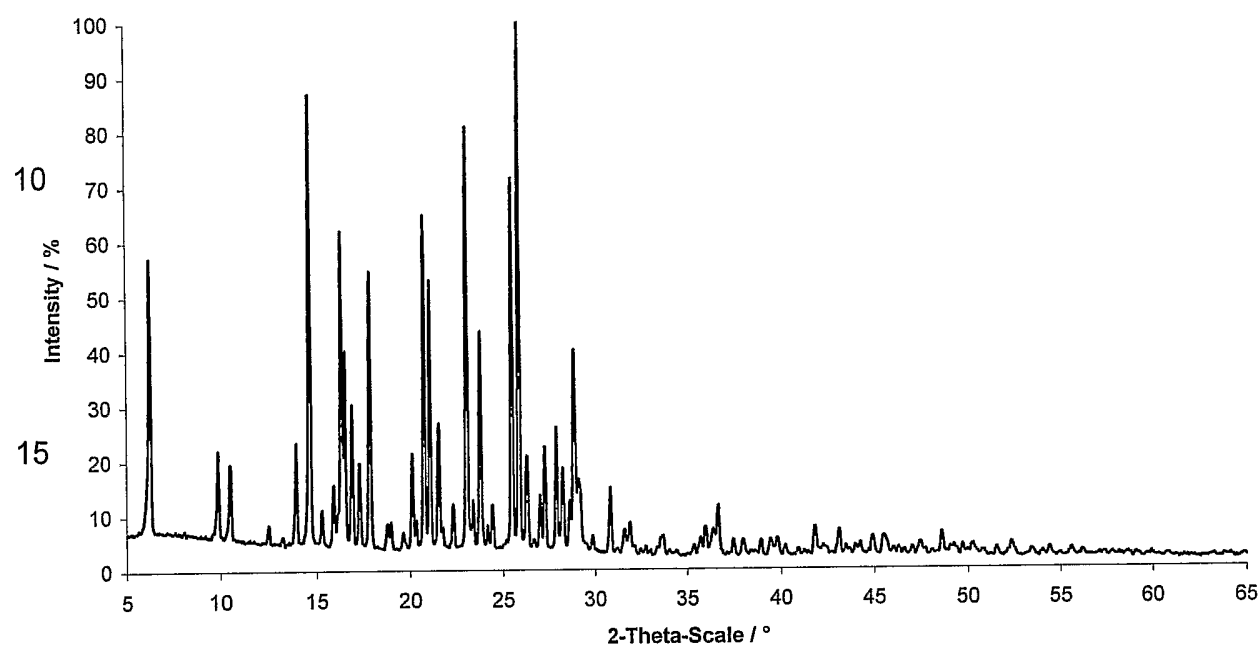
25

30

Abbildung 1

Röntgenpulverdiffraktogramm der Kristallform A von EMD281014

5



20

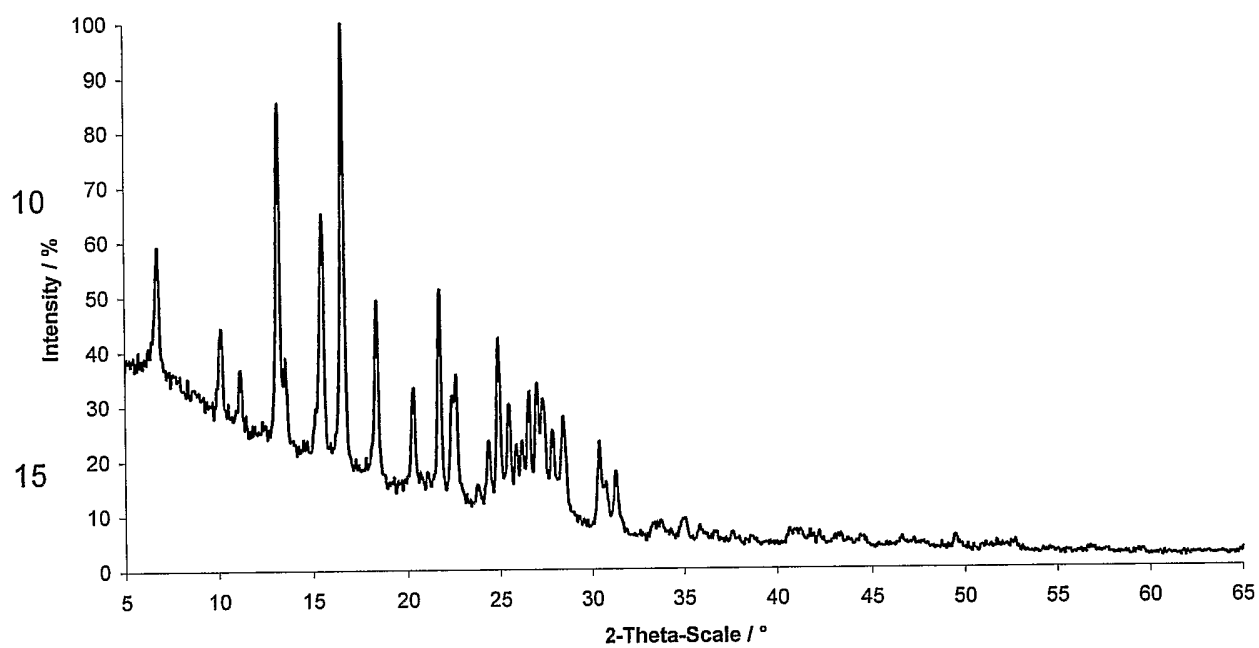
25

30

Abbildung 2

Röntgenpulverdiffraktogramm der Kristallform B von EMD281014

5



20

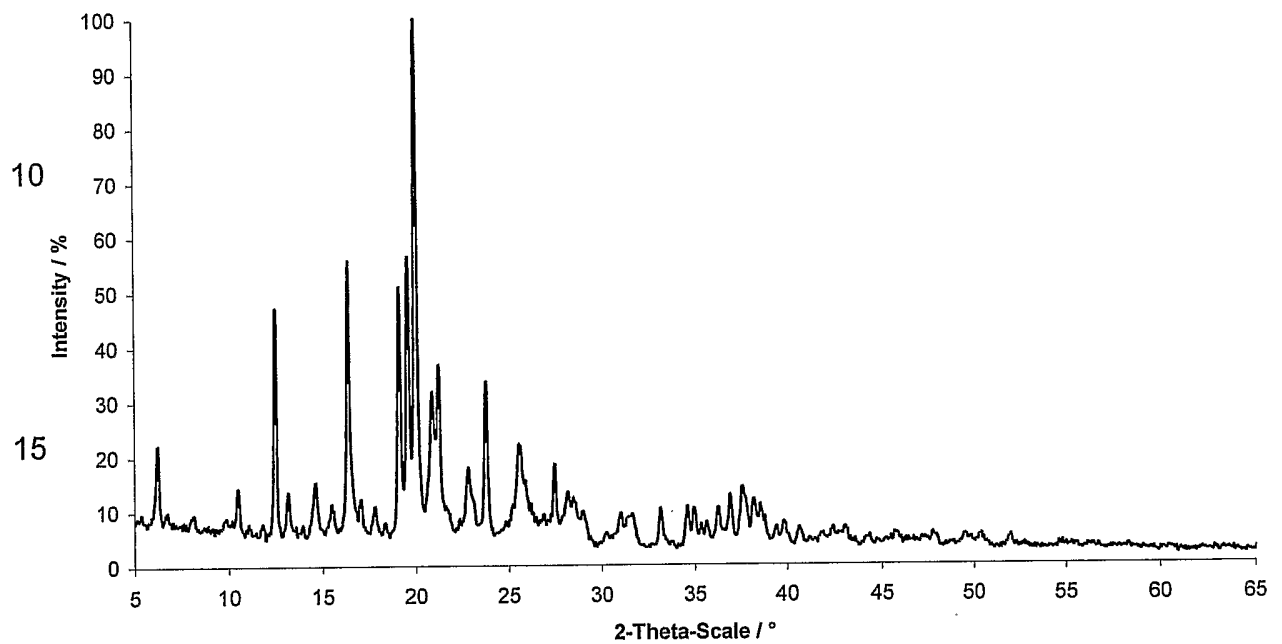
25

30

Abbildung 3

Röntgenpulverdiffraktogramm des Gemischs der Kristallformen A und B wie in Beispiel 4a erhalten

5



20

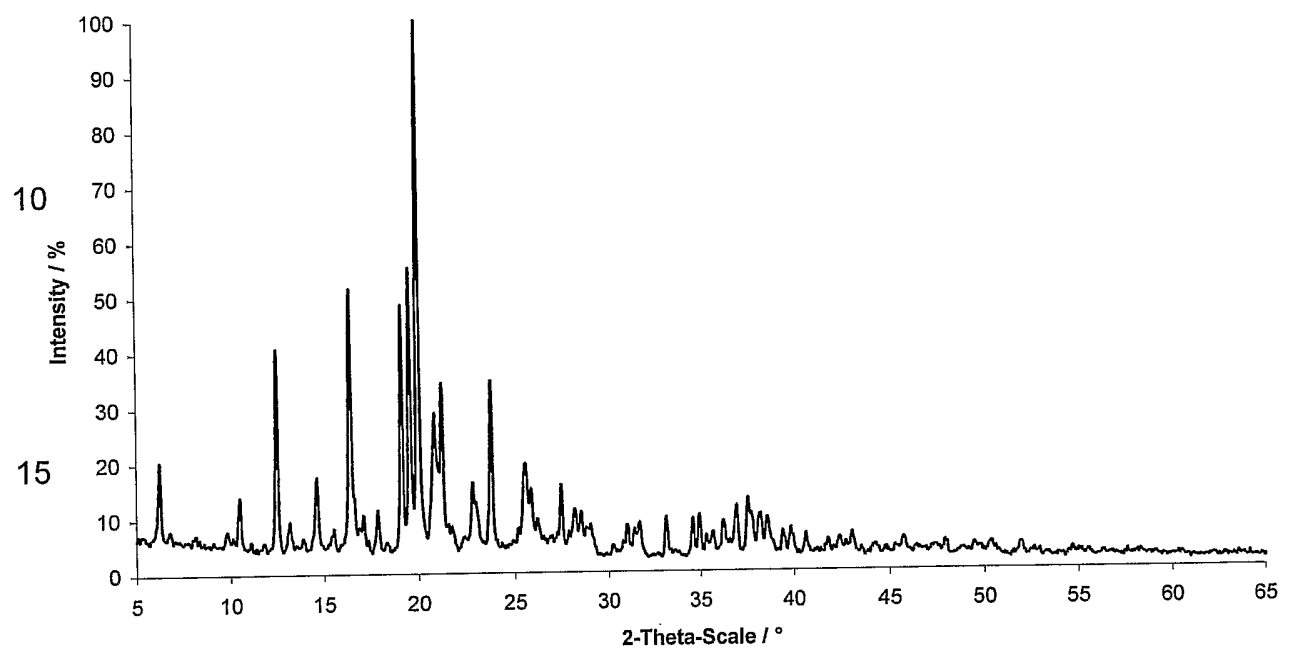
25

30

Abbildung 4

Röntgenpulverdiffraktogramm des Gemischs der Kristallformen A und B wie in Beispiel 4b erhalten

5



20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/009647

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D209/42 A61K31/496

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/07435 A (MERCK PATENT GMBH; BOETTCHER, HENNING; GREINER, HARTMUT; HARTING, JUER) 1 February 2001 (2001-02-01) page 18, lines 15,16 page 20, lines 26-30 -----	1-13
A	WO 02/059092 A (MERCK PATENT GMBH; CRASSIER, HELENE; ECKERT, UWE; BOETTCHER, HENNING;) 1 August 2002 (2002-08-01) page 20, line 23 - page 21, line 2 -----	1-13
A	WO 03/045392 A (MERCK PATENT GMBH; VAN AMSTERDAM, CHRISTOPH; SEDMAN, EWEN; BARTOSZYK,) 5 June 2003 (2003-06-05) page 8, line 9 page 9, lines 18-22 page 31, lines 5-10; example B ----- -/--	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents :**

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 November 2005

Date of mailing of the international search report

30/11/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rudolf, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/009647

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/032932 A (MERCK PATENT GMBH; BARTOSZYK, GERD; VAN AMSTERDAM, CHRISTOPH) 22 April 2004 (2004-04-22) page 6, line 35; example B -----	1-13
P,A	ADAMEC R ET AL: "Prophylactic and therapeutic effects of acute systemic injections of EMD 281014, a selective serotonin 2A receptor antagonist on anxiety induced by predator stress in rats" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 504, no. 1-2, 3 November 2004 (2004-11-03), pages 79-96, XP004613494 ISSN: 0014-2999 paragraphs '02.2!, '02.8! -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/009647

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO O107435	A	01-02-2001	AT 236877 T	15-04-2003
			AU 770411 B2	19-02-2004
			AU 6270400 A	13-02-2001
			BR 0012607 A	09-04-2002
			CA 2383779 A1	01-02-2001
			CN 1364157 A	14-08-2002
			CZ 20020068 A3	17-04-2002
			DE 19934433 A1	25-01-2001
			DK 1198453 T3	21-07-2003
			EP 1198453 A2	24-04-2002
			ES 2192535 T3	16-10-2003
			HU 0201988 A2	28-11-2002
			JP 2003505458 T	12-02-2003
			MX PA02000730 A	20-08-2002
			NO 20020307 A	21-03-2002
			PL 353446 A1	17-11-2003
			PT 1198453 T	29-08-2003
			SK 512002 A3	09-05-2002
			US 6838461 B1	04-01-2005
			ZA 200201486 A	21-05-2003
WO O2059092	A	01-08-2002	AT 269849 T	15-07-2004
			BR 0116816 A	27-01-2004
			CA 2435426 A1	01-08-2002
			CN 1487923 A	07-04-2004
			CZ 20032202 A3	14-01-2004
			DE 10102944 A1	25-07-2002
			DK 1353906 T3	11-10-2004
			EP 1353906 A1	22-10-2003
			ES 2223738 T3	01-03-2005
			HU 0401039 A2	30-08-2004
			JP 2004519466 T	02-07-2004
			MX PA03006534 A	22-09-2003
			NZ 527779 A	24-12-2004
			PL 364392 A1	13-12-2004
			PT 1353906 T	30-11-2004
			RU 2003124068 A	10-01-2005
			SK 10462003 A3	02-12-2003
			TR 200402142 T4	21-10-2004
			TW 588044 B	21-05-2004
			US 2004063723 A1	01-04-2004
			ZA 200306540 A	02-09-2004
WO O3045392	A	05-06-2003	AU 2002349012 A1	10-06-2003
			BR 0214347 A	26-10-2004
			CA 2468380 A1	05-06-2003
			CN 1589147 A	02-03-2005
			DE 10157673 A1	05-06-2003
			EP 1448201 A2	25-08-2004
			HU 0402388 A2	29-03-2005
			JP 2005511640 T	28-04-2005
			MX PA04004766 A	30-07-2004
			US 2005014766 A1	20-01-2005
WO 2004032932	A	22-04-2004	AU 2003283237 A1	04-05-2004
			BR 0314945 A	02-08-2005
			CA 2501082 A1	22-04-2004
			DE 10246357 A1	15-04-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/009647

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 2004032932 A	EP	1545531 A1	29-06-2005

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 C07D209/42 A61K31/496

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

 Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01/07435 A (MERCK PATENT GMBH; BOETTCHER, HENNING; GREINER, HARTMUT; HARTING, JUER) 1. Februar 2001 (2001-02-01) Seite 18, Zeilen 15,16 Seite 20, Zeilen 26-30 -----	1-13
A	WO 02/059092 A (MERCK PATENT GMBH; CRASSIER, HELENE; ECKERT, UWE; BOETTCHER, HENNING;) 1. August 2002 (2002-08-01) Seite 20, Zeile 23 - Seite 21, Zeile 2 -----	1-13
A	WO 03/045392 A (MERCK PATENT GMBH; VAN AMSTERDAM, CHRISTOPH; SEDMAN, EWEN; BARTOSZYK,) 5. Juni 2003 (2003-06-05) Seite 8, Zeile 9 Seite 9, Zeilen 18-22 Seite 31, Zeilen 5-10; Beispiel B ----- -/--	1-13



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. November 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/11/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rudolf, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2004/032932 A (MERCK PATENT GMBH; BARTOSZYK, GERD; VAN AMSTERDAM, CHRISTOPH) 22. April 2004 (2004-04-22) Seite 6, Zeile 35; Beispiel B -----	1-13
P,A	ADAMEC R ET AL: "Prophylactic and therapeutic effects of acute systemic injections of EMD 281014, a selective serotonin 2A receptor antagonist on anxiety induced by predator stress in rats" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, Bd. 504, Nr. 1-2, 3. November 2004 (2004-11-03), Seiten 79-96, XPO04613494 ISSN: 0014-2999 Absätze '02.2!, '02.8! -----	1-13

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/009647

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0107435	A	01-02-2001	AT 236877 T 15-04-2003
			AU 770411 B2 19-02-2004
			AU 6270400 A 13-02-2001
			BR 0012607 A 09-04-2002
			CA 2383779 A1 01-02-2001
			CN 1364157 A 14-08-2002
			CZ 20020068 A3 17-04-2002
			DE 19934433 A1 25-01-2001
			DK 1198453 T3 21-07-2003
			EP 1198453 A2 24-04-2002
			ES 2192535 T3 16-10-2003
			HU 0201988 A2 28-11-2002
			JP 2003505458 T 12-02-2003
			MX PA02000730 A 20-08-2002
			NO 20020307 A 21-03-2002
			PL 353446 A1 17-11-2003
			PT 1198453 T 29-08-2003
			SK 512002 A3 09-05-2002
			US 6838461 B1 04-01-2005
			ZA 200201486 A 21-05-2003
WO 02059092	A	01-08-2002	AT 269849 T 15-07-2004
			BR 0116816 A 27-01-2004
			CA 2435426 A1 01-08-2002
			CN 1487923 A 07-04-2004
			CZ 20032202 A3 14-01-2004
			DE 10102944 A1 25-07-2002
			DK 1353906 T3 11-10-2004
			EP 1353906 A1 22-10-2003
			ES 2223738 T3 01-03-2005
			HU 0401039 A2 30-08-2004
			JP 2004519466 T 02-07-2004
			MX PA03006534 A 22-09-2003
			NZ 527779 A 24-12-2004
			PL 364392 A1 13-12-2004
			PT 1353906 T 30-11-2004
			RU 2003124068 A 10-01-2005
			SK 10462003 A3 02-12-2003
			TR 200402142 T4 21-10-2004
			TW 588044 B 21-05-2004
			US 2004063723 A1 01-04-2004
			ZA 200306540 A 02-09-2004
WO 03045392	A	05-06-2003	AU 2002349012 A1 10-06-2003
			BR 0214347 A 26-10-2004
			CA 2468380 A1 05-06-2003
			CN 1589147 A 02-03-2005
			DE 10157673 A1 05-06-2003
			EP 1448201 A2 25-08-2004
			HU 0402388 A2 29-03-2005
			JP 2005511640 T 28-04-2005
			MX PA04004766 A 30-07-2004
			US 2005014766 A1 20-01-2005
WO 2004032932	A	22-04-2004	AU 2003283237 A1 04-05-2004
			BR 0314945 A 02-08-2005
			CA 2501082 A1 22-04-2004
			DE 10246357 A1 15-04-2004

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/009647

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004032932 A	EP	1545531 A1	29-06-2005