

(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**, (74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**; A61K 31/496 Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/009647

(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). **HELPFERT, 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 Darmstadt (DE).

(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.

(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 Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes 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-FLUOROPHENETHYL)-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 medicament.

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

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.

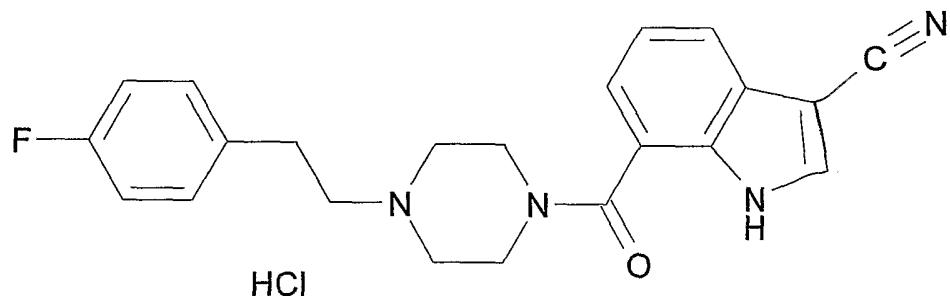
10

Hintergrund der Erfindung

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

15

20



25

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.

30

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.

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-

5 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.

10

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 15 vorliegt. Die gebildete Menge an Form B hängt dabei vom angewendeten Pressdruck ab.

Nun ist es ausgesprochen unvorteilhaft, in einer Arzneimittablette mehrere Kristallformen eines Wirkstoffs nebeneinander vorliegen zu haben, 20 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.

25

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.

30

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.

20 Wie bereits erwähnt, wird nach den aus dem Stand der Technik bekannten Herstellverfahren Form A erhalten. Form A ist durch Röntgendiffraktogramme 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 $\pm 0,1$ °2 θ 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 Röntgendiffraktionsdaten 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

10

Messbedingungen und Auswertung erfolgen wie bei Tabelle I beschrieben.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Form B durch Röntgendifferenzdaten gemäß Tabelle IIa gekennzeichnet. Die Daten gemäß Tabelle IIa enthalten 15 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

20

25

30

18	3,143	± 0,02	18
19	3,073	± 0,02	22
20	2,867	± 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.

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

Gegenstand ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Kristallform B von EMD281014 aus einer Lösung der freien Base von EMD281014

15

dadurch gekennzeichnet, daß durch diese Lösung HCl-Gas geleitet wird und der sich bildende Niederschlag abgetrennt wird.

In der Regel wird hierbei mit molaren Überschüssen 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).

20

Es wurde weiterhin gefunden, daß Form B auch durch Röhren 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 Gemisches 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.

Erfnungsgemäß 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 10 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 20 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 (Kontakzeit) von 310 ms und einer Maximalpreßkraft von 16 kN wird ein Gemisch von ca. 25% Form B und 75% 25 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.

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 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 erzielt werden.

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

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 EP 1 198 453 B1, WO 03/45392 und WO 04/32932 beschrieben.

Beispiele

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.
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 Vakuumtrockenschrank 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 Röntgenpulverdiffraktogramm).

10 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 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	
2219 ± 1,5	S	
20 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 eingeengt. 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.

Tabelle IV: Ramanbanden von EMD281014 Form A

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

25 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

30 250 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 5 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 10 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. 15 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.

20

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

30

Patentansprüche

1. Kristallform B von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, gekennzeichnet durch folgende 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, gekennzeichnet durch folgende charakteristische Gitterebenenabstände in Å: 13,083 ± 0,20, 8,706 ± 0,10, 6,688 ± 0,10, 6,499 ± 0,05, 5,669 ± 0,05, 5,292 ± 0,05, 4,786 ± 0,05, 4,322 ± 0,05, 4,040 ± 0,02, 3,881 ± 0,02, 3,595 ± 0,02, 3,514 ± 0,02, 3,435 ± 0,02, 3,337 ± 0,02, 3,289 ± 0,02, 3,239 ± 0,02, 3,200 ± 0,02, 3,143 ± 0,02, 3,073 ± 0,02, 2,867 ± 0,01.
3. (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, enthaltend die Kristallform B gemäß Anspruch 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.

7. Verfahren zur Herstellung der Kristallform B gemäß Anspruch 1 oder 5, 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

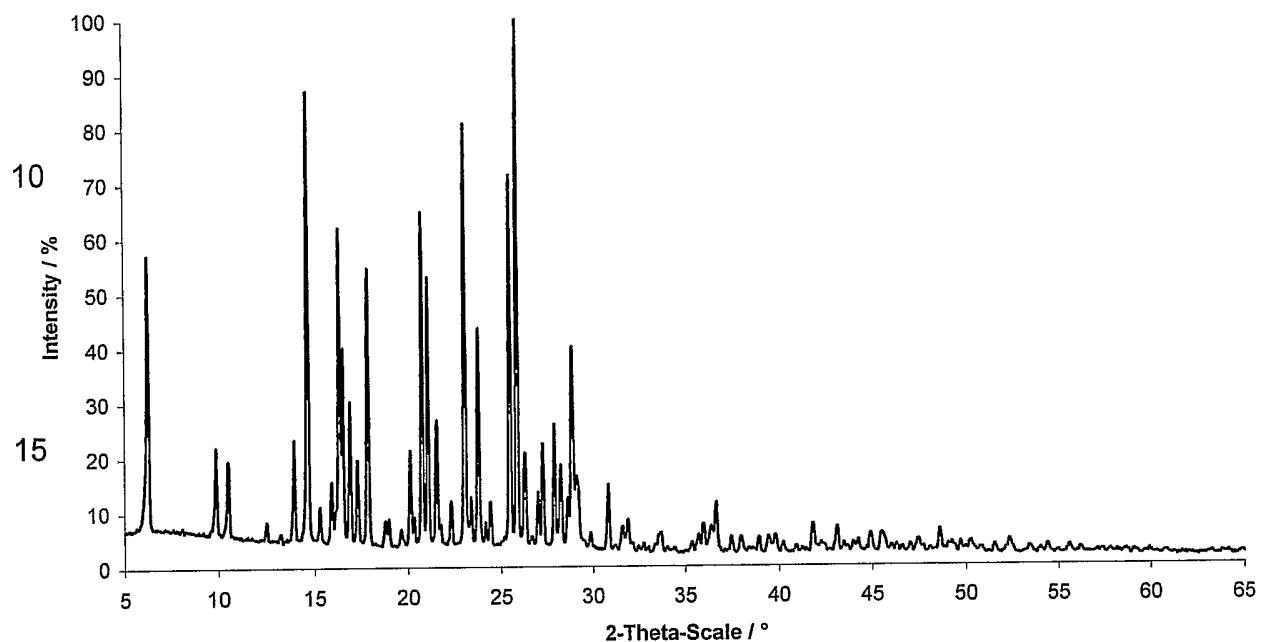
25

30

Abbildung 1

Röntgenpulverdiffraktogramm der Kristallform A von EMD281014

5



20

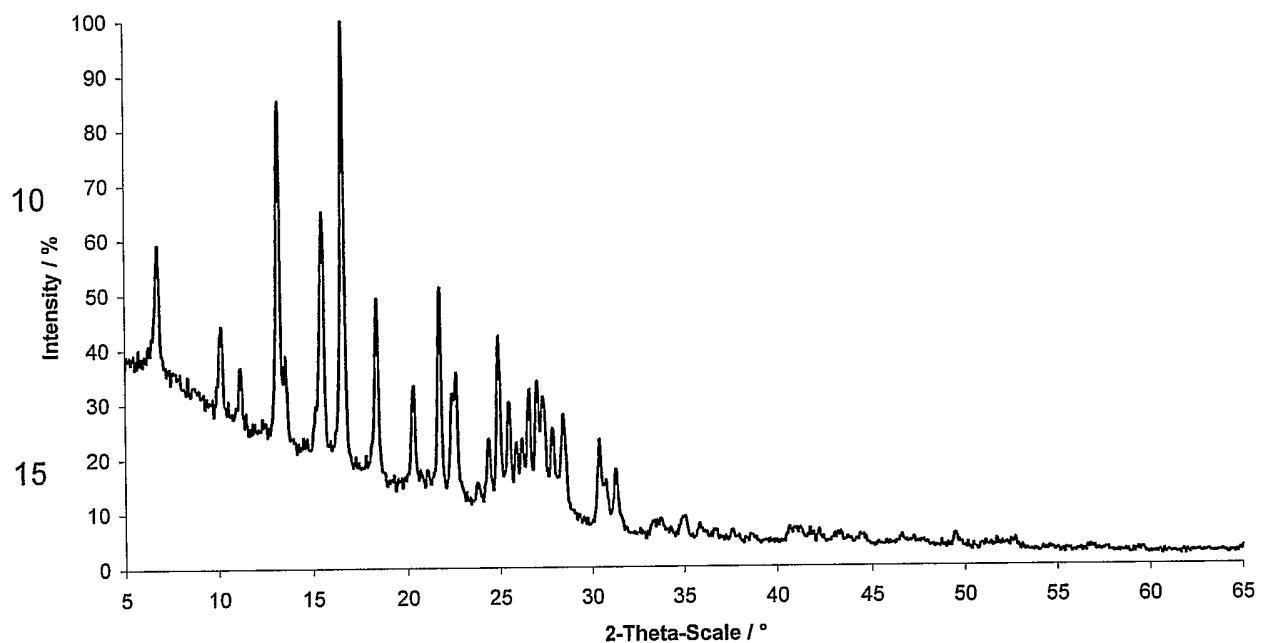
25

30

Abbildung 2

Röntgenpulverdiffraktogramm der Kristallform B von EMD281014

5



20

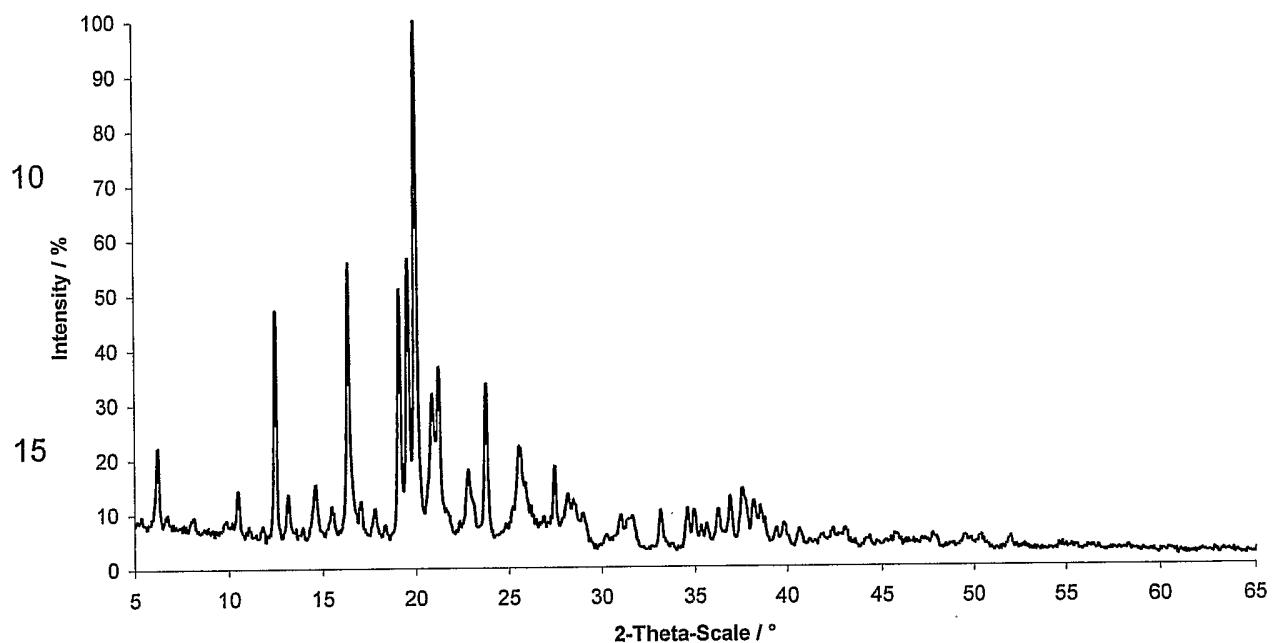
25

30

Abbildung 3

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

5



20

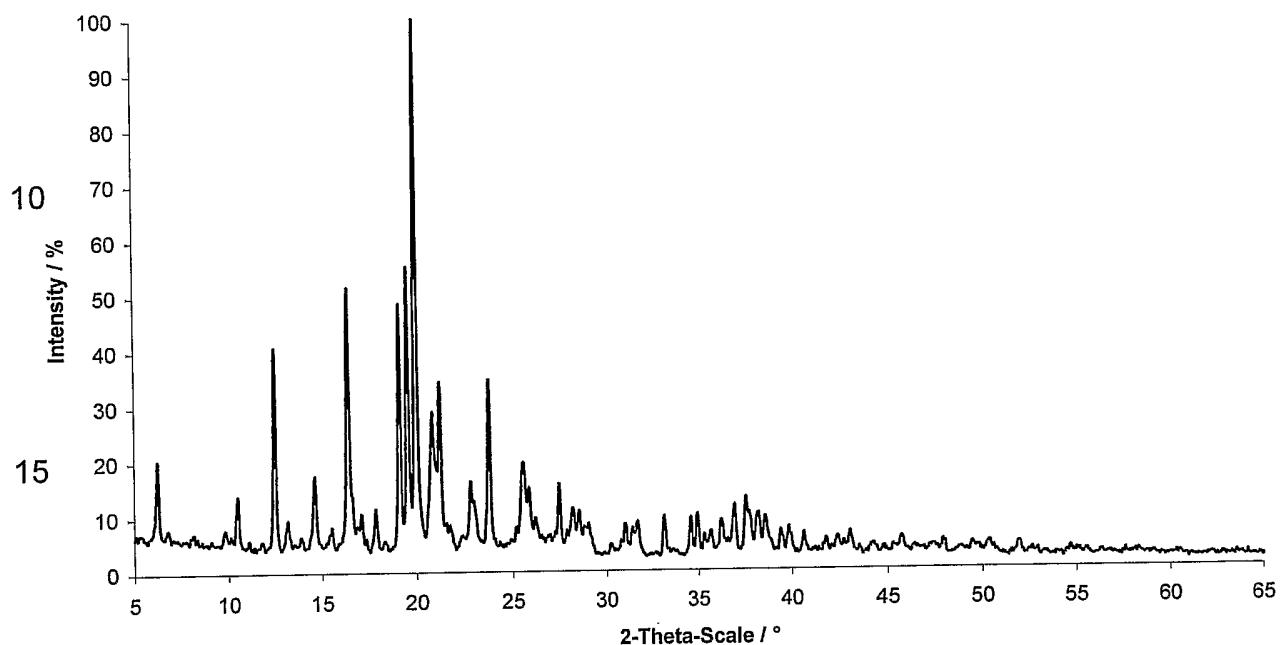
25

30

Abbildung 4

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

5



20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/009647A. 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 0107435	A 01-02-2001	AT 236877 T AU 770411 B2 AU 6270400 A BR 0012607 A CA 2383779 A1 CN 1364157 A CZ 20020068 A3 DE 19934433 A1 DK 1198453 T3 EP 1198453 A2 ES 2192535 T3 HU 0201988 A2 JP 2003505458 T MX PA02000730 A NO 20020307 A PL 353446 A1 PT 1198453 T SK 512002 A3 US 6838461 B1 ZA 200201486 A			15-04-2003 19-02-2004 13-02-2001 09-04-2002 01-02-2001 14-08-2002 17-04-2002 25-01-2001 21-07-2003 24-04-2002 16-10-2003 28-11-2002 12-02-2003 20-08-2002 21-03-2002 17-11-2003 29-08-2003 09-05-2002 04-01-2005 21-05-2003
WO 02059092	A 01-08-2002	AT 269849 T BR 0116816 A CA 2435426 A1 CN 1487923 A CZ 20032202 A3 DE 10102944 A1 DK 1353906 T3 EP 1353906 A1 ES 2223738 T3 HU 0401039 A2 JP 2004519466 T MX PA03006534 A NZ 527779 A PL 364392 A1 PT 1353906 T RU 2003124068 A SK 10462003 A3 TR 200402142 T4 TW 588044 B US 2004063723 A1 ZA 200306540 A		15-07-2004 27-01-2004 01-08-2002 07-04-2004 14-01-2004 25-07-2002 11-10-2004 22-10-2003 01-03-2005 30-08-2004 02-07-2004 22-09-2003 24-12-2004 13-12-2004 30-11-2004 10-01-2005 02-12-2003 21-10-2004 21-05-2004 01-04-2004 02-09-2004	
WO 03045392	A 05-06-2003	AU 2002349012 A1 BR 0214347 A CA 2468380 A1 CN 1589147 A DE 10157673 A1 EP 1448201 A2 HU 0402388 A2 JP 2005511640 T MX PA04004766 A US 2005014766 A1		10-06-2003 26-10-2004 05-06-2003 02-03-2005 05-06-2003 25-08-2004 29-03-2005 28-04-2005 30-07-2004 20-01-2005	
WO 2004032932	A 22-04-2004	AU 2003283237 A1 BR 0314945 A CA 2501082 A1 DE 10246357 A1		04-05-2004 02-08-2005 22-04-2004 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
WO 2004032932	A	EP 1545531 A1	29-06-2005

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/009647

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
C07D209/42 A61K31/496

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte 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 ANGESEHENDE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	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 erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher 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 Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

17. November 2005

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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/009647

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