



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007116037/04, 08.09.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.09.2005(30) Конвенционный приоритет:
28.09.2004 DE 102004047517.2

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2008

(45) Опубликовано: 10.03.2010 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 0107435 A, 01.02.2001. WO 02059092 A, 01.08.2002. WO 03045392 A, 05.06.2003. WO 2004032932 A, 22.04.2004. RU 2114111 C1, 27.06.1998.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 28.04.2007

(86) Заявка РСТ:
EP 2005/009647 (08.09.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/034774 (06.04.2006)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пov.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

БАТЕ Андреас (DE),
 ХЕЛЬФЕРТ Бернд (DE),
 КНИРИМЕ Ральф (DE),
 ЗАЛ Кристофф (DE),
 КАЙНЕР Рональд (DE)

(73) Патентообладатель(и):
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

R U 2 3 8 3 5 3 2 C 2

C 2
C 3
C 2
C 5
C 3
C 8
C 2

(54) НОВАЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА
 (3-ЦИАНО-1Н-ИНДОЛ-7-ИЛ)-[4-(4-ФТОРФЕНЭТИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]МЕТАНОНА
 ГИДРОХЛОРИДА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к кристаллической форме В (3-циано-1Н-индол-7-ил)-[4-(4-фторфенэтил)пиперазин-1-ил]метанона гидрохлорида, а также к способу его получения путем пропускания газа HCl через раствор (3-циано-1Н-индол-7-ил)-[4-(4-фторфенэтил)пиперазин-1-ил]метанона, отделения образующегося осадка от

реакционной смеси и сушки. Технический результат - получена новая кристаллическая форма

(3-циано-1Н-индол-7-ил)-[4-(4-фторфенэтил)пиперазин-1-ил]метанона гидрохлорида, который может найти применение в медицине в качестве лекарственного средства, оказывающего антагонистическое действие на receptor 5-HT₂ A. 3 н. и 1 з.п. ф-лы, 4 ил., 6 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2007116037/04, 08.09.2005

(24) Effective date for property rights:
08.09.2005(30) Priority:
28.09.2004 DE 102004047517.2

(43) Application published: 10.11.2008

(45) Date of publication: 10.03.2010 Bull. 7

(85) Commencement of national phase: 28.04.2007

(86) PCT application:
EP 2005/009647 (08.09.2005)(87) PCT publication:
WO 2006/034774 (06.04.2006)

Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg.
№ 11

(72) Inventor(s):

BATE Andreas (DE),
KhEL'FERT Bernd (DE),
KNIRIME Ral'f (DE),
ZAL Kristof (DE),
KAJNER Ronal'd (DE)

(73) Proprietor(s):

MERK PATENT GMBKh (DE)

C2

C2

C2

C2

RU

R U 2 3 8 3 5 3 2 C 2

(54) NOVEL CRYSTALLINE FORM OF (3-CYANO-1N-INDOL-7-YL)-[4-(4-FLUOROPHENETHYL)PIPERAZIN-1-YL]METHANONE HYDROCHLORIDE

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to crystalline form of B (3-cyano-1N-indol-7-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl] methanone hydrochloride, as well as to synthesis method thereof by passing HCl gas through a solution of (3-cyano-1N-indol-7-yl)-[4-(4-

fluorophenethyl)piperazin-1-yl]

methanone, separating the formed residue from the reaction mixture and drying.

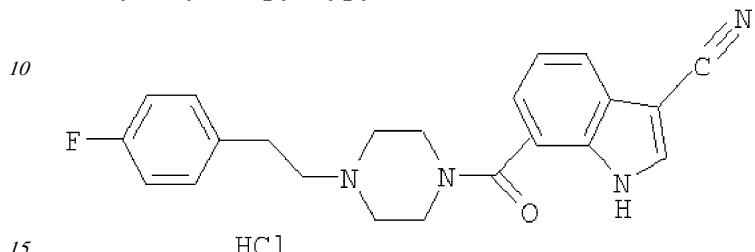
EFFECT: end product can be used in medicine as a medicinal agent which has antagonistic effect on 5-HT_{2A} receptor.

4 cl, 4 dwg, 4 tbl, 4 ex

Настоящее изобретение относится к ранее неизвестной кристаллической форме В (3-циано-1Н-индол-7-ил)-[4-(4-фторфенэтил)пиперазин-1-ил]метанона, гидрохлорида (указанного ниже как EMD281014), к способу его получения и к его применению для получения лекарственного средства.

5 Предпосылки создания изобретения

Соединение EMD281014 известно из Европейского Патента EP 1198453 B1 и имеет следующую структуру:



EMD281014 проявляет, из числа других, воздействия на центральную нервную систему, являясь при этом хорошо переносимым, а также имеет ценные фармакологические свойства. Таким образом, это вещество имеет сильную 20 аффинность к 5-HT_{2A} рецепторам, при этом проявляя 5-HT_{2A} рецептор-анtagонистические свойства.

Большое количество медицинских применений EMD281014, например, таких как лечение шизофрении и расстройств сна, описано в EP 1198453 B1. Дополнительные медицинские применения являются предметом WO 03/45392 и WO 04/32932.

25 Способы получения EMD281014 раскрыты в Европейских Патентах 1198453 B1 и 1353906 B1.

В качестве конечной стадии процесса в каждом случае гидрохлорид осаждают из раствора свободного основания путем добавления водного раствора HCl и отделяют 30 от реакционной смеси.

Указанная известная процедура всегда приводит к получению кристаллической формы А, которая характеризуется параметрами кристаллической решетки, показанными в таблице 1, определяемыми с помощью дифракции рентгеновских лучей на порошке.

35 Неожиданно изобретатели настоящей патентной заявки обнаружили, что вторая кристаллическая форма В образуется при прессовании соединения EMD281014 с получением таблеток в условиях механического давления и присутствует в значительных количествах наряду с формой А в полученных таблетках. Количество 40 образовавшейся формы В зависит от используемого давления прессования.

Для таблетки лекарственного средства считается чрезвычайно неблагоприятным содержать множество кристаллических форм активного ингредиента наряду одна с другой, если эти кристаллические формы имеют различные биодоступности, например, если они растворяются с разными скоростями в физиологических условиях.

45 Даже легкие изменения в условиях производства подвергали бы сомнению воспроизводимость биодоступности.

Таким образом, цель настоящего изобретения заключается в обеспечении EMD281014 в форме, которая не меняет своих свойств в условиях 50 таблетирования и поэтому является подходящей для производства таблеток определенного и постоянного качества.

Описание изобретения

Неожиданно было обнаружено, что EMD281014 как твердое вещество может

существовать в различных кристаллических модификациях. Более того, было найдено, что процесс кристаллизации и, таким образом, предпочтительное образование одной из двух форм А или В может контролироваться путем подходящего выбора параметров процесса. Также существует возможность превратить форму А в форму В и форму В в форму А без необходимости переведения EMD281014 в раствор для этой цели.

Форму В следует рассматривать как стабильную в условиях производства таблеток. Невозможно однозначно идентифицировать фракции формы А или других 10 полиморфных форм EMD281014 в рентгенограммах образцов таблеток, полученных из формы В.

Обе кристаллические формы содержат только EMD281014, т.е. не содержат ни воды, ни других молекул растворителя.

Как уже было указано выше, форму А получают способами, известными из 15 предыдущего уровня техники. Форма А характеризуется данными рентгеноструктурного анализа, как показано в таблице 1.

Положения отражения EMD281014 формы А				Таблица 1
№	d [Å]	Интервал погрешности 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	
11	4,167	±0,02	50	
12	4,078	±0,02	23	
13	3,812	±0,02	79	
14	3,691	±0,02	41	
15	3,434	±0,02	71	
16	3,383	±0,02	100	
17	3,330	±0,02	17	
18	3,207	±0,02	19	
19	3,134	±0,02	23	
20	3,027	±0,02	38	

Условия измерения: режим передачи, мощность генератора 40 кВ/30 мА, Cu-К α 1 излучение ($\lambda=1,54056$ Å), позиционно-чувствительный детектор (3,3 кВ), диапазон измерений: 3-65°2θ, размер шага: 0,05°2θ, время/шаг: 1,4 с.

Оценка: рентгенограммы были скомпенсированы с поправкой на фон по всему 45 диапазону записи 3-65°2θ, и интенсивности отражения определяли для 20 наиболее сильных отраженных сигналов в каждом случае. Допустимое отклонение положения наклона составляет ±0,1°2θ для используемого Cu-К α 1 излучения.

Для того чтобы получить форму В с высоким выходом и в основном в чистой 50 форме, следуют указанной ниже процедуре.

Сначала свободное основание EMD281014 получают способом, известным *per se*, и далее сушат термически для того, чтобы удалить оставшиеся растворители.

Вместо того чтобы потом осадить гидрохлорид путем добавления водного HCl

раствора, газообразный HCl пропускают через раствор свободного основания. Это также приводит к получению осадка, который, однако, неожиданно состоит не из формы А, а из формы В.

5 Термин "форма В, в основном чистая" или "в основном состоящее из формы В" в этом описании означает, что форма В включает меньше чем 5%, предпочтительно меньше чем 2% и особенно предпочтительно меньше чем 1% формы А.

Форма В характеризуется данными рентгеноструктурного анализа, как показано в таблице 2.

10

Таблица 2

Положения отражения EMD281014 формы В

№	d [Å]	Интервал погрешности 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

Условия измерения и оценку выполняли, как описано для таблицы 1.

25

В предпочтительном воплощении форма В характеризуется с помощью рентгеновских данных, как показано в таблице 2а. Данные, показанные в таблице 2а, содержат отражения из таблицы 2 и, кроме того, 10 дополнительных отражений более низкой интенсивности.

30

Таблица 2а

Положения отражения EMD281014 формы В

№	d [Å]	Интервал погрешности 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	±0,02	18
19	3,073	±0,02	22
20	2,867	±0,01	19

Условия измерения и оценку выполняли, как описано для таблицы 1.

Настоящее изобретение соответственно относится к полиморфной кристаллической форме В соединения EMD281014, которая характеризуется характеристическими расстояниями между плоскостями решетки, показанными в таблице 2.

В частности, настоящее изобретение относится к полиморфной кристаллической форме В соединения EMD281014, которая характеризуется характеристическими расстояниями между плоскостями решетки, показанными в таблице 2а.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы В соединения EMD281014 из раствора свободного основания EMD281014, который характеризуется тем, что газ HCl пропускают через этот раствор и осадок, который образуется, отделяют.

В основном при этом используют молярный избыток растворителя к растворенному веществу от 50:1 до 200:1, но предпочтительно от 100:1 до 150:1. Предпочтительным растворителем является тетрагидрофуран (THF).

Кроме того, было найдено, что форма В также может быть получена путем перемешивания суспензии кристаллов формы А в трет-бутил-метиловом эфире (МТВЕ).

Поэтому настоящее изобретение также относится к соответствующему способу получения.

Если этот способ выполняют при комнатной температуре в течение 14 дней, приблизительно 30% формы В получают в добавок к форме А, где соотношение В к А оценивают путем сравнения образца дифракции рентгеновских лучей на порошке смеси с образцами дифракции чистых веществ. Выбор более короткого или более продолжительного времени реакции позволяет осуществить получение смесей В и А в любых желаемых композициях. Поэтому настоящее изобретение относится к EMD281014, содержащему форму В.

Смеси, которые являются предпочтительными в соответствии с настоящим изобретением, включают в каждом случае более чем 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% формы В. Кроме того, данное изобретение относится к EMD281014, которое в основном состоит из формы В.

Также можно получить форму А путем перемешивания суспензии кристаллов формы В. В этом случае используют полярные растворители, такие как, например, ацетон, вода или смеси этих двух растворителей. В этом описании предпочтительная смесь представляет собой смесь ацетон/вода в соотношении 55:45% по массе. Если воду используют как единственный растворитель, процесс предпочтительно проводят при кислом pH (в частности pH 1). Поэтому настоящее изобретение также относится к соответствующему способу получения.

Как указано выше, форма В образуется из формы А под действием давления. Поэтому настоящее изобретение, кроме того, также относится к способу получения кристаллической формы В EMD281014, который характеризуется тем, что механическое давление прилагают к кристаллам формы А.

В этом описании давления предпочтительно представляют собой те, которые обычно преобладают в процессе производства таблеток, если усилия плунжера от приблизительно 2 до 16 кН, в частности от 6 до 16 кН, используют как максимальные усилия прессования. Согласно наблюдениям содержание формы В повышается с увеличением давления. При таблетировании в кулачковом прессе с продолжительностью (время контактирования) 310 мс и максимальными усилиями прессования 16 кН получают смесь приблизительно 25% формы В и 75% формы А. При таблетировании в кулачковом прессе с временем контактирования 250 мс и

максимальными усилиями прессования 6 кН часть формы В составляет приблизительно 20%.

Более того, был найден очень простой способ получения формы А из формы В. Для этого форму В необходимо просто сохранять при повышенных температурах от 5 приблизительно 75 до приблизительно 225°C, предпочтительно от 90 до 160°C и особенно предпочтительно от 110 до 140°C. В зависимости от температуры и продолжительности сохранения могут быть достигнуты разные степени превращения. В зависимости от целевой степени превращения продолжительность сохранения при 10 данной температуре может составлять от нескольких минут до нескольких дней. Для 15 того чтобы достигнуть высоких степеней превращения, форму А предпочтительно сохраняют в течение от нескольких часов до дней. Приемлемое время сохранения составляет, например, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36 или 48 часов. При 105°C может быть достигнуто полное превращение формы В в форму А, например, путем хранения в течение 24 часов.

Настоящее изобретение также относится к соответствующему способу получения формы А из формы В.

Наконец, настоящее изобретение относится к применению формы В в качестве 20 лекарственного средства или для получения фармацевтических композиций и лекарственных средств, а также к этим композициям и лекарственным средствам как таковым.

Указанное применение происходит аналогично известной форме А, как описано в ЕР 1198453 B1, WO 03/45392 и WO 04/32932.

25 Примеры

1. Получение формы В соединения EMD281014 из раствора свободного основания 50 г основания

(3-циано-1Н-индол-7-ил)-[4-(4-фторфенэтил)пиперазин-1-ил]метанона, на котором 30 основано EMD281014, растворяют в 1400 мл THF в 2-литровой круглодонной колбе. Затем смесь охлаждают до 5°C. Далее 20 г HCl газообразного (в соответствии с молярным избытком 4,1 в пересчете на используемое основание) пропускают в течение 4 минут при охлаждении с помощью бани лед/этанол. Образуется белый осадок. После завершения реакции смесь перемешивают при температуре от 25 до 35 27°C в течение дополнительных 60 минут. Потом осадок отфильтровывают при этой температуре через воронку Бюхнера и сушат в течение 18 часов при 23°C в вакуумном сушильном шкафу с получением 53,3 г белых твердых кристаллов (выход 97% от теоретического), что соответствует кристаллической форме В (определение с 40 помощью дифракции рентгеновских лучей на порошке).

Кристаллы, полученные этим способом, имеют характеристические расстояния между плоскостями решетки, как показано в таблице 2 и/или 2а. Для дополнительной характеристики записывают рамановский спектр, который показывает типичные полосы, представленные в таблице 3.

45

Таблица 3

Рамановские полосы EMD281014 формы В

Волновое число [см ⁻¹]	Интенсивность
3075±1,5	М
3066±1,5	М
3057±1,5	М
2994±1,5	М
2961±1,5	М
2927±1,5	М

5	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
	1342±1,5	M
	1333±1,5	M
10	1298±1,5	M
	1250±1,5	M
	1160±1,5	M
	858±1,5	M
	826±1,5	M
	689±1,5	M
15	637±1,5	M
	627±1,5	M
	503±1,5	M

Условия измерения: FT рамановская спектроскопия, Bruker RFS 100, 1064 нм

20 возбуждение, 750 мВт, 1 см⁻¹ спектральное разрешение, 250 сканирований.

Оценка: полученный рамановский спектр вектор-стандартизируют в спектральном интервале 3600-250 см⁻¹. Полосы классифицируют на основе их интенсивности следующим образом, S = сильная, M = средняя и W = слабая:

25 S I>0,075

M 0,01<I<0,075

W I<0,01

2. Сравнительный пример. Получение формы А EMD281014 из раствора свободного основания, как описано в EP 1353906 B1

30 2,1 г свободного основания EMD281014 нагревают в 50 мл ацетона и добавляют воду до образования прозрачного раствора. Далее примешивают смесь 0,6 мл соляной кислоты (мас.=37%) и 1,2 мл ацетона. Потом смесь выпаривают до половины объема в роторном испарителе. Осажденный гидрохлорид отфильтровывают с вакуумным насосом, промывают ацетоном и диэтиловым эфиром и сушат, что приводит к 35 получению 1,6 г

7-{4-[2-(4-фторфенил)этил]пиперазин-1-карбонил}-1Н-индол-3-карбонитрила, гидрохлорида (69% от теоретического), температурный интервал разложения 314-319°C.

40 Кристаллы, полученные этим способом, имеют характеристические расстояния между плоскостями решетки, как показано в таблице 2 и/или 2а. Для дополнительной характеристики записывают рамановский спектр, который показывает типичные полосы, представленные в таблице 4.

45	Таблица 4	
Рамановские полосы EMD281014 формы А		
	Волновое число [см ⁻¹]	Интенсивность
50	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

5	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
10	1246±1,5	M
	1157±1,5	M
	859±1,5	M
	831±1,5	M
	824±1,5	M
15	691±1,5	M
	638±1,5	M
	625±1,5	W
	505±1,5	W
	499±1,5	W

20 Условия измерения и оценку выполняли, как описано в таблице 3.

3. Получение формы В EMD281014 из формы А путем перемешивания супензии А в МТВЕ

25 250 мг EMD281014 формы А диспергируют в 5 мл МТВЕ (трет-бутил-метиловый эфир) и перемешивают в течение 14 дней при комнатной температуре в герметично закрытом сосуде из коричневого стекла. Осадок отфильтровывают через круглый бумажный фильтр и сушат в условиях комнатной атмосферы. Результат исследования дифракции рентгеновских лучей: присутствует смесь EMD281014 формы А и формы В. Часть формы В оценивают как приблизительно 30% по массе в сравнении с моделями дифракции рентгеновских лучей на порошке чистых форм.

30 4. Получение формы В из формы А путем применения давления

На ЕКО кулачковом прессе от Korsch (Berlin, Germany), год выпуска 2002, таблетки производят со скоростью 50 единиц в минуту, используя 7 мм круглый плоский пресс-шток с фаской.

35 Таблетки содержат 50 мг EMD281014 в кристаллической форме А, 93,2 мг моногидрата лактозы, 4,5 мг кроскармеллозы и 2,3 мг стеарата магния. Эти ингредиенты смешивают в сухом виде и непосредственно прессуют.

40 Часть формы В оценивают путем сравнения рентгенограмм смесей (фиг.3 и 4) с рентгенограммами чистых форм (фиг.1 и 2).

Получают следующие результаты.

Пример	4a	4b
Средняя максимальная сила верхнего затвора [кН]	16	6
Площадь под кривой усилия прессования [кН мс]	2780	800
Время контактирования [мс]	310	270
Часть формы В	25	20

50 Формула изобретения

1. Кристаллическая форма В
(3-циано-1Н-индол-7-ил)-[4-(4-фторфенэтил)пиперазин-1-ил]метанона гидрохлорида, характеризующаяся следующими характеристическими расстояниями между

плоскостями решетки в \AA : $13,083 \pm 0,20$, $6,688 \pm 0,10$, $5,669 \pm 0,05$, $5,292 \pm 0,05$, $4,786 \pm 0,05$, $4,040 \pm 0,02$, $3,881 \pm 0,02$, $3,514 \pm 0,02$, $3,239 \pm 0,02$, $3,200 \pm 0,02$.

2. Кристаллическая форма В

5 (3-циано-1Н-индол-7-ил)-[4-(4-фторфенэтил)пиперазин-1-ил]метанона гидрохлорида, по п.1, характеризующаяся следующими характеристическими расстояниями между плоскостями решетки в \AA : $13,083 \pm 0,20$, $8,706 \pm 0,10$, $6,688 \pm 0,10$, $6,499 \pm 0,05$, $5,669 \pm 0,05$, $5,292 \pm 0,05$, $4,786 \pm 0,05$, $4,322 \pm 0,05$, $4,040 \pm 0,02$, $3,881 \pm 0,02$, $3,595 \pm 0,02$, $3,514 \pm 0,02$, $3,435 \pm 0,02$, $3,337 \pm 0,02$, $3,289 \pm 0,02$, $3,239 \pm 0,02$, $3,200 \pm 0,02$, $3,143 \pm 0,02$, $3,073 \pm 0,02$,

10 $2,867 \pm 0,01$.

3. Способ получения кристаллической формы В по п.1 или 2, отличающийся тем, что газ HCl пропускают через раствор

15 (3-циано-1Н-индол-7-ил)-[4-(4-фторфенэтил)пиперазин-1-ил]метанона, и образующийся осадок отделяют от реакционной смеси и сушат.

4. Кристаллическая форма по п.1 и 2, в качестве лекарственного средства, оказывающего антагонистическое действие на receptor 5-HT_{2A} .

20

25

30

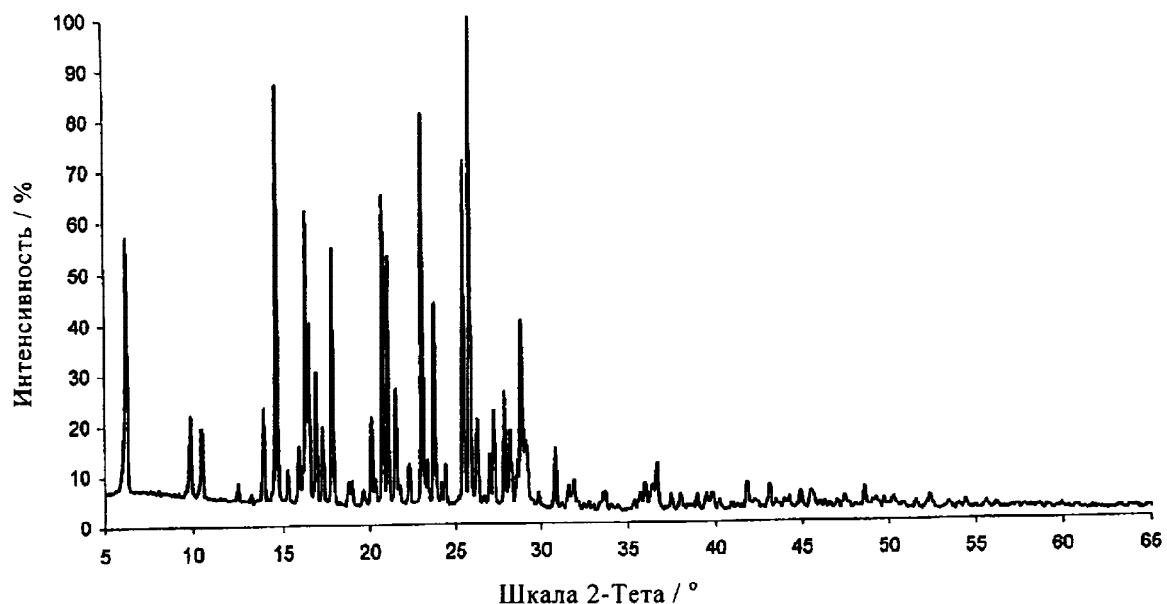
35

40

45

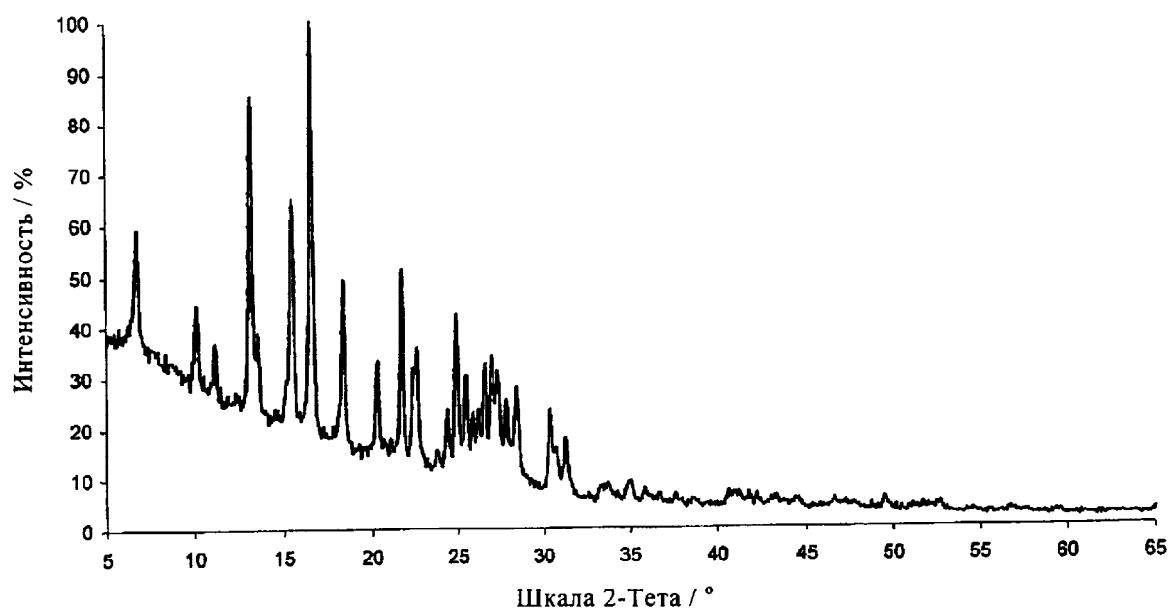
50

Порошковая рентгенограмма кристаллической формы А EMD281014



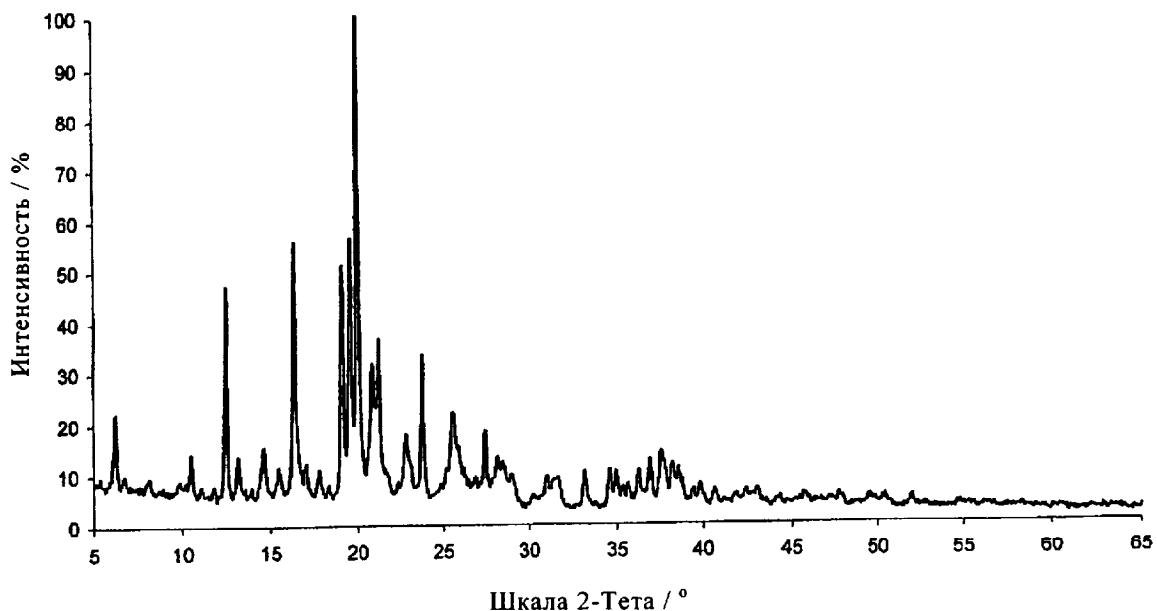
ФИГ. 1

Порошковая рентгенограмма кристаллической формы В EMD281014



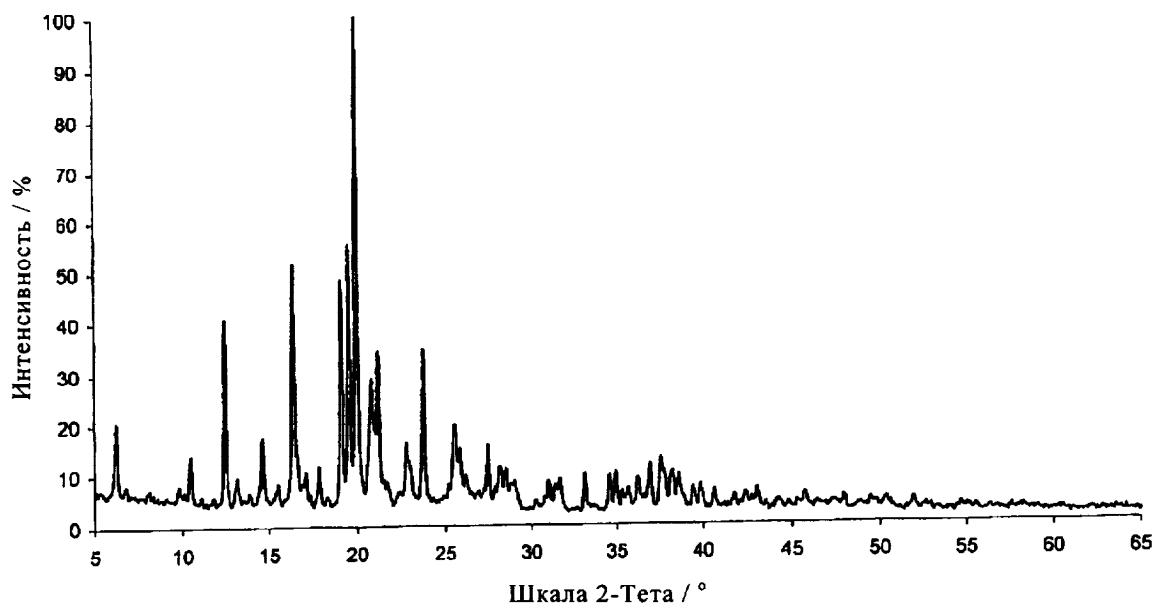
ФИГ. 2

Порошковая рентгенограмма смеси кристаллических форм А и В,
как получено в Примере 4а



ФИГ. 3

Порошковая рентгенограмма смеси кристаллических форм А и В,
как получено в Примере 4b



ФИГ. 4