

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.06.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.06.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/01113647**
(33) Země priority: **EP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 4/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/006153**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/102794**

(21) Číslo dokumentu:

2004-26

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 D 405/14
A 61 K 31/496
A 61 K 31/404
A 61 K 31/343
A 61 P 25/00

(71) Přihlašovatel:
MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE

(72) Původce:
Bathe Andreas, Darmstadt, DE
Helfert Bernd, Ober-Ramstadt, DE
Neuenfeld Steffen, Messel, DE
Kniel Heike, Heppenheim, DE
Bartels Matthias, Darmstadt, DE
Rudolph Susanne, Dieburg, DE
Böttcher Henning, Darmstadt, DE

(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:
Polymorfní formy 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu

(57) Anotace:
Nové krystalické modifikace 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu, krystalické modifikace 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu a amorfní 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid, vhodné zvláště pro přípravu pevné formy léčiv pro ošetřování nebo prevenci poruch a stavů, jako jsou depresivní poruchy, úzkostlivost, bipolární poruchy, manie, demence, ba substanci závislé poruchy, sexuální dysfunkce, poruchy přijímání potravy, obezita, fibromyalgie, poruchy spánku, psychiatrické poruchy, infarkt mozku, tense, vedlejší účinky při léčení hypertenze, mozkové poruchy, chronická bolest, akromegalie, hypogonadismus, sekundární amenorhea, předmenstruační syndrom a nežádoucí puerperální laktace.

CZ 2004 - 26 A3

01-2452-03-Ma

Polymorfní formy 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu

Oblast techniky

Vynález se týká nových sloučenin, způsobu jejich přípravy a jejich použití k léčení medikamenty ošetřovatelných nemocí.

Dosavadní stav techniky

Jsou známy 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin, jeho fyziologicky přijatelné soli (americký patentový spis číslo US 5 532241, sloupec 7 řádek 30 až 58), způsob jejich přípravy (americký patentový spis číslo US 5 532241, příklad 4) a jejich použití k léčení některých nemocí (americký patentový spis číslo US 5 532241 a světový patentový spis číslo WO 00/72832).

Americký patentový spis číslo US 5 532241, příklad 4, popisuje přípravu hydrochloridu 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinu reakcí 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karboxybenzofuran-5-yl)piperazinu naředěného s 2-chlor-1-methylpyridiummethansulfonátem v N-methylpyrrolidinu a pak se vysušeným amoniakem. Výsledkem obvyklého zpracování je volná zásada 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karboxybenzofuran-5-yl)piperazin. Rozpustí se 700 mg této zásady ve 30 ml 2-propanolu za ohřevu a zpracuje se 0,1n roztokem 2-propanolu v kyselině chlorovodíkové (Merck-Art. No. 1.00326) až do konce vysrážení hydrochloridu. Sraženina se odfiltruje, promyje se diethyletherem a vysuší se při teplotě místnosti, čímž se získá 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid o teplotě tání 269 až 272 °C. V dokumentu není nikde zřetelný pokyn o nějaké

alternativní cestě nebo modifikaci postupu, která by poskytovala nové krystalové modifikace 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu nebo nové solváty nebo hydráty 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu v odlišných krystalových modifikacích.

Původní 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid s teplotou tání 269 až 272 °C je směsí amorfního 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu, krystalického 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu a volné zásady 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinu.

O některé krystalické, tedy morfologické formy farmaceutických sloučenin může být zájem pracovníků zabývajících se vývojem vhodných dávkovacích forem, jelikož pokud není morfologická forma udržována konstantní během klinických nebo stabilitních studií, nemusí být přesné použité nebo měřené dávkování porovnatelné mezi jednotlivými šaržemi. Jakmile je farmaceutický prostředek vyráběn k použití, je důležité rozpoznat morfologickou formu dodávanou v každé dávkovací formě k zajištění, že výrobní proces používá stejných forem, a že stejné množství drogy je obsaženo v každé dávce. Je proto rozhodující zajistit, aby v případě farmaceutického prostředku byla obsažena jak každá jednotlivá dávkovací forma tak několik známých kombinací morfologických forem. Kromě toho mohou určité morfologické formy vykazovat zvýšenou termodynamickou stabilitu a mohou být vhodnější než jiné morfologické formy pro začlenění do farmaceutických formulací.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)bu-

tyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu ve své krystalické modifikaci.

Vynález je založen na tom, že byl vyvinut způsob přípravy čistých krystalů 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu. Kromě toho se s překvapením zjistilo, že 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazindihydrochlorid vykazuje šest (pět + dihydrochlorid XIII) nových forem 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu, tři nové formy hydrátů 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu, šest nových forem solvátů 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)-piperazinhydrochloridu a čistý amorfní 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)-piperazinhydrochlorid podle způsobu jejich přípravy. Tyto formy se zde označují římskými číslicemi I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV a XVI. Výraz "forma" se zde používá jako synonymum výrazu "modifikace" nebo "krystalická modifikace".

Vynález se týká solvátů 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)-piperazinhydrochloridu v krystalických modifikacích a jejich použití k léčení a prevenci poruch a stavů, jako jsou depresivní poruchy, úzkostlivost, bipolární poruchy, manie, demence, na substanci závislé poruchy, sexuální dysfunkce, poruchy přijímání potravy, obezita, fibromyalgie, poruchy spánku, psychiatrické poruchy, infarkt mozku, tense, vedlejší účinky při léčení hypertense, mozkové poruchy, chronická bolest, akromegalie, hypogonadismus, sekundární amenorhea, předmenstruační syndrom a nežádoucí puerperální laktace.

Vynález se dále týká hydrátů 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlori-

du v krystalické modifikaci a jejich použití k léčení a prevenci poruch a stavů, jako jsou depresivní poruchy, úzkostlivost, bipolární poruchy, manie, demence, na substanci závislé poruchy, sexuální dysfunkce, poruchy přijímání potravy, obezita, fibromyalgie, poruchy spánku, psychiatrické poruchy, infarkt mozku, tense, vedlejší účinky při léčení hypertense, mozkové poruchy, chronická bolest, akromegalie, hypogonadismus, sekundární amenorhea, předmenstruační syndrom a nežádoucí puerperální laktace.

Vynález se dále týká anhydrátů 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu v krystalické modifikaci a jejich použití k léčení a prevenci poruch a stavů, jako jsou depresivní poruchy, úzkostlivost, bipolární poruchy, manie, demence, na substanci závislé poruchy, sexuální dysfunkce, poruchy přijímání potravy, obezita, fibromyalgie, poruchy spánku, psychiatrické poruchy, infarkt mozku, tense, vedlejší účinky při léčení hypertense, mozkové poruchy, chronická bolest, akromegalie, hypogonadismus, sekundární amenorhea, předmenstruační syndrom a nežádoucí puerperální laktace.

Vynález se dále týká 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazindihydrochloridu v krystalické modifikaci a jeho použití k léčení a prevenci poruch a stavů, jako jsou depresivní poruchy, úzkostlivost, bipolární poruchy, manie, demence, na substanci závislé poruchy, sexuální dysfunkce, poruchy přijímání potravy, obezita, fibromyalgie, poruchy spánku, psychiatrické poruchy, infarkt mozku, tense, vedlejší účinky při léčení hypertense, mozkové poruchy, chronická bolest, akromegalie, hypogonadismus, sekundární amenorhea, předmenstruační syndrom a nežádoucí puerperální laktace.

Vynález se dále týká čistého amorfního 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu.

ridu a jeho použití k léčení a prevenci poruch a stavů, jako jsou depresivní poruchy, úzkostlivost, bipolární poruchy, manie, demence, na substanci závislé poruchy, sexuální dysfunkce, poruchy přijímání potravy, obezita, fibromyalgie, poruchy spánku, psychiatrické poruchy, infarkt mozku, tense, vedlejší účinky při léčení hypertenze, mozkové poruchy, chronická bolest, akromegalie, hypogonadismus, sekundární amenorhea, předmenstruační syndrom a nežádoucí puerperální laktace.

Vynález blíže objasňuje následující podrobný popis s přípojenými obrázky.

Seznam obrázků na výkresech

Na obr.1 je IR absorpční spektrum formy I
Na obr.2 je IR absorpční spektrum formy II
Na obr.3 je IR absorpční spektrum formy XV
Na obr.4 je IR absorpční spektrum formy XI
Na obr.5 je IR absorpční spektrum formy XIV
Na obr.6 je IR absorpční spektrum formy V
Na obr.7 je IR absorpční spektrum formy VI
Na obr.8 je IR absorpční spektrum formy VIII
Na obr.9 je IR absorpční spektrum formy IV
Na obr.10 je IR absorpční spektrum formy III
Na obr.11 je IR absorpční spektrum formy VII
Na obr. 1 až 11 je na ose x vždy číslo vlnové délky (cm^{-1}) a na ose y jsou jednotky absorbance.

Na obr.12 je rentgenový difraktogram formy I
Na obr.13 je rentgenový difraktogram formy II
Na obr.14 je rentgenový difraktogram formy XV
Na obr.15 je rentgenový difraktogram formy X
Na obr.16 je rentgenový difraktogram formy XI
Na obr.17 je rentgenový difraktogram formy XIV
Na obr.18 je rentgenový difraktogram formy V

Na obr.19 je rentgenový difraktogram formy VI
Na obr.20 je rentgenový difraktogram formy VIII
Na obr.21 je rentgenový difraktogram formy IV
Na obr.22 je rentgenový difraktogram formy III
Na obr.23 je rentgenový difraktogram formy VII
Na obr.24 je rentgenový difraktogram formy IX
Na obr.25 je rentgenový difraktogram formy XIII
Na obr.26 je rentgenový difraktogram formy XVI
Na obr. 12 až 26 je na ose x 2-theta stupnice
a na ose y L_p (počet).

Na obr.27 je diagram energie/teplota forem III,IV, a VII
Na ose x je teplota, na ose y energie.
Na obr.28 je diagram tepelné analýzy formy I
Na obr.29 je diagram tepelné analýzy formy II
Na obr.30 je diagram tepelné analýzy formy III
Na obr.31 je diagram tepelné analýzy formy IV
Na obr.32 je diagram tepelné analýzy formy V
Na obr.33 je diagram tepelné analýzy formy VI
Na obr.34 je diagram tepelné analýzy formy VII
Na obr.35 je diagram tepelné analýzy formy VIII
Na obr.36 je diagram tepelné analýzy formy IX
Na obr.37 je diagram tepelné analýzy formy XI
Na obr.38 je diagram tepelné analýzy formy XIV
Na obr.39 je diagram tepelné analýzy formy XV
Na obr. 28 až 39 je na ose x teplota měřená podle
Universal V2.4F TA Instruments, na ose y v pravo
tepelný tok (W/g) v levo hmotnost (%).

Na obr. 40 je Ramanovo spektrum formy XIV
Na obr. 41 je Ramanovo spektrum formy XI
Na obr. 42 je Ramanovo spektrum formy V
Na obr. 43 je Ramanovo spektrum formy IV
Na obr. 44 je Ramanovo spektrum formy III
Na obr. 45 je Ramanovo spektrum formy II

Na obr. 46 je Ramanovo spektrum formy I
Na obr. 40 až 46 je na ose x je vždy číslo
vlnové délky (cm^{-1}).

Zjistilo se, že 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid je schopen vytvářet solváty v krystalické modifikaci. Příkladem takových solvátů jsou solváty z vody; solváty z alkoholů, jako je methanol, ethanol, propan-1-ol nebo propan-2-ol; solváty z organických esterů, jako je ethylacetát; solváty z nitrilů, jako je acetonitril; solváty z ketonů, jako je aceton a butanon; solváty z etherů, jako je tetrahydrofuran; solváty z chlorovaných uhlovodíků, jako je chloroform; a solváty z uhlovodíků jako je n-heptan a toluen. Výhodné solváty jsou vytvářeny s polárními rozpouštědly, s výhodou s vodou, s alkoholy, s organickými estery, nitrily, ketony a ethery.

S výhodou vytváří 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid solváty s acetonem, s tetrahydrofuranem, s methanolem, s ethylacetátem, nebo s n-heptanem v krystalické modifikaci, což znamená, že se vytváří krystalická struktura vazby rozpouštědla s 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridem. Molární poměr rozpouštědla k 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu by se mohl měnit, jak je pracovníkům v oboru známo. S výhodou je molární poměr v rozmezí 0,25:1 do 2,5:1, výhodněji 0,5:1 do 1:1, nejvýhodněji 1:1 (n-heptan solvát 1/15:1).

Solváty podle vynálezu mohou obsahovat nevázanou vodu, tedy vodu, která je jiná než voda krystalická.

Jakožto výhodné formy solvátů 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu se uvádějí:

- a) solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzo-furan-5-yl)piperazinhydrochloridu s acetonem ve formě I (níže definovaný),
- b) solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzo-furan-5-yl)piperazinhydrochloridu s tetrahydrofuranem ve formě II (níže definovaný),
- c) solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzo-furan-5-yl)piperazinhydrochloridu s tetrahydrofuranem ve formě XV (níže definovaný),
- d) solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzo-furan-5-yl)piperazinhydrochloridu s tetrahydrofuranem ve formě X (níže definovaný),
- e) solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzo-furan-5-yl)piperazinhydrochloridu s methanolem ve formě XI (níže definovaný),
- f) solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzo-furan-5-yl)piperazinhydrochloridu s n-heptanem ve formě XIV (níže definovaný).

Obecně mají specifické krystalické formy podle vynálezu některé přednosti oproti produktu získanému podle amerického patentového spisu číslo US 5 532241; jako nejvýraznější přednosti se uvádějí:

snížená hygroskopičnost,

lepší lisovatelnost při tabletování,

prodloužená životnost při skladování,

lepší termodynamická stabilita, tedy stálost vůči teplu a vlhkosti,

lepší odolnost vůči slunečnímu světlu, tedy UV-záření,

zvýšená objemová hustota,

zlepšená rozpustnost,

biologická dostupnost, která je stálá v jednotlivých šaržích,

lepší tekutost a manipulační vlastnosti při tabletování,

větší barevná stálost,

lepší filtrační vlastnosti ve výrobním procesu.

Proto je možno použitím krystalických forem podle vynálezu získat galenické formulace mající zlepšenou homogenitu, stabilitu, čistotu a stejnouměrnost v jednotlivých šaržích.

Forma I podle vynálezu má charakteristická IR absorpční spektra znázorněná na obr. 1 a obrazce rentgenové difrakce znázorněné na obr. 12. Obrazce XRD jsou získány pomocí práškového rentgenového difraktometru (Bruker AXS D5000) v transmisním modu (Cu K α 1, PSD).

IR absorpční spektra se měří ve spektrálním oboru 4000 až 400 cm^{-1} na Brukeru IFS48. Spektrální rozlišitelnost je 2 cm^{-1} . Vzorky se obecně připravují jako KBr disk. Spektra obsahují přídatný specifický acetonový absorpční pruh při 1709 cm^{-1} .

Forma I může být dále charakterizována termální analýzou měřenou v oboru 30 až 350 °C. Obr. 28 obsahuje měření přístroji DSC (TA instruments DSC 2920) a TGA (TA instruments TGA 2950). Forma I vykazuje desolvační proces mezi 50 až 180 °C. Termogravimetrickou analýzou je zjištěno hmotnostně 10 až 11 % acetonu (teoreticky 1:1 hmotnostně solvát 10,82%). (I nadále jsou procenta míněna vždy hmotnostně, pokud není vysloveně uvedeno jinak.) Měření DSC ukazují fázový přechod k vytvoření formy VII v rozmezí teplot 200 až 260 °C. Termoanalyticky výsledná forma VII má teplotu tání 280 až 290 °C.

Molární poměr acetonu k 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu v uvedené krystalické modifikaci je 1:1, což znamená, že sloučeninou podle vynálezu v krystalické modifikaci formy I je 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridmonoacetonát.

Vynález se týká také způsobu přípravy formy I podle vyná-

lezu, při kterém:

- 1) se disperguje 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin v acetonu,
- 2) zásada 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinu se převádí přísadou 1N kyseliny chlorovodíkové na hydrochloridovou sůl při teplotě mezi 30 °C a teplotou varu acetonu, s výhodou v rozmezí 40 až 50 °C,
- 3) vysráží se forma I při teplotě místnosti,
- 4) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridacetónát a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

Alternativně je možno formu I připravit způsobem, při kterém:

- 1) se suspenduje v acetonu forma III 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)-butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu, jak je popsáno podrobněji níže,
- 2) směs se míchá při teplotě místnosti po dobu několika hodin až dní, například 10 až 20 dní,
- 3) odfiltruje se vysrážený solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid s tetrahydrofuranem a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

Forma II podle vynálezu má charakteristická IR absorpční spektra znázorněná na obr. 2 a obrazce rentgenové difrakce znázorněné na obr. 13. Obrazce XRD jsou získány pomocí práškového rentgenového difraktometru (Bruker AXS D5000) v transmisním modu (Cu K α 1, PSD).

IR absorpční spektra se měří ve spektrálním oboru 4000 až 400 cm^{-1} na Brukeru IFS48. Spektrální rozlišitelnost je 2 cm^{-1} . Spektra znázorněná na obr. byla převedena na transmissi.

Forma II může být dále charakterizována termální analýzou

měřenou v oboru 30 až 350 °C. Obr. 28 obsahuje měření přístroji DSC (TA instruments DSC 2920) a TGA (TA instruments TGA 2950). Forma II vykazuje desolvační proces mezi 120 až 180 °C. Termogravimetrickou analýzou je zjištěno hmotnostně 13 až 14 % tetrahydrofuranu (teoreticky 1:1 solvát 13,11%). Měření DSC ukazují fázový přechod k vytvoření formy VII v rozmezí teplot 200 až 260 °C. Termoanalyticky výsledná forma VII má teplotu tání 280 až 290 °C.

Molární poměr tetrahydrofuranu k 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu v uvedené krystalické modifikaci je 1:1, což znamená, že sloučeninou podle vynálezu v krystalické modifikaci formy II je monosolvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu s tetrahydrofuranem.

Vynález se týká také způsobu přípravy formy II podle vynálezu, při kterém:

- 1) se disperguje 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin v tetrahydrofuranu,
- 2) zásada 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin se převádí přísadou 1N kyseliny chlorovodíkové na hydrochloridovou sůl při teplotě mezi 10 a 60 °C, s výhodou mezi 20 až 30 °C,
- 3) vysráží se forma II při teplotě v rozmezí -10 až 10 °C,
- 4) odfiltruje se vysrážený solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu s tetrahydrofuranem a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

Alternativně je možno formu II připravit způsobem, při kterém:

- 1) se suspenduje forma III 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu, jak je popsáno podrobněji dále, v tetrahydrofuranu,

- 2) směs se míchá při teplotě místnosti po dobu několika hodin až dní, například 15 až 30 dní,
- 3) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridacetomát a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

Forma XV podle vynálezu má charakteristická IR absorpční spektra znázorněná na obr. 3 a obrazce rentgenové difrakce znázorněné na obr. 14. Obrazce XRD jsou získány pomocí práškového rentgenového difraktometru (Bruker AXS D5000) v transmisním modu (Cu K α 1, PSD).

IR absorpční spektra se měří ve spektrálním oboru 4000 až 400 cm^{-1} na Brukeru IFS48. Spektrální rozlišitelnost je 2 cm^{-1} . Spektra znázorněná na obr. byla převedena na transmissi.

Forma XV může být dále charakterizována termální analýzou měřenou v oboru 30 až 350 °C. Obr. 39 obsahuje měření přístroji DSC (TA instruments DSC 2920) a TGA (TA instruments TGA 2950). Forma XV vykazuje desolvační proces mezi 75 až 180 °C. Termogravimetrickou analýzou je zjištěno hmotnostně 13 až 14 % tetrahydrofuranu (teoreticky 1:1 solvát 13,11%). Měření DSC ukazují fázový přechod k vytvoření formy VII v rozmezí teplot 200 až 260 °C. Termoanalyticky výsledná forma VII má teplotu tání 280 až 290 °C.

Molární poměr tetrahydrofuranu k 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu v uvedené krystalické modifikaci je 1:1, což znamená, že sloučeninou podle vynálezu v krystalické modifikaci formy XV je monosolvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu s tetrahydrofuranem.

Vynález se týká také způsobu přípravy formy XV podle vynálezu, při kterém:

- 1) se disperguje 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin v tetrahydrofuranu,
- 2) zásada 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin se převádí přísadou 1N kyseliny chlorovodíkové na hydrochloridovou sůl při teplotě mezi -10 a 10 °C, s výhodou mezi -5 až +5 °C,
- 3) vysráží se forma XV při teplotě místnosti,
- 4) odfiltruje se vysrážený solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu s tetrahydrofuranem a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

Forma X podle vynálezu má obrazce rentgenové difrakce znázorněné na obr. 15. Obrazce XRD jsou získány pomocí práškového rentgenového difraktometru (Bruker AXS D5000) v transmisním modu (Cu K α 1, PSD).

Molární poměr tetrahydrofuranu k 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu v uvedené krystalické modifikaci je 1:1, což znamená, že sloučeninou podle vynálezu v krystalické modifikaci formy X je hemisolvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu s tetrahydrofuranem.

Vynález se týká také způsobu přípravy formy X podle vynálezu, při kterém:

- 1) se disperguje 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin v tetrahydrofuranu,
- 2) zásada 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin se převádí přísadou 1N kyseliny chlorovodíkové na hydrochloridovou sůl při teplotě mezi 10 a 40 °C, s výhodou mezi 20 až 30 °C,
- 3) vysráží se forma X při teplotě místnosti,
- 4) odfiltruje se vysrážený solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu

s tetrahydrofuranem a usuší se ve vakuu při teplotě maximálně 80 °C.

Forma XI podle vynálezu má charakteristická IR absorpční spektra znázorněná na obr. 4 a obrazce rentgenové difrakce znázorněné na obr. 16. Obrazce XRD jsou získány pomocí práškového rentgenového difraktometru (Bruker AXS D5000) v transmisním modu (Cu K α 1, PSD).

IR absorpční spektra se měří ve spektrálním oboru 4000 až 400 cm^{-1} na Brukeru IFS48. Spektrální rozlišitelnost je 2 cm^{-1} . Spektra znázorněná na obr. byla převedena na transmissi.

Forma XI může být dále charakterizována termální analýzou měřenou v oboru 30 až 350 °C. Obr. 37 obsahuje měření přístroji DSC (TA instruments DSC 2920) a TGA (TA instruments TGA 2950). Forma XI vykazuje desolvační proces mezi 75 až 150 °C. Termogravimetrickou analýzou je zjištěno hmotnostně 6 až 7 % methanolu (teoreticky 1:1 solvát 6,28%). Měření DSC ukazují fázový přechod k vytvoření formy VII v rozmezí teplot 200 až 260 °C. Termoanalyticky výsledná forma VII má teplotu tání 280 až 290 °C.

Molární poměr methanolu k 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu v uvedené krystalické modifikaci je 1:1, což znamená, že sloučeninou podle vynálezu v krystalické modifikaci formy XI je monosolvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)-piperazinhydrochloridu s methanolem.

Vynález se týká také způsobu přípravy formy XI podle vynálezu, při kterém:

- 1) se suspenduje forma VI 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu, jak je podrobněji popsáno dále, v methanolu při teplotě v rozme-

zí 55 °C až teplota varu methanolu,

- 2) reakční směs se ochladí na teplotu v rozmezí -40 až -10 °C, s výhodou na teplotu -30 °C,
- 3) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridmethanolát při teplotě místnosti a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

Forma XIV podle vynálezu má charakteristická IR absorpční spektra znázorněná na obr. 5 a obrazce rentgenové difrakce znázorněné na obr. 17. Obrazce XRD jsou získány pomocí práškového rentgenového difraktometru (Bruker AXS D5000) v transmisním modu (Cu K α 1, PSD).

IR absorpční spektra se měří ve spektrálním oboru 4000 až 400 cm⁻¹ na Brukeru IFS48. Spektrální rozlišitelnost je 2 cm⁻¹. Spektra znázorněná na obr. byla převedena na transmissi.

Forma XIV může být dále charakterizována termální analýzou měřenou v oboru 30 až 350 °C. Obr. 38 obsahuje měření přístroji DSC (TA instruments DSC 2920) a TGA (TA instruments TGA 2950). Termogravimetrickou analýzou je zjištěno hmotnostně 1 až 3 % n-heptanu (teoreticky 15:1 solvát 1,37%, teorie 10:1 solvátu 2,05 %)

Molární poměr n-heptanu k 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu v uvedené krystalické modifikaci je 1:10 a 1:15, což znamená, že sloučeninou podle vynálezu v krystalické modifikaci formy XIV je solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu s n-heptanem. Měření DSC vykazuje fázové posuny mezi 80 až 120 °C a mezi 200 až 260 °C. Termoanalyticky výsledná forma VII má teplotu tání mezi 280 až 290 °C.

Vynález se týká také způsobu přípravy formy XIV podle vynálezu, při kterém:

- 1) se suspenduje v heptanu forma III 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)-butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu, jak je podrobněji popsáno níže,
- 2) reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu několika hodin až několika dní, s výhodou 15 až 30 dní,
- 3) odfiltruje se vysrážený solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu s n-heptanem a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

Zjistilo se také, že 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid je schopen vytvářet hydráty v krystalické modifikaci. S výhodou je molární poměr vody k 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu 0,25:1 až 2,5:1, výhodněji 0,5:1 až 1:1, nejvýhodněji 1:1.

Hydráty podle vynálezu mohou obsahovat nevázanou vodu, tedy vodu, která je jiná než voda krystalická.

Výhodnými formami hydrátů 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu jsou:

- a) 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridmonohydrát ve formě V (níže definované),
- b) 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridseskvihydrát ve formě VI (níže definované),
- c) 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridhemihydrát ve formě VIII (níže definované).

Forma V podle vynálezu má charakteristická IR absorpční spektra znázorněná na obr. 6 a obrazce rentgenové difrakce

znázorněné na obr. 18. Obrazce XRD jsou získány pomocí práškového rentgenového difraktometru (Bruker AXS D5000) v transmisním modu (Cu K α 1, PSD).

IR absorpční spektra se měří ve spektrálním oboru 4000 až 400 cm^{-1} na Brukeru IFS48. Spektrální rozlišitelnost je 2 cm^{-1} . Vzorky se obecně připravují jako KBr disk.

Forma V může být dále charakterizována termální analýzou měřenou v oboru 30 až 350 °C. Obr. 32 obsahuje měření přístroji DSC (TA instruments DSC 2920) a TGA (TA instruments TGA 2950). Forma V vykazuje dehydratační proces mezi 25 až 100 °C. Termogravimetrickou analýzou je zjištěno hmotnostně 3 až 4 % methanolu (teoreticky 1:1 solvát 3,63%). Měření DSC ukazují fázový přechod k vytvoření formy VII v rozmezí teplot 200 až 260 °C. Termoanalyticky výsledná forma VII má teplotu tání 280 až 290 °C.

Forma V 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridmonohydrátu podle vynálezu má překvapující přednosti pokud jde o stabilitu za podmínek vysoké vlhkosti. Forma V podle vynálezu se získá v podobě bezbarvé pevné látky ve formě dobře definovaných krystalů.

Vynález se týká také způsobu přípravy formy V podle vynálezu, při kterém:

- 1) se disperguje 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin v tetrahydrofuranu,
- 2) zásada 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin se převádí přísadou vodné kyseliny chlorovodíkové na hydrochloridovou sůl,
- 3) vysráží se forma V při teplotě místnosti,
- 4) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridmonohydrát a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

Alternativně je možno formu V připravit způsobem, při kterém:

- 1) se míchá forma IV 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu, jak je popsáno podrobněji níže, ve vodě v množství 5 až 10-násobném oproti formě IV.
- 3) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridmonohydrát a vysušením ve vakuu při teplotě místnosti až do vytvoření monohydrátu formy V bez přebytku vody.

Alternativně je možno formu V připravit způsobem, při kterém:

- 1) se míchá forma XIII 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazindihydrochloridu, jak je popsáno podrobněji níže, ve vodě,
- 3) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridmonohydrát a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

Forma VI podle vynálezu má charakteristická IR absorpční spektra znázorněná na obr. 7 a obrazce rentgenové difrakce znázorněné na obr. 19. Obrazce XRD jsou získány pomocí práškového rentgenového difraktometru (Bruker AXS D5000) v transmisním modu (Cu K α 1, PSD).

IR absorpční spektra se měří ve spektrálním oboru 4000 až 400 cm^{-1} na Brukeru IFS48. Spektrální rozlišitelnost je 2 cm^{-1} . Vzorky se obecně připravují jako KBr disk.

Forma VI může být dále charakterizována termální analýzou měřenou v oboru 30 až 350 °C. Obr. 33 obsahuje měření přístroji DSC (TA instruments DSC 2920) a TGA (TA instruments TGA 2950). Forma VI vykazuje dehydratační proces mezi 25 až 100 °C. Termogravimetrickou analýzou je zjištěno hmotnostně 6 až 7 %

vody (teoreticky 1:1,75 solvát 6,19%). Měření DSC ukazují fázový přechod k vytvoření formy VII v rozmezí teplot 200 až 260 °C. Termoanalyticky výsledná forma VII má teplotu tání 280 až 290 °C.

Vynález se týká také způsobu přípravy formy VI podle vynálezu, při kterém:

- 1) se míchá forma IV 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu, jak je popsáno podrobněji níže, ve vodě, ve které je poměr soli k vodě 1:5 až 1:10,
- 3) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridseskvihydrát a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

Alternativně je možno formu VI připravit způsobem, při kterém

- 1) se míchá forma II 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu, jak je popsáno shora, ve vodě po dobu jedné hodiny,
- 3) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridseskvihydrát a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

Forma VIII podle vynálezu má charakteristická IR absorpční spektra znázorněná na obr. 8 a obrazce rentgenové difrakce znázorněné na obr. 20. Obrazce XRD jsou získány pomocí práškového rentgenového difraktometru (Bruker AXS D5000) v transmisním modu (Cu K α 1, PSD).

IR absorpční spektra se měří ve spektrálním oboru 4000 až 400 cm^{-1} na Brukeru IFS48. Spektrální rozlišitelnost je 2 cm^{-1} . Vzorky se obecně připravují jako KBr disk.

Forma VIII může být dále charakterizována termální analýzou

měřenou v oboru 30 až 350 °C. Obr. 35 obsahuje měření přístroji DSC (TA instruments DSC 2920) a TGA (TA instruments TGA 2950). Forma VIII vykazuje dehydratační proces mezi 25 až 125 °C. Termogravimetrickou analýzou je zjištěno hmotnostně 1 až 2 % vody (teoreticky 1:0,1 solvát 1.85%). Měření DSC ukazují teplotu tání rezultující formy IX přibližně 268 °C. Termoanalyticky výsledná forma VII má teplotu tání 280 až 290 °C.

Vynález se týká také způsobu přípravy formy VIII podle vynálezu, při kterém:

- 1) se míchá forma VI 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu, jak je popsáno podrobněji níže, ve vodě po dobu delší než 12 hodin,
- 3) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridhemihydrát a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

Alternativně je možno formu VIII připravit způsobem, při kterém

- 1) se míchá forma II 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu, jak je popsáno shora, ve vodě po dobu 12 hodin,
- 2) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridhemihydrát a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

Dále se zjistilo, že 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid vytváří krystalické modifikace jakožto anhydráty.

Anhydráty podle vynálezu mohou obsahovat nevázanou vodu, tedy vodu, která je jiná než voda krystalická.

Výhodnými formami anhydrátů 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu jsou:

- a) 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid ve formě IV (níže definované),
- b) 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid ve formě III (níže definované),
- c) 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid ve formě VII (níže definované),
- d) 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid ve formě IX (níže definované),

Forma IV podle vynálezu má charakteristická IR absorpční spektra znázorněná na obr. 9 a obrazce rentgenové difrakce znázorněné na obr. 21. Obrazce XRD jsou získány pomocí práškového rentgenového difraktometru (Bruker AXS D5000) v transmisním modu (Cu K α 1, PSD).

IR absorpční spektra se měří ve spektrálním oboru 4000 až 400 cm^{-1} na Brukeru IFS48. Spektrální rozlišitelnost je 2 cm^{-1} . Vzorky se obecně připravují jako KBr disk.

Forma IV může být dále charakterizována termální analýzou měřenou v oboru 30 až 350 °C. Obr. 31 obsahuje měření přístroji DSC (TA instruments DSC 2920) a TGA (TA instruments TGA 2950). Měření DSC ukazují fázový přechod k vytvoření formy VII v rozmezí teplot 200 až 260 °C. Termoanalyticky výsledná forma VII má teplotu tání 280 až 290 °C.

Pro své krystalické vlastnosti má forma IV 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu podle vynálezu překvapivé vlastnosti se zřetelem na svoji rozpustnost a na farmaceutickou zpracovatelnost na pevné dávkovací formy. Rozpustnost formy IV ve vodě je 0,328 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Forma IV podle vynálezu se získá jako bezbarvá pevná látka v podobě velmi dobře definovaných krystalů. Jak ukazuje obr. 27, je forma IV nejstabilnější formou při vyšších teplotách například při teplotě vyšší než 100 °C.

Vynález se týká také způsobu přípravy formy IV podle vynálezu, při kterém:

- 1) se disperguje 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin v tetrahydrofuranu,
- 2) zásada 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin se převádí přísadou 1N kyseliny chlorovodíkové na hydrochloridovou sůl při teplotě v rozmezí 20 až 30 °C,
- 3) vysráží se forma V při teplotě místnosti,
- 4) odfiltruje se vysrážený monohydrát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu formy V,
- 5) suší se forma V ve vakuu při teplotě v rozmezí 85 až 90 °C za získání formy IV.

Alternativně je možno formu IV připravit způsobem, při kterém:

- 1) se suší forma XI 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridmonomethanolátu, jak je popsáno shora, při teplotě v rozmezí 55 až 65 °C za získání formy IV.

Zvláštní polymorfní forma (zde označovaná jako forma IV) má lepší vlastnosti než jiné krystalické formy a je vhodnější pro inkluzi do farmaceutických prostředků.

Forma III podle vynálezu má charakteristická IR absorpční spektra znázorněná na obr. 10 a obrazce rentgenové difrakce znázorněné na obr. 22. Obrazce XRD jsou získány pomocí práškového rentgenového difraktometru (Bruker AXS D5000) v transmisním modu (Cu K α 1, PSD).

IR absorpční spektra se měří ve spektrálním oboru 4000 až 400 cm^{-1} na Brukeru IFS48. Spektrální rozlišitelnost je 2 cm^{-1} . Vzorky se obecně připravují jako KBr disk.

Forma III může být dále charakterizována termální analýzou měřenou v oboru 30 až 350 °C. Obr. 30 obsahuje měření přístroji DSC (TA instruments DSC 2920) a TGA (TA instruments TGA 2950). Měření DSC ukazují fázový přechod k vytvoření formy VII v rozmezí teplot 200 až 260 °C. Termoanalyticky výsledná forma VII má teplotu tání 280 až 290 °C.

Pro své krystalické vlastnosti má forma III 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu podle vynálezu nejstabilnější při teplotě místnosti, to znamená, že je termodynamicky stabilní formou při teplotě místnosti (obr. 27). Forma III podle vynálezu se získá jako bezbarvá pevná látka v podobě velmi dobře definovaných krystalů.

Vynález se týká také způsobu přípravy formy III podle vynálezu, při kterém:

- 1) se disperguje 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin v tetrahydrofuranu,
- 2) zásada 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin se převádí přísadou 1N kyseliny chlorovodíkové na hydrochloridovou sůl při teplotě v rozmezí 10 až 40 °C, s výhodou v rozmezí 20 až 30 °C,
- 3) vysráží se forma II při teplotě místnosti,
- 4) odfiltruje se vysrážený solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu s tetrahydrofuranem,
- 5) suší se forma II ve vakuu při teplotě alespoň 100 °C za získání formy III.

Forma VII podle vynálezu má charakteristická IR absorpční spektra znázorněná na obr. 11 a obrazce rentgenové difrakce znázorněné na obr. 23. Obrazce XRD jsou získány pomocí práškového rentgenového difraktometru (Bruker AXS D5000) v transmisním modu (Cu K α 1, PSD).

IR absorpční spektra se měří ve spektrálním oboru 4000 až 400 cm^{-1} na Brukeru IFS48. Spektrální rozlišitelnost je 2 cm^{-1} . Vzorky se obecně připravují jako KBr disk.

Forma VII může být dále charakterizována termální analýzou měřenou v oboru 30 až 350 $^{\circ}\text{C}$. Obr. 34 obsahuje měření přístroji DSC (TA instruments DSC 2920) a TGA (TA instruments TGA 2950). Měření DSC ukazují teplotu tání formy VII přibližně 288 $^{\circ}\text{C}$.

Forma VII je vysokoteplotní formou 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu podle vynálezu. Forma VII podle vynálezu se získá jako bezbarvá pevná látka v podobě velmi dobře definovaných krystalů.

Vynález se týká také způsobu přípravy formy VII podle vynálezu, při kterém:

- 1) se temperuje forma IV 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu, jako je popsáno shora, při teplotě alespoň 200 $^{\circ}\text{C}$, s výhodou 250 $^{\circ}\text{C}$ po 30 minut.

Forma IX podle vynálezu má charakteristická obrazce rentgenové difrakce znázorněné na obr. 24. Obrazce XRD jsou získány pomocí práškového rentgenového difraktometru (Bruker AXS D5000) v transmisním modu (Cu K α 1, PSD).

Forma IX může být dále charakterizována termální analýzou měřenou v oboru 30 až 350 $^{\circ}\text{C}$. Obr. 36 obsahuje měření přístroji DSC (TA instruments DSC 2920) a TGA (TA instruments TGA 2950). Měření DSC ukazují teplotu tání formy IX 267 $^{\circ}\text{C}$ s následnou krystalizací na formu VII. Termoanalyticky výsledná forma VII má teplotu tání 280 až 290 $^{\circ}\text{C}$.

Forma IX podle vynálezu se získá jako bezbarvá pevná lát-

ka v podobě velmi dobře definovaných krystalů.

Vynález se týká také způsobu přípravy formy IX podle vynálezu, při kterém:

- 1) se suší forma VII 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu, jako je popsáno shora, při teplotě v rozmezí 90 až 110 °C za získání formy IX.

Zjistilo se také, že 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazindihydrochlorid vytváří krystalické modifikace.

Dihydrochloridy podle vynálezu mohou obsahovat nevázanou vodu, tedy vodu, která je jiná než voda krystalická.

Výhodnou formou 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazindihydrochloridu je 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazindihydrochlorid ve formě XIII (zde definované).

Forma XIII (dihydrochlorid) podle vynálezu má charakteristická obrazce rentgenové difrakce znázorněné na obr. 25. Obrazce XRD jsou získány pomocí práškového rentgenového difraktometru (Bruker AXS D5000) v transmisním modu (Cu K α 1, PSD).

Forma XIII podle vynálezu se získá jako bezbarvá pevná látka v podobě velmi dobře definovaných krystalů.

Vynález se týká také způsobu přípravy formy XIII podle vynálezu, při kterém:

- 1) se disperguje 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin v organickém rozpouštědle ze souboru zahrnujícího tetrahydrofuran, ethanol, isopropanol

a jejich směsi s vodou,

- 2) zásada 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzo-furan-5-yl)piperazin se převádí přísadou 2N nebo koncentrované kyseliny chlorovodíkové na hydrochloridovou sůl při teplotě v rozmezí 20 až 30 °C,
- 3) vysráží se forma XIII při teplotě místnosti,
- 4) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazindihydrochlorid formy XIII,
- 5) suší se forma XIII ve vakuu při teplotě místnosti.

Solváty podle vynálezu jsou s výhodou ve formě husté krystalické struktury, která umožňuje snadnou formulaci surových účinných složek do konečné dávkovací formy.

Byla také nalezena forma XVI 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu.

Forma XVI podle vynálezu má charakteristické obrazce rentgenové difrakce znázorněné na obr. 26. Obrazce XRD jsou získány pomocí práškového rentgenového difraktometru (Bruker AXS D5000) v transmisním modu (Cu K α 1, PSD).

Vynález se týká také způsobu přípravy formy XVI podle vynálezu, při kterém:

- 1) se rozpouští 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid v systému acetonitril/voda v molárním poměru 1:1,
- 2) suší se vymrazováním nebo rozprašováním přes noc za získání formy XVI 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu.

Podobně se sušení vymrazováním může provádět v jiných směsích organických rozpouštědel mísitelných s vodou (tetrahydrofuran, alkoholy, N-methylpyrrolidon) a vody.

Byla také nalezena čistá amorfní forma 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu.

Zjistilo se, že v důsledku rozpustnosti a bioalogické dostupnosti, jsou formy II a VIII užitečné jako složky formulací s prodlouženým uvolňováním. Zejména forma II je vhodnou složkou formulací s prodlouženým uvolňováním.

Těchto forem 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu nebo dihydrochloridu, označených jako formy I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, XIV, XV, a XVI, jež jsou všechny "produkty podle vynálezu", může být použito k léčení a prevenci nemocí a poruch jako jsou:

depresivní poruchy včetně subtypových poruch hlavní depresivní poruchy a dysthimické poruchy, deprese nezletilých, úzkostlivost včetně subtypové úzkostné poruchy ze souboru zahrnujícího panický strach s případnou agorafobií, agorafobie, poruchy spektra nutkavého chování, sociální fobie, specifická fobie zahrnující neofobii, posttraumatickou stresovou poruchu, akutní stresový příznak, nebo obecnou úzkostlivostní poruchu, bipolární poruchy, manie, demence, včetně Alzheimerovy nemoci a multiinfarktu, na substanci závislá porucha, sexuální dysfunkce včetně předčasné ejakulace, poruchy přijímání potravy, včetně anorexia nervosa a bulimia nervosa a/nebo obezity, fibromyalgie, chronická bolest, porucha spánku včetně dyssomie a narcolepsie, psychiatrické poruchy, jako jsou psychózy, schizofrenie nebo schizoafektivní porucha, mozkový infarkt, jako je mrtvice a mozková ischemie, poruchy centrálního nervového systému, jako je tense.

Hodí se také k léčení vedlejších účinků při léčení hypertenze, (například s α -methyldopa) a k profylaxi a léčení mozkových poruch, v endokrinologii a gynekologii, například k lé-

čení akromegalie, hypogonadismu, sekundární amenorhea, předmenstruačního syndromu a nežádoucí puerperální laktace.

Tyto poruchy jsou v dalším textu označovány jako "poruchy".

Vynález se dále týká farmaceutických prostředků nebo léčiv obsahujících "produkt podle vynálezu". Farmaceutický prostředek může přídavně obsahovat obvyklé pomocné látky a/nebo nosiče.

Produkt podle vynálezu může být tedy formulován do obvyklých forem podání, včetně perorální a parenterální formy podání. Tablety nebo kapsle jsou výhodnými formulacemi. Mohou se vyrábět způsobem obvyklého míchání a s použitím pomocných látek a nosičů, stejně jako pojiv, desintegrantů, ochucovacích a dalších činidel. Dávka odpovídá dávkování uvedenému v americkém patentovém spise číslo 5 532 241.

Vynález se také týká použití farmaceutických prostředků obsahujících alespoň jeden produkt podle vynálezu k léčení poruch.

Výhodné jsou následující prostředky:

Prostředek obsahující formu IV a formu V.

Prostředek obsahující formu IV a formu V v molárním poměru přibližně 100 ku 1 až 10 ku 1.

Farmaceutický přípravek obsahující jako účinnou složku sestávající v podstatě ze směsi formy IV a formy V.

Farmaceutický přípravek obsahující jako účinnou složku sestávající v podstatě ze směsi formy IV a formy V v molárním poměru přibližně 100 ku 1 až 10 ku 1.

Formulace s prodlouženým uvolňováním obsahující formu I a formu III a/nebo formu VIII, které se dává také přednost.

Vynález se také týká produktů podle vynálezu k výrobě lé-

ků k léčení a prevenci nemocí a poruch, jako jsou depresivní poruchy, deprese nezletilých, úzkostlivost, bipolární poruchy, manie, demence, na substanci závislá porucha, sexuální dysfunkce, poruchy přijímání potravy, obezita, fibromyalgie, chronická bolest, porucha spánku, psychiatrické poruchy, mozkový infarkt, tense, vedlejší účinky při léčení hypertense, mozkové poruchy, akromegalie, hypogonadismu, sekundární amenorhea, předmenstruační syndrom a nežádoucí puerperální laktace.

Vynález se týká dále způsobu léčení a/nebo prevence jedné nebo několika poruch podáváním účinného a/nebo profylaktického množství produktu podle vynálezu pacientům, kteří to potřebují.

Především patří k léčeným poruchám deprese, úzkostlivost, zvláště sociální úzkostlivost, panická porucha, obecná úzkostlivost, posttraumatický stres a/nebo nutkavá kompulsivní porucha.

Vynález se dále týká farmaceutických prostředků obsahujících tuto polymorfní formu jako účinnou složku a použití této polymorfní formy a její formulace v léčení určitých poruch.

K léčení některých stavů může být žádoucí použít specifické krystalové formy podle vynálezu spolu s jiným farmaceuticky účinným činidlem. Sloučenina podle vynálezu může být podávána spolu s jiným terapeutickým činidlem jako kombinovaný prostředek k společnému, oddělenému nebo následnému použití pro relief emese. Takové kombinované prostředky mohou být například ve dvoubalíčkové formě.

Bez dalšího osobního nasazení pracovník v oboru může použít předcházejícího popisu a využít vynálezu v jeho plném rozsahu. Výhodná specifická provedení a příklady, jsou míněny pouze pro další objasnění a v žádném případě jako jakékoliv o-

mezování vynálezu. Rovněž citovaná literatura včetně patentové dále objasňují vynález.

Vynález blíže objasňují, nijak však neomezují, následující příklady praktického provedení. Procenta jsou míněna vždy hmotnostně, pokud není uvedeno jinak.

Příklady provedení

Příklad 1

Příprava formy I 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu

Způsob 1

Rozpustí se 1 g 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinu v 80 ml acetonu. Teplota roztoku se nechá stoupnout 50 °C a do reakční směsi se přidá 0,5 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Míchá se po dobu dvou až tří minut, reakční směs ochladí na teplotu místnosti a nastane vysrážení. Vysrážené krystaly se odfiltrují. Sušením ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti se získá 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridacetonát formy I.

Způsob 2

Disperguje se 2,25 g 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu formy III ve 200 ml acetonu. Míchá se po dobu 14 dnů, vysrážené krystaly se odfiltrují. Sušením ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti se získá 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridacetonát formy I, který vykazuje IR absorpční spektra uvedená na obr. 1 a

spektrum rentgenové difrakce uvedené na obr. 12.

Příklad 2

Příprava formy II 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu

Způsob 1

Rozpustí se 1 g 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinu ve 46,6 g tetrahydrofuranu a do reakční směsi se přidají 2,2 g 1N kyseliny chlorovodíkové. Po vysrážení a míchání po dobu 30 se za odsávání odfiltrují vysrážené krystaly. Sušením ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti se získá monosolvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu s tetrahydrofuranem formy II, která vykazuje IR absorpční spektra na obr. 2 a spektrum rentgenové difrakce na obr. 13.

Způsob 2

Dispergují se 3 g 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu formy III ve 400 ml tetrahydrofuranu. Míchá se po dobu 20 dnů, vysrážené krystaly se odfiltrují. Sušením ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti se získá solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu s tetrahydrofuranem formy II.

Příklad 3

Příprava formy XV 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu

Vnese se 10 ml 1N kyseliny chlorovodíkové do roztoku 1-[4-

- (5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu v tetrahydrofuranu [200 ml] (molární poměr zásady k tetrahydrofuranu = 1:48) při teplotě 0 °C. Míchá se po dobu 30 minut, vysrážené krystaly se odfiltrují a sušením ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti se získá solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu s tetrahydrofuranem formy XV, který vykazuje IR absorpční spektra uvedená na obr. 3 a spektrum rentgenové difrakce na obr. 14.

Příklad 4

Příprava formy X 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu

Rozpustí se 8,6 g 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinu v tetrahydrofuranu a do tohoto roztoku se přidá během 30 minut 19,4 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a 7,4 ml vody při teplotě v rozmezí 35 až 37 °C. Míchá se po dobu pěti hodin, přičemž se produkt vysráží a odfiltruje se za odsávání. Sušením ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti se získá solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid s tetrahydrofuranem formy X, která vykazuje spektrum rentgenové difrakce na obr. 15.

Příklad 5

Příprava formy XI 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu

Dispergují se 3 g 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu formy IV v 500 ml ml methanolu při teplotě 60 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu -30 °C a nastane vysrážení. Krystaly se odfiltrují za

odsávání při teplotě místnosti. Sušením ve vakuu do konstantní hmotnosti se získá konstantní hmotnosti se získá 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin - hydrochloridmetanolát formy XI, který vykazuje IR absorpční spektra na obr. 4 a spektrum rentgenové difrakce na obr. 16.

Příklad 6

Příprava formy XIV 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu

Disperguje se 3,6 g 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu formy III v 75 ml heptanu. Míchá se po dobu tři týdny při teplotě místnosti a za odsávání při teplotě místnosti se odfiltrují vysrážené krystaly. Sušením ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti se získá solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu s n-heptanem formy XIV, který vykazuje IR absorpční spektra na obr. 5 a spektrum rentgenové difrakce na obr. 17.

Příklad 7

Příprava formy V 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu

Způsob 1

Do rozoku 1 g 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinu ve 32,6 g tetrahydrofuranu se přidá 2,1 g hmotnostně 37% kyseliny chlorovodíkové. Po míchání se za odsávání odfiltrují vysrážené krystaly. Sušením ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti se získá 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridhydrát formy V, který vykazuje IR absorpční

spektra na obr. 6 a spektrum rentgenové difrakce na obr. 18.

Způsob 2

Disperguje se 2,25 g 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu formy IV v 10 až 20 g vody. Míchá se po dobu 24 až 48 hodin a krystaly se odfiltrují. Sušením ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti se získá 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridhydrát formy V.

Způsob 3

Disperguje se 10 g 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazindihydrochloridu formy XIII v 1 litru vody. Míchá se po dobu 48 hodin a vytvořené krystaly se odfiltrují. Sušením ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti se získá 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridhydrát formy V.

Příklad 8

Příprava formy VI 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu

Způsob 2

Disperguje se 10 g 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu formy II ve 100 ml vody. Míchá se po dobu jedné hodiny a vytvořené krystaly se odfiltrují. Sušením ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti se získá 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridhydrát formy VI.

Příklad 9

Příprava formy VIII 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu

Způsob 1

Disperguje se 1 g 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu formy VI v 10 ml vody. Míchá se po dobu 12 hodin a vytvořené krystaly se odfiltrují. Sušením ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti se získá 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridhydrát formy VIII, která vykazuje IR absorpční spektra na obr. 8 a spektrum rentgenové difrakce na obr. 20.

Způsob 2

Disperguje se 10 g 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu formy II v 10 až 20 g vody. Míchá se po dobu jedné hodiny a vytvořené krystaly se odfiltrují. Sušením ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti se získá 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridhydrát formy VIII. (Po přibližně jednohodinovém míchání se objeví forma VI jako meziprodukt, který se pak převede na formu VIII).

Příklad 10

Příprava formy IV 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu

Způsob 1

Sušením formy V, připravené podle příkladu 7, ve vakuu do

konstantní hmotnosti při teplotě 85 až 90 °C, se získá 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid formy IV, která vykazuje IR absorpční spektra na obr. 9 a spektrum rentgenové difrakce na obr. 21.

Způsob 2

Sušením formy XI, připravené podle příkladu 5, ve vakuu do konstantní hmotnosti při teplotě 60 °C, se získá 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid formy IV.

Příklad 11

Příprava formy III 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu

Sušením formy II, připravené podle příkladu 2, ve vakuu do konstantní hmotnosti při teplotě 100 až 110 °C, se získá 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid formy III, která vykazuje IR absorpční spektra na obr. 10 a spektrum rentgenové difrakce na obr. 22.

Příklad 12

Příprava formy VII 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu

Temperováním formy IV, připravené podle příkladu 10, 10 minut při teplotě 250 °C se získá 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid formy VII, která vykazuje IR absorpční spektra na obr. 11 a spektrum rentgenové difrakce na obr. 23.

Příklad 13

Příprava formy IX 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu

Sušením formy VIII, připravené podle příkladu 9, ve vakuu do konstantní hmotnosti při teplotě 100 až 110 °C, se získá 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid formy IX, která vykazuje spektrum rentgenové difrakce na obr. 24.

Příklad 14

Příprava formy XIII 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazindihydrochloridu

Rozpustí se 3 g 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinu ve 100 ml tetrahydrofuranu a v 10 ml 2N nebo koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Míchá se po dobu dvou až tří minut a vysrážené krystaly se odfiltrují za odsávání. Sušením ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti se získá 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazindihydrochlorid formy XIII, která vykazuje spektrum rentgenové difrakce na obr. 25.

Příklad 15

Příprava formy XVI 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu

Způsob 1: Sušení vymrazováním

Rozpustí se 500 mg 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu forem IV, III, VII nebo IX se rozpustí ve směsi 100 ml acetonitrilu a

100 ml vody. Roztok se suší vymrazováním přes noc, čímž se získá 500 mg bílého prášku, který vykazuje spektrum rentgenové difrakce na obr. 26

Výhoda: 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid je lépe rozpustný ve směsi rozpouštědel než v každém rozpouštědle samotném. Podobně se může sušení vymrazováním provádět v jiných směsích organických rozpouštědel mísitelných s vodou (tetrahydrofuranu, alkoholy, N-methylpyrrolidon) a vody.

Způsob 2

b) Sušení rozprašováním

Rozpustí se 500 mg 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu forem IV, III, VII nebo IX se rozpustí ve směsi 100 ml acetonitrilu a 100 ml vody. Roztok se suší rozprašováním za získání formy XVI.

Příklad 16

Hodnoty rozpustnosti forem II, III, IV, V, VI a VIII se získají potenciometrickou titrací způsobem, který popsal Alex Avdeef a kol. (Pharm. Pharmacol. Commun. 4, str. 165 až 178, 1998) a Alex Avdeef a kol. (Pharmaceutical Research 17, str. 85 až 89, 2000).

Profilovač rozpustnosti pSOLTM shromažďuje automaticky potenciometrické hodnoty, vypočte profily pH rozpustnosti a tiskne hodnoty v 0,1 pH jednotkových intervalech. Mohou se stanovit vlastní rozpustnosti v miligramových, mikrogramových a nanogramových množstvích. Zároveň se připomínají dva koncepty, Flux Factor Profile a Dose Limit Profile. Oba koncepty se řídí

postupem konsistentním s Bio Pharmaceutics Classification Scheme.

Tabulka II

Hodnoty rozpustnosti

Forma	I	II	III	IV	V	VI	VIII
	0,08	0,03	0,12	0,33	0,18	0,23	0,10

Dále jsou uvedeny nejvýznamnější píky IR spektra jednotlivých forem.

Forma I

3459 (m), 3335 (w), 3271 (m), 3252 (w), 3202 (m), 3180 (m), 3148 (m), 3039 (w), 3009 (w), 2941 (m), 2868 (m), 2847 (m), 2660 (m), 2579 (m), 2487 (w), 2451 (m), 2212 (m), 1761 (w), 1711 (s), 1673 (s), 1617 (m), 1597 (s), 1577 (m), 1473 (m), 1468 (m), 1444 (m), 1423 (w), 1400 (m), 1364 (s), 1319 (w), 1302 (w), 1279 (w), 1265 (m), 1244 (w), 1225 (s), 1197 (w), 1184 (m), 1171 (m), 1136 (w), 1115 (m), 1100 (m), 1093 (sh), 1034 (w), 1013 (w), 973 (w), 956 (m), 939 (m), 925 (w), 881 (m), 864 (m), 841 (w), 832 (w), 821 (m), 801 (m), 762 (m), 738 (m), 730 (w), 689 (sh), 673 (m), 644 (m), 622 (w), 607 (w), 580 (w), 543 (w), 534 (w), 508 (m), 500 (m), 491 (m), 471 (w), 454 (w).

Forma II

3458 (m), 3424 (sh), 3348 (w), 3277 (w), 3204 (m), 3184 (m), 3036 (w),
3008 (w), 2972 (sh), 2938 (m), 2863 (m), 2659 (m), 2597 (m), 2579 (m),
2556 (m), 2459 (m), 2210 (m), 1736 (w), 1677 (s), 1618 (m), 1601 (s), 1578
(m), 1552 (sh), 1474 (m), 1446 (m), 1402 (m), 1376 (m), 1368 (m), 1320
(m), 1302 (w), 1275 (w), 1262 (m), 1250 (m), 1221 (m), 1198 (w), 1186 (m),
1169 (m), 1156 (w), 1131 (w), 1116 (w), 1101 (w), 1065 (m), 1034 (w),
1011 (w), 974 (w), 955 (m), 941 (m), 925 (w), 913 (w), 881 (m), 859 (w),
833 (w), 817 (w), 809 (w), 800 (m), 762 (w), 739 (w), 694 (w), 676 (w), 640
(m), 607 (w), 583 (w), 542 (w), 506 (w), 495 (w), 455 (w).

Forma III

3460 (m), 3337 (w), 3269 (m), 3257 (m), 3177 (m), 3145 (m), 3061 (m),
3033 (m), 3001 (w), 2936 (m), 2922 (sh), 2865 (m), 2837 (w), 2787 (w),
2655 (m), 2591 (m), 2457 (m), 2218 (m), 1674 (s), 1618 (m), 1598 (s), 1577
(m), 1473 (m), 1463 (m), 1453 (sh), 1445 (m), 1402 (m), 1380 (m), 1368
(m), 1356 (m), 1329 (m), 1320 (m), 1304 (w), 1284 (w), 1265 (m), 1256 (m),
1240 (m), 1226 (m), 1215 (m), 1186 (m), 1172 (m), 1124 (m), 1097 (m),
1088 (sh), 1059 (w), 1035 (w), 987 (w), 955 (m), 941 (m), 924 (w), 918 (sh),
879 (m), 853 (w), 835 (w), 809 (m), 800 (m), 784 (w), 762 (m), 736 (w), 677
(w), 659 (w), 629 (m), 608 (w), 581 (w), 544 (w), 495 (w), 478 (m), 454 (w).

Forma IV

3437 (m), 3328 (w), 3273 (w), 3030 (m), 3006 (m), 2987 (m), 2938 (m),
2915 (m), 2875 (m), 2845 (m), 2660 (m), 2459 (m), 2222 (s), 1899 (w),
1670 (s), 1602 (s), 1577 (s), 1475 (m), 1444 (s), 1370 (s), 1320 (m), 1304
(m), 1281 (m), 1275 (m), 1249 (m), 1227 (s), 1186 (m), 1162 (m), 1141 (w),
1131 (w), 1112 (m), 1099 (w), 1082 (w), 1032 (w), 971 (w), 951 (m), 942
(m), 909 (w), 881 (m), 854 (w), 822 (m), 768 (w), 733 (w), 691 (w), 660 (w),
642 (w), 628 (w), 607 (w), 581 (w), 526 (m), 502 (w), 493 (w), 471 (w), 461
(w).

Forma V

3483 (s), 3460 (s), 3222 (s), 3192 (m), 3007 (w), 2947 (m), 2864 (w), 2838
(w), 2784 (w), 2682 (m), 2606 (m), 2478 (w), 2461 (w), 2219 (m), 1669 (s),
1604 (s), 1575 (m), 1474 (m), 1461 (m), 1444 (m), 1402 (m), 1382 (m),

1371 (sh), 1362 (m), 1321 (w), 1304 (w), 1271 (m), 1263 (sh), 1247 (m),
1226 (m), 1185 (m), 1160 (m), 1137 (w), 1113 (m), 1101 (w), 1091 (w),
1082 (w), 1058 (w), 1048 (w), 1030 (w), 1008 (w), 972 (w), 954 (m), 942
(m), 917 (w), 883 (w), 857 (w), 822 (m), 815 (m), 767 (w), 739 (w), 682 (w),
661 (w), 641 (w), 624 (w), 591 (w), 583 (w), 529 (m), 499 (w).

Forma VI

3410 (s), 3334 (sh), 3271 (s), 3217 (s), 3188 (s), 3172 (s), 3032 (sh), 2938
(m), 2915 (m), 2846 (m), 2675 (m), 2581 (m), 2539 (sh), 2449 (m), 2216
(s), 1670 (s), 1603 (s), 1593 (s), 1577 (s), 1470 (m), 1444 (s), 1397 (m),
1381 (s), 1369 (sh), 1350 (m), 1323 (m), 1304 (m), 1272 (m), 1247 (m),
1219 (s), 1187 (m), 1164 (m), 1132 (m), 1120 (m), 1099 (m), 1030 (w),
1008 (w), 983 (w), 960 (m), 942 (m), 920 (w), 887 (m), 854 (w), 838 (w),
815 (m), 776 (sh), 767 (w), 739 (w), 727 (sh), 677 (w), 655 (w), 635 (m),
607 (w), 542 (w), 530 (w), 499 (w), 472 (w), 426 (w).

Forma VII

3480 (sh), 3459 (s), 3166 (m), 3146 (m), 3031 (m), 3007 (m), 2926 (m),
2870 (sh), 2853 (m), 2664 (m), 2570 (m), 2540 (sh), 2460 (m), 2221 (m),
1673 (s), 1613 (sh), 1592 (s), 1578 (sh), 1552 (m), 1475 (m), 1445 (m),
1398 (m), 1366 (m), 1319 (m), 1303 (m), 1275 (m), 1248 (m), 1226 (m),
1187 (m), 1177 (m), 1161 (m), 1133 (w), 1114 (w), 1101 (w), 1033 (w),
1009 (w), 973 (w), 952 (m), 942 (m), 925 (w), 919 (w), 882 (m), 855 (w),
823 (m), 815 (m), 769 (w), 735 (w), 690 (w), 642 (m), 627 (w), 608 (w), 581
(w), 571 (w), 559 (w), 547 (w), 501 (w).

Forma VIII

3379 (m), 3342 (m), 3298 (m), 3234 (m), 3188 (s), 3141 (s), 3027 (w), 2938
(m), 2866 (w), 2844 (m), 2787 (w), 2729 (w), 2679 (m), 2598 (m), 2210 (s),
1658 (s), 1611 (s), 1576 (w), 1556 (m), 1472 (m), 1464 (m), 1443 (s), 1404
(s), 1385 (sh), 1369 (m), 1331 (sh), 1321 (m), 1302 (w), 1286 (w), 1264 (w),
1249 (m), 1230 (s), 1177 (m), 1162 (m), 1128 (w), 1117 (w), 1099 (w), 1084
(w), 1033 (w), 1008 (w), 971 (w), 958 (m), 941 (m), 926 (w), 917 (w), 898
(w), 882 (w), 870 (w), 857 (w), 836 (w), 826 (w), 803 (s), 767 (w), 733 (w),
687 (m), 655 (w), 641 (m), 618 (w), 599 (w), 554 (w), 535 (w), 503 (w), 493
(w), 470 (w), 439 (w).

Forma XI

3415 (s), 3290 (m), 3282 (m), 3234 (s), 3196 (s), 3176 (s), 3005 (m), 2993 (m), 2938 (m), 2849 (m), 2678 (m), 2629 (m), 2592 (m), 2473 (m), 2457 (m), 2217 (s), 1680 (s), 1673 (s), 1608 (s), 1594 (sh), 1576 (s), 1474 (m), 1457 (sh), 1440 (s), 1427 (sh), 1401 (m), 1372 (m), 1365 (m), 1354 (m), 1321 (m), 1304 (sh), 1281 (m), 1263 (w), 1247 (m), 1236 (m), 1222 (s), 1185 (m), 1175 (m), 1169 (m), 1160 (sh), 1128 (m), 1121 (m), 1100 (m), 1086 (m), 1032 (w), 1019 (w), 978 (w), 958 (m), 942 (m), 921 (w), 893 (w), 884 (m), 856 (m), 813 (m), 775 (w), 764 (w), 739 (w), 731 (w), 699 (w), 673 (m), 658 (w), 634 (m), 608 (m), 567 (m), 544 (m), 535 (w), 502 (w), 492 (w), 476 (w), 466 (w), 455 (w).

Forma XIV

3458 (s), 2923 (m), 2853 (m), 2696 (w), 2595 (w), 2456 (w), 2218 (m), 1674 (s), 1617 (m), 1598 (s), 1580 (sh), 1559 (sh), 1472 (m), 1445 (m), 1401 (m), 1383 (m), 1369 (m), 1321 (m), 1304 (w), 1263 (sh), 1240 (m), 1226 (m), 1216 (m), 1186 (m), 1169 (m), 1159 (m), 1123 (m), 1096 (m), 1057 (w), 1034 (w), 986 (w), 956 (m), 941 (m), 924 (w), 883 (w), 864 (w), 853 (m), 810 (m), 801 (m), 762 (m), 735 (m), 641 (w), 629 (m), 501 (m).

Forma XV

3458 (s), 3281 (m), 3227 (m), 3187 (sh), 2935 (m), 2925 (sh), 2866 (w), 2701 (w), 2594 (w), 2455 (w), 2217 (m), 1675 (s), 1617 (m), 1598 (m), 1578 (m), 1472 (m), 1444 (m), 1401 (m), 1380 (m), 1369 (m), 1357 (sh), 1320 (w), 1303 (w), 1265 (m), 1241 (m), 1227 (m), 1215 (m), 1203 (w), 1186 (w), 1172 (m), 1123 (w), 1097 (w), 1087 (w), 1032 (w), 986 (w), 956 (w), 941 (m), 924 (w), 882 (w), 853 (w), 835 (w), 812 (w), 802 (w), 762 (w), 736 (w), 676 (w), 641 (w), 630 (w).

Dále se uvádějí nejrelevantnější píky Ramanova spektra jednotlivých forem se stanovenou přesností $\pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

Forma I

3 3128 (m), 3071 (m), 3044 (w), 3011 (w), 2993 (m), 2975 (m), 2956 (m), 2912 (m), 2868 (m), 2849 (m), 2214 (s), 1674 (m), 1618 (m), 1594 (s), 1578 (s), 1553 (m), 1475 (w), 1446 (m), 1400 (w), 1367 (m), 1347 (m), 1337 (m),

1322 (m), 1303 (m), 1282 (m), 1267 (m), 1244 (s), 1229 (m), 1184 (m),
1174 (m), 1138 (m), 1097 (m), 1052 (m), 1033 (m), 1014 (m), 974 (w), 957
(w), 940 (m), 925 (w), 914 (w), 881 (m), 836 (w), 818 (m), 794 (w), 783 (w),
767 (w), 753 (w), 729 (w), 693 (w), 674 (w), 658 (w), 644 (w), 625 (w), 608
(w), 587 (w), 581 (w), 540 (w), 503 (w), 492 (w), 477 (w), 443 (w), 438 (w),
407 (w), 380 (w), 328 (w), 298 (w), 268 (w), 252 (w), 230 (w), 211 (w).

Forma II

3128 (w), 3113 (w), 3068 (m), 3040 (w), 3031 (w), 2992 (m), 2974 (m),
2957 (m), 2905 (m), 2865 (m), 2850 (m), 2222 (m), 2210 (s), 1679 (m),
1617 (m), 1603 (s), 1579 (s), 1552 (m), 1476 (w), 1447 (m), 1404 (w), 1369
(m), 1358 (m), 1347 (m), 1323 (m), 1304 (m), 1277 (m), 1266 (m), 1245
(m), 1233 (w), 1220 (w), 1186 (m), 1176 (m), 1134 (w), 1102 (w), 1051 (m),
1033 (m), 1010 (w), 974 (w), 957 (w), 942 (m), 927 (w), 917 (w), 882 (m),
862 (w), 846 (w), 830 (m), 819 (m), 786 (w), 767 (w), 755 (w), 735 (w), 695
(w), 679 (w), 661 (w), 641 (w), 632 (w), 608 (w), 586 (w), 541 (w), 506 (w),
495 (w), 477 (w), 447 (w), 438 (w), 405 (w), 379 (w), 330 (w), 298 (w), 270
(w), 255 (w), 228 (w), 212 (m).

Forma III

3128 (w), 3087 (sh), 3061 (m), 2995 (m), 2984 (m), 2966 (m), 2957 (m),
2939 (m), 2916 (m), 2867 (m), 2790 (w), 2220 (s), 1675 (m), 1619 (s), 1595
(s), 1579 (s), 1554 (m), 1476 (w), 1446 (m), 1404 (w), 1376 (w), 1352 (m),
1328 (m), 1303 (m), 1285 (m), 1272 (m), 1266 (m), 1247 (s), 1228 (w),
1215 (w), 1170 (m), 1137 (w), 1098 (m), 1058 (w), 1034 (w), 989 (w), 957
(m), 942 (m), 924 (m), 884 (m), 858 (w), 839 (m), 826 (m), 783 (w), 752 (w),
731 (w), 702 (w), 678 (w), 659 (w), 628 (w), 609 (w), 581 (w), 563 (w), 546
(w), 496 (w), 482 (w), 469 (w), 444 (w), 409 (m), 367 (w), 352 (w), 328 (w),
285 (w), 264 (w), 249 (w), 212 (m).

Forma IV

3160 (w), 3145 (w), 3109 (m), 3073 (m), 3008(w), 2987 (m), 2973 (m), 2959
(w), 2936 (w), 2910 (m), 2870 (w), 2849 (m), 2797 (w), 2226 (s), 1665 (w),
1622 (m), 1588 (s), 1549 (m), 1478 (m), 1445 (m), 1410 (w), 1355 (m),
1346 (m), 1322 (m), 1277 (m), 1252 (m), 1189 (m), 1144 (w), 1116 (m),
1049 (w), 1034 (w), 1005 (w), 973 (w), 943 (m), 927 (w), 916 (w), 883 (m),

831 (m), 817 (w), 770 (w), 757 (w), 736 (w), 695 (w), 685 (w), 661 (w), 642 (w), 628 (w), 610 (w), 587 (w), 536 (w), 504 (w), 493 (w), 475 (w), 460 (w), 439 (w), 409 (w), 390 (w), 344 (w), 317 (w), 277 (w), 248 (w), 223 (w).

Forma V

3112 (w), 3091 (m), 3074 (m), 3028 (w), 3004 (w), 2081 (m), 2933 (w), 2919 (m), 2866 (w), 2841 (w), 2787 (w), 2222 (s), 1663 (w), 1618 (m), 1607 (m), 1577 (s), 1552 (m), 1478 (m), 1440 (m), 1406 (w), 1381 (m), 1358 (m), 1342 (m), 1321 (m), 1307 (m), 1276 (m), 1252 (m), 1235 (m), 1189 (m), 1143 (w), 1105 (w), 1092 (w), 1052 (w), 1012 (w), 974 (w), 944 (m), 927 (w), 918 (w), 885 (m), 860 (w), 847 (w), 830 (m), 771 (m), 757 (w), 736 (w), 696 (w), 684 (w), 660 (w), 642 (w), 626 (w), 610 (w), 583 (w), 541 (m), 501 (w), 478 (w), 441 (w), 410 (w), 381 (w), 323 (w), 302 (w), 282 (w), 239 (w), 226 (w).

Forma XI

3133 (m), 3094 (w), 3078 (m), 3060 (m), 3004 (w), 2989 (m), 2968 (m), 2943 (m), 2923 (w), 2897 (m), 2871 (w), 2852 (w), 2835 (w), 2221 (s), 1676 (m), 1613 (s), 1578 (s), 1544 (m), 1473 (m), 1447 (m), 1424 (m), 1401 (w), 1375 (m), 1353 (m), 1342 (m), 1325 (m), 1302 (m), 1279 (m), 1264 (m), 1246 (m), 1233 (m), 1222 (w), 1197 (w), 1186 (w), 1171 (m), 1130 (w), 1102 (w), 1078 (m), 1049 (w), 1018 (w), 983 (w), 959 (w), 942 (m), 923 (m), 886 (m), 857 (w), 838 (m), 817 (m), 765 (w), 749 (w), 733 (w), 698 (w), 673 (w), 658 (w), 634 (w), 627 (w), 609 (w), 566 (w), 546 (w), 535 (w), 503 (w), 492 (w), 481 (w), 467 (w), 440 (w), 432 (w), 406 (m), 366 (w), 354 (w), 327 (w), 285 (w), 241 (w).

Forma XIV

3128 (w), 3061 (m), 3002 (m), 2995 (m), 2983 (w), 2966 (m), 2957 (m), 2938 (m), 2914 (m), 2867 (m), 2219 (s), 1675 (m), 1619 (s), 1596 (s), 1579 (s), 1554 (m), 1475 (w), 1446 (m), 1404 (w), 1374 (w), 1352 (m), 1329 (w), 1322 (w), 1303 (m), 1285 (m), 1273 (m), 1265 (m), 1247 (m), 1228 (w), 1216 (w), 1204 (w), 1187 (w), 1170 (m), 1137 (w), 1098 (m), 1058 (w), 1034 (w), 989 (w), 958 (w), 942 (m), 924 (m), 884 (m), 858 (w), 840 (m), 825 (w), 782 (w), 752 (w), 732 (w), 701 (w), 678 (w), 657 (w), 629 (w), 609 (w), 581 (w), 563 (w), 546 (w), 536 (w), 496 (w), 482 (w), 469 (w), 443 (w),

409 (m), 397 (w), 367 (w), 328 (w), 319 (w), 286 (w), 265 (w), 248 (w), 212 (w).

Tabulka III

Hodnoty obrazců práškové rentgenové difrakce XRD polymorfních forem (pro hodnocení se použilo 10 charakteristických píků každého polymorfu). Přístroj XRD je nastaveno pro $2\theta \pm 0,1$

Forma I

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	8,501	10,40	21
2	7,898	11,19	17
3	6,606	13,39	31
4	6,532	13,54	25
5	6,416	13,79	26
6	5,590	15,84	28
7	4,210	21,09	63
8	3,761	23,64	18
9	3,632	24,49	100
10	3,452	25,79	26

Forma II

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	8,426	10,49	29
2	7,541	11,73	25
3	6,742	13,12	41
4	6,119	14,46	33
5	5,455	16,24	39
6	4,592	19,32	30
7	4,425	20,05	26
8	4,083	21,75	54

9	3,782	23,50	100
10	3,380	26,35	37

Forma III

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	15,165	5,82	32
2	8,034	11,00	27
3	5,944	14,89	27
4	5,224	16,96	23
5	5,089	17,41	15
6	4,932	17,97	18
7	4,195	21,16	23
8	4,029	22,05	35
9	3,520	25,28	100
10	3,181	28,03	16

Forma IV

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	9,732	9,08	22
2	6,885	12,85	10
3	6,102	14,50	22
4	5,246	16,89	9
5	4,695	18,89	100
6	4,344	20,43	20
7	4,088	21,72	12
8	3,615	24,61	67
9	3,258	27,35	17
10	3,164	28,18	12

Forma V

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	9,466	9,34	14
2	8,166	10,83	15
3	6,807	13,00	20
4	6,569	13,47	12
5	4,742	18,70	16
6	4,563	19,44	100
7	4,416	20,09	32
8	4,231	20,98	12
9	3,503	25,41	64
10	3,408	26,13	14

Forma VI

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	9,762	9,05	29
2	8,841	10,00	17
3	6,780	13,05	52
4	4,250	20,89	42
5	4,177	21,26	100
6	3,888	22,85	37
7	3,846	23,11	20
8	3,766	23,61	41
9	3,724	23,87	17
10	3,594	24,76	20

Forma VII

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	8,472	10,43	18
2	6,336	13,97	10
3	5,476	16,17	10

4	4,893	18,12	9
5	4,664	19,01	100
6	4,236	20,96	30
7	3,676	24,19	10
8	3,609	24,65	71
9	3,561	24,99	8
10	3,071	29,05	16

Forma VIII

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	7,656	11,55	18
2	6,672	13,26	34
3	6,538	13,53	20
4	5,721	15,48	20
5	5,244	16,89	54
6	4,700	18,87	25
7	4,475	19,82	45
8	4,330	20,49	34
9	3,745	23,74	100
10	3,240	27,50	20

Forma IX

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	7,044	12,56	31
2	6,712	13,18	22
3	5,487	16,14	40
4	5,218	16,98	30
5	4,897	18,10	46
6	4,714	18,81	42
7	4,445	19,96	67
8	3,554	25,04	100

07.01.04

9	3,333	26,72	32
10	3,173	28,10	31

Forma X

No.	d (Å)	2 θ	I/I ₀
1	15,817	5,58	31
2	9,123	9,69	23
3	8,280	10,68	27
4	7,953	11,12	28
5	6,561	13,48	42
6	6,440	13,74	36
7	5,507	16,08	35
8	4,167	21,30	98
9	4,132	21,49	49
10	3,576	24,88	100

Forma XI

No.	d (Å)	2 θ	I/I ₀
1	10,348	8,54	39
2	7,077	12,50	25
3	6,717	13,17	28
4	4,778	18,56	23
5	4,599	19,28	34
6	4,490	19,76	100
7	4,239	20,94	51
8	4,186	21,21	18
9	3,504	25,40	66
10	3,391	26,26	69

Forma XIII

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	6,579	13,45	85
2	6,121	14,46	63
3	5,424	16,33	28
4	5,047	17,56	47
5	4,884	18,15	21
6	4,344	20,43	64
7	4,301	20,63	25
8	4,181	21,24	100
9	3,414	26,08	45
10	3,145	28,36	23

Forma XIV.

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	15,012	5,88	29
2	7,980	11,08	20
3	5,182	17,10	24
4	4,886	18,14	100
5	4,189	21,19	20
6	3,999	22,21	24
7	3,494	25,47	64
8*			
9*			
10*			

* další píky vykazují intenzity menší než 3× šum

Forma XV.

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	16,422	5,38	27
2	9,225	9,58	55

3	8,281	10,68	38
4	6,430	13,76	66
5	5,541	15,98	44
6	3,985	22,29	65
7	3,782	23,50	43
8	3,592	24,77	60
9	3,389	26,28	100
10	3,358	26,52	30

Forma XVI:

No.	d (Å)	2θ	I/I ₀
1	11,249	7,85	36
2	10,139	8,71	46
3	8,348	10,59	100
4	4,555	19,47	31
5	4,201	21,13	51
6	3,955	22,46	50
7	3,749	23,72	40
8	3,629	24,51	87
9	3,325	26,79	44
10	2,817	31,74	44

Průmyslová využitelnost

Krystalické modifikace 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu, krystalické modifikace 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazindihihydrochloridu a amorfnní 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid vhodné zvláště pro přípravu pevné formy léčiv.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina, kterou je solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu ve své krystalické modifikaci.
2. Solvát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid monoacetonát v krystalické modifikaci I.
3. Solvát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid jakožto monoasolvát s tetrahydrofuranem v krystalické modifikaci II.
4. Solvát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid monosolvát s tetrahydrofuranem v krystalické modifikaci XV.
5. Solvát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid hemisolvát s tetrahydrofuranem v krystalické modifikaci X.
6. Solvát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid monomethanolát v krystalické modifikaci XI.
7. Solvát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid monosolvát s n-heptanem v krystalické modifikaci XIV.
8. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoliv nároku 1 až 7.
9. Použití sloučenin podle kteréhokoliv nároku 1 až 7 pro

výrobu léčiva k ošetřování a k prevenci poruch a stavů, jako jsou depresivní poruchy, úzkostlivost, bipolární poruchy, manie, demence, na substanci závislé poruchy, sexuální dysfunkce, poruchy přijímání potravy, obezita, fibromyalgie, poruchy spánku, psychiatrické poruchy, infarkt mozku, tense, vedlejší účinky při léčení hypertense, mozkové poruchy, chronická bolest, akromegalie, hypogonadismus, sekundární amenorhea, předmenstruační syndrom a nežádoucí puerperální laktace.

10. Sloučenina, kterou je hydrát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu ve své krystalické modifikaci.

11. Hydrát podle nároku 10, kterým je 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid monohydrát v krystalické modifikaci V.

12. Hydrát podle nároku 10, kterým je 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid seskvihydrát v krystalické modifikaci VI.

13. Hydrát podle nároku 10, kterým je 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid hemihydrát v krystalické modifikaci VIII.

14. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoliv nároku 10 až 13.

15. Použití sloučenin podle kteréhokoliv nároku 10 až 13 pro výrobu léčiva k ošetřování a k prevenci poruch a stavů, jako jsou depresivní poruchy, úzkostlivost, bipolární poruchy, manie, demence, na substanci závislé poruchy, sexuální dysfunkce, poruchy přijímání potravy, obezita, fibromyalgie, poruchy spánku, psychiatrické poruchy, infarkt mozku, tense, vedlejší

účinky při léčení hypertense, mozkové poruchy, chronická bolest, akromegalie, hypogonadismus, sekundární amenorhea, předmenstruační syndrom a nežádoucí puerperální laktace.

16. Sloučenina, kterou je anhydrát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu ve své krystalické modifikaci.

17. Sloučenina podle nároku 16 v krystalické modifikaci IV.

18. Sloučenina podle nároku 16 v krystalické modifikaci III.

19. Sloučenina podle nároku 16 v krystalické modifikaci VII.

20. Sloučenina podle nároku 16 v krystalické modifikaci IX.

21. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoliv nároku 16 až 20.

22. Použití sloučenin podle kteréhokoliv nároku 16 až 20 pro výrobu léčiva k ošetřování a k prevenci poruch a stavů, jako jsou depresivní poruchy, úzkostlivost, bipolární poruchy, manie, demence, na substanci závislé poruchy, sexuální dysfunkce, poruchy přijímání potravy, obezita, fibromyalgie, poruchy spánku, psychiatrické poruchy, infarkt mozku, tense, vedlejší účinky při léčení hypertense, mozkové poruchy, chronická bolest, akromegalie, hypogonadismus, sekundární amenorhea, předmenstruační syndrom a nežádoucí puerperální laktace.

23. Sloučenina, kterou je 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazindihydrochlorid ve své krystalické modifikaci.

24. Dihydrochlorid podle nároku 23, kterým je 1-[4-(5-kyano-

indol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazindi -
hydrochlorid ve krystalické modifikaci XIII.

25. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 23 nebo 24.

26. Použití sloučenin podle kteréhokoliv nároku 23 nebo 24 pro
výrobu léčiva k ošetřování a k prevenci poruch a stavů, jako
jsou depresivní poruchy, úzkostlivost, bipolární poruchy, ma-
nie, demence, na substanci závislé poruchy, sexuální dysfunk-
ce, poruchy přijímání potravy, obezita, fibromyalgie, poruchy
spánku, psychiatrické poruchy, infarkt mozku, tense, vedlejší
účinky při léčení hypertense, mozkové poruchy, chronická bo-
lest, akromegalie, hypogonadismus, sekundární amenorhea, před-
menstruační syndrom a nežádoucí puerperální laktace.

27. Sloučenina, kterou je amorfní 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)-
butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid.

28. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 27.

29. Použití sloučenin podle nároku 27 pro výrobu léčiva
k ošetřování a k prevenci poruch a stavů, jako jsou depresivní
poruchy, úzkostlivost, bipolární poruchy, manie, demence, na
substanci závislé poruchy, sexuální dysfunkce, poruchy přijí-
mání potravy, obezita, fibromyalgie, poruchy spánku, psychiat-
rické poruchy, infarkt mozku, tense, vedlejší účinky při léče-
ní hypertense, mozkové poruchy, chronická bolest, akromegalie,
hypogonadismus, sekundární amenorhea, předmenstruační syndrom
a nežádoucí puerperální laktace.

30. Způsob přípravy formy I podle nároku 2, v y z n a č u-
j í c í s e t í m, že

1) se disperguje 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamo-

ylbenzofuran-5-yl)piperazin v acetonu,

- 2) zásada 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinu se převádí přísadou 1N kyseliny chlorovodíkové na hydrochloridovou sůl při teplotě mezi 30 °C a teplotou varu acetonu, s výhodou v rozmezí 40 až 50 °C,
- 3) vysráží se forma I při teplotě místnosti,
- 4) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridacetonát a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

31. Způsob přípravy formy I podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

- 1) se suspenduje v acetonu forma III 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)-butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu,
- 2) směs se míchá při teplotě místnosti po dobu několika hodin až dní, s výhodou 10 až 20 dní,
- 3) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridacetonát a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

32. Způsob přípravy formy II podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

- 1) se disperguje 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin v tetrahydrofuranu,
- 2) zásada 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin se převádí přísadou 1N kyseliny chlorovodíkové na hydrochloridovou sůl při teplotě mezi 10 a 60 °C,
- 3) vysráží se forma II při teplotě místnost,
- 4) odfiltruje se vysrážený solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu s tetrahydrofuranem a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

33. Způsob přípravy formy II podle nároku 3, v y z n a č u-
j í c í s e t í m, že

- 1) se suspenduje forma III 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu podle nároku 18 v tetrahydrofuranu,
- 2) směs se míchá při teplotě místnosti po dobu několika hodin až dní, s výhodou 15 až 30 dní,
- 3) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridacetonát a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

34. Způsob přípravy formy XV podle nároku 4, v y z n a č u-
j í c í s e t í m, že

- 1) se disperguje 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin v tetrahydrofuranu,
- 2) zásada 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin se převádí přísadou 1N kyseliny chlorovodíkové na hydrochloridovou sůl při teplotě mezi -10 a 10 °C,
- 3) vysráží se forma XV při teplotě místnosti,
- 4) odfiltruje se vysrážený solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu s tetrahydrofuranem a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

35. Způsob přípravy formy X podle nároku 5, v y z n a č u-
j í c í s e t í m, že

- 1) se disperguje 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin v tetrahydrofuranu,
- 2) zásada 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin se převádí přísadou 1N kyseliny chlorovodíkové na hydrochloridovou sůl při teplotě v rozmezí 10 až 40 °C,
- 3) vysráží se forma II při teplotě místnosti,
- 4) odfiltruje se vysrážený solvát 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)bu-

tyl]]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu s tetrahydrofuranem a usuší se ve vakuu při teplotě maximálně 80 °C.

36. Způsob přípravy formy XI podle nároku 6, v y z n a č u-
j í c í s e t í m, že

- 1) se suspenduje forma VI 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu podle nároku 12 v methanolu při teplotě v rozmezí 55 °C až teplota varu methanolu,
- 2) reakční směs se ochladí na teplotu v rozmezí -40 až -10 °C,
- 3) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridmethanolát při teplotě místnosti a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

37. Způsob přípravy formy V podle nároku 11, v y z n a č u-
j í c í s e t í m, že

- 1) se disperguje 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin v tetrahydrofuranu,
- 2) zásada 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin se převádí přísadou vodné kyseliny chlorovodíkové na hydrochloridovou sůl,
- 3) vysráží se forma V při teplotě místnosti,
- 4) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridmonohydrát a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

38. Způsob přípravy formy V podle nároku 11, v y z n a č u-
j í c í s e t í m, že

- 1) se míchá forma IV 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu podle nároku 17 ve vodě v množství 5 až 10-násobném oproti formě IV.
- 3) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridmonohyd -

rát a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti až do vytvoření monohydrátu formy V bez přebytku vody.

39. Způsob přípravy formy V podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

1) se míchá forma XIII 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazindihydrochloridu podle nároku 24 ve vodě,

3) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridmonohydrát a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

40. Způsob přípravy formy VI podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

1) se míchá forma IV 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu podle nároku 17 ve vodě, ve které je poměr soli k vodě 1:5 až 1:10,

3) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridseskvihydrát a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

41. Způsob přípravy formy VI podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

1) se míchá forma II 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu podle nároku 2 ve vodě po dobu alespoň jedné hodiny,

3) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridseskvihydrát a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

42. Způsob přípravy formy VIII podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

1) se míchá forma VI 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridseskvihydrátu podle nároku 12 ve vodě po dobu delší než 12 hodin,

3) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridhemihydrát a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

43. Způsob přípravy formy VIII podle nároku 13, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že

1) se míchá forma II 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu podle nároku 2 ve vodě po dobu 12 hodin,

3) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridhemihydrát a usuší se ve vakuu při teplotě místnosti.

44. Způsob přípravy formy IV podle nároku 17, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že

1) se suší forma V podle nároku 11 ve vakuu při teplotě v rozmezí 85 až 90 °C.

45. Způsob přípravy formy IV podle nároku 17, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že

1) se suší forma XI 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridmonomethanolátu podle nároku 6 při teplotě v rozmezí 55 až 65 °C.

46. Způsob přípravy formy III podle nároku 18, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že

1) se suší forma II podle nároku 3 ve vakuu při teplotě alespoň 100 °C.

47. Způsob přípravy formy VII podle nároku 19, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že

1) se temperuje forma IV 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu podle nároku 17 při teplotě alespoň 200 °C.

48. Způsob přípravy formy IX podle nároku 20, v y z n a-
č u j í c í s e t í m, že

- 1) se suší forma VIII 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu podle nároku 13 při teplotě v rozmezí 90 až 110 °C.

49. Způsob přípravy formy XIII podle nároku 24, v y z n a-
č u j í c í s e t í m, že

- 1) se disperguje 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin v organickém rozpouštědle ze souboru zahrnujícího tetrahydrofuran, ethanol, isopropanol a jejich směsi s vodou,
- 2) zásada 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin se převádí přísadou 2N nebo koncentrované kyseliny chlorovodíkové na hydrochloridovou sůl při teplotě v rozmezí 20 až 30 °C,
- 3) vysráží se forma XIII při teplotě místnosti,
- 4) odfiltruje se vysrážený 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazindihydrochlorid formy XIII,
- 5) suší se forma XIII ve vakuu při teplotě místnosti.

50. Způsob přípravy formy XVI podle nároku 27, v y z n a-
č u j í c í s e t í m, že

- 1) se rozpouští 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochlorid formy IV, II, VII nebo IX v systému acetonitril/voda v molárním poměru 1:1,
- 2) suší se vymrazováním nebo rozprašováním přes noc za získání forma XVI 1-[4-(5-kyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-karbamoylbenzofuran-5-yl)piperazinhydrochloridu.

51. Kompozice, v y z n ač u j í c í s e t í m, že obsa-
huje formu IV podle nároku 17 a formu V podle nároku 11.

52. Kompozice, v y z n ač u j í c í s e t í m, že obsa-

huje formu IV podle nároku 17 a formu V podle nároku 11 v molárním poměru přibližně 100:1 až 10:1.

53. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou látku v podstatě směs formy IV podle nároku 17 a formy V podle nároku 11.

54. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou látku v podstatě směs formy IV podle nároku 17 a formy V podle nároku 11 v molárním poměru přibližně 100:1 až 10:1.

55. Použití kompozice podle nároku 50 a/nebo 51 pro výrobu léčiva.

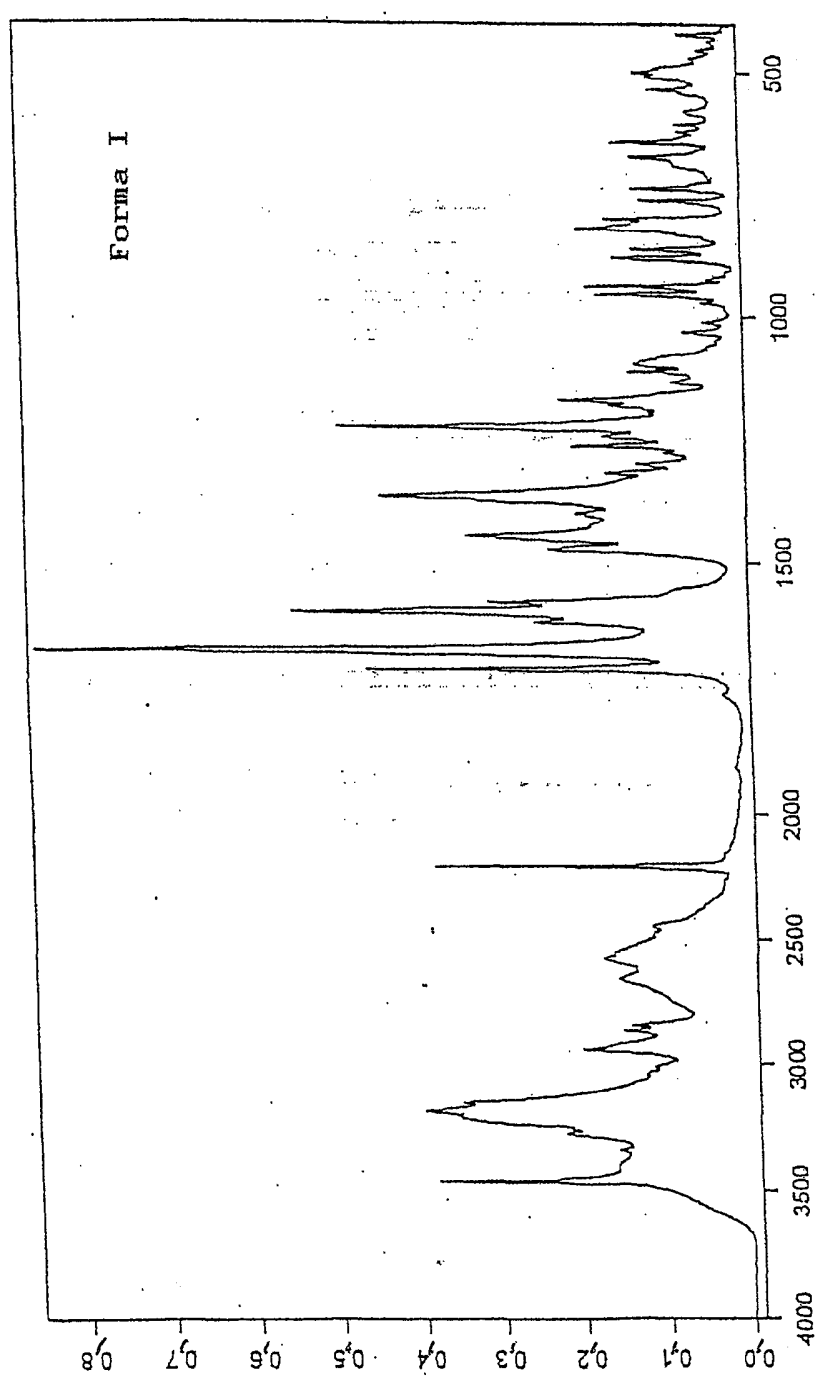
56. Formulace s prodlouženým uvolňováním, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje formu I podle nároku 2 a/nebo formu III podle nároku 18 a/nebo formu VIII podle nároku 13.

07.01.04

PV 2004-26

1/46

OBR. 1



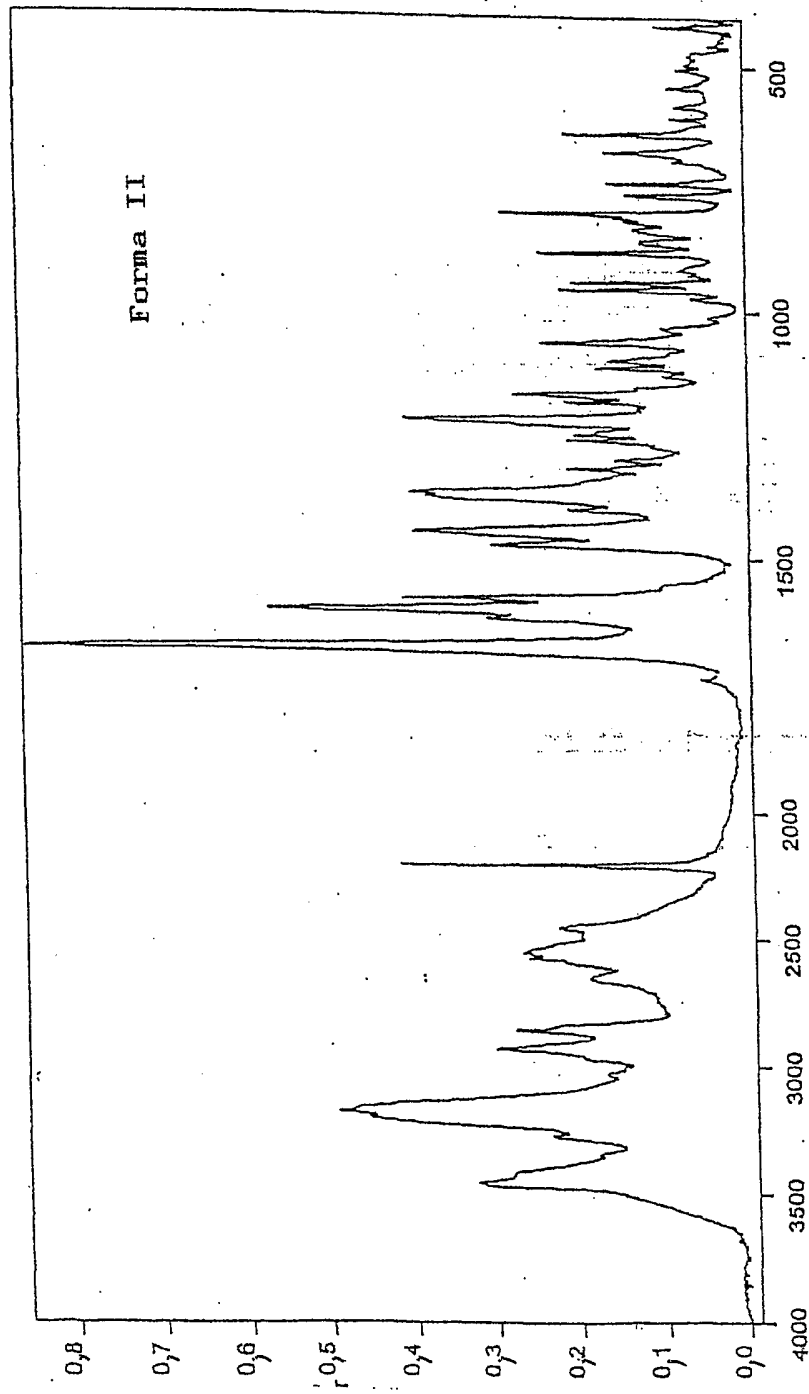
meth.

07.01.04

PV 2004-26

2/46

OBR. 2



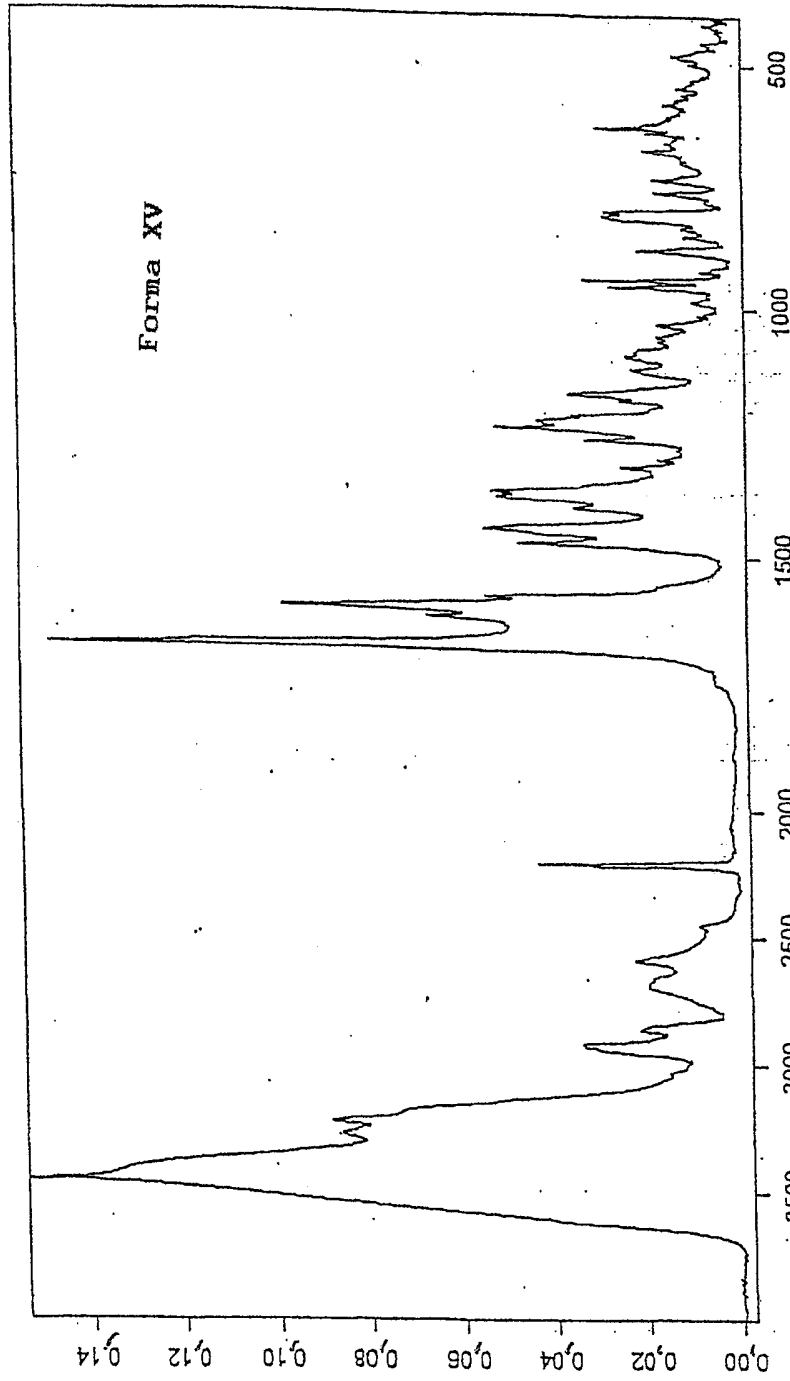
nom.

07.01.04

3/46

PV 2004-26

OBR. 3



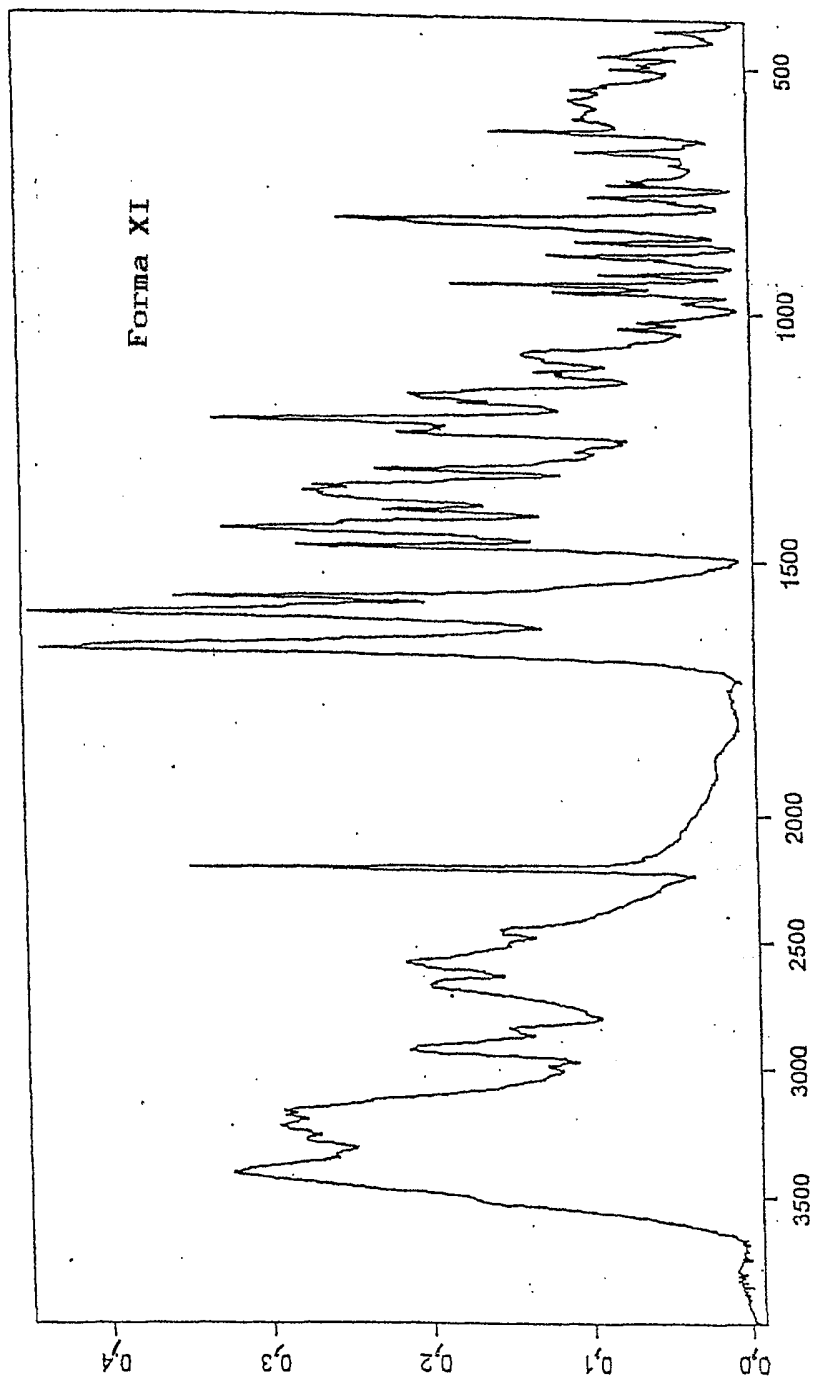
nom

07.01.04

4/46

-- PV 2004-26

OBR. 4



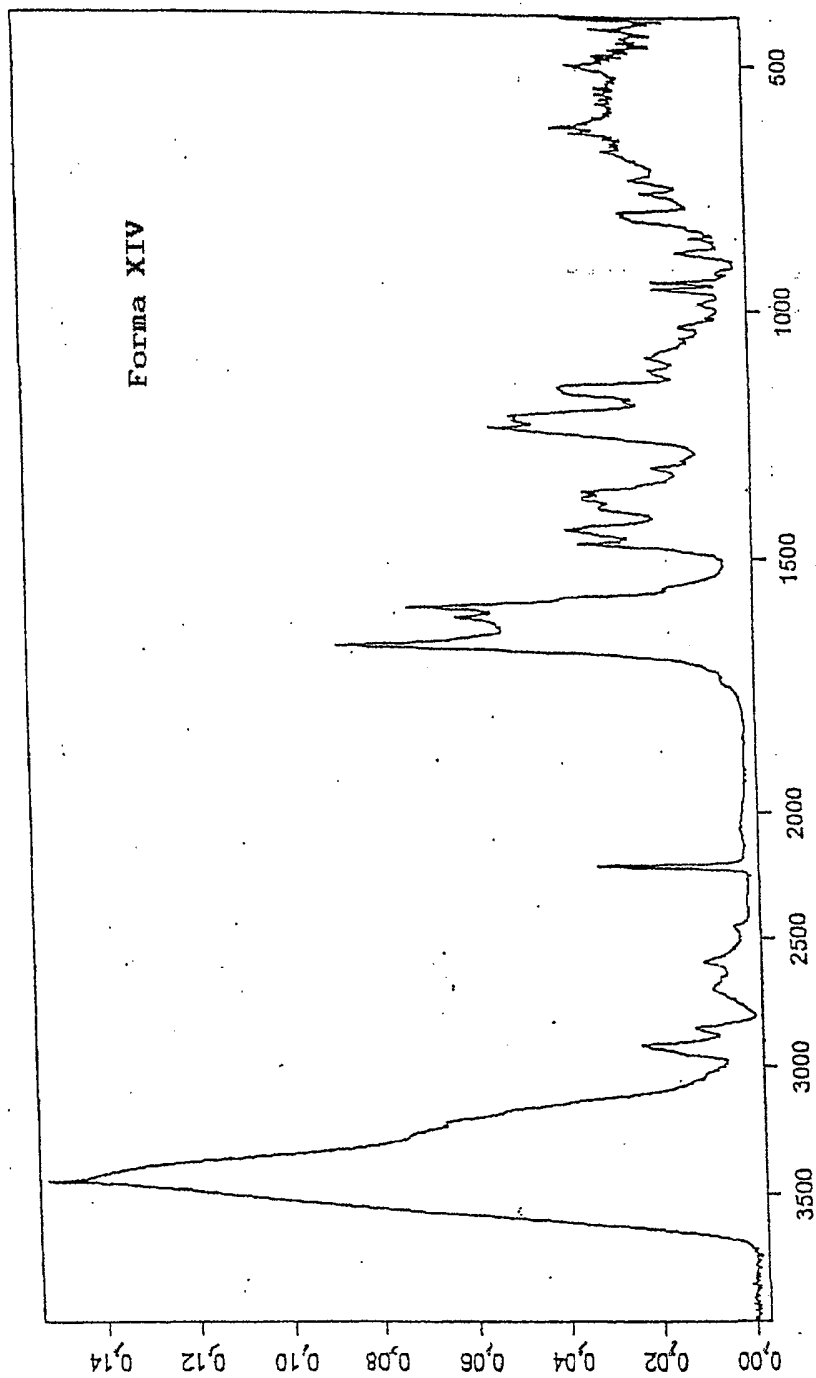
Mon.

07.01.04

PV 2004-26

5/46

OBR. 5



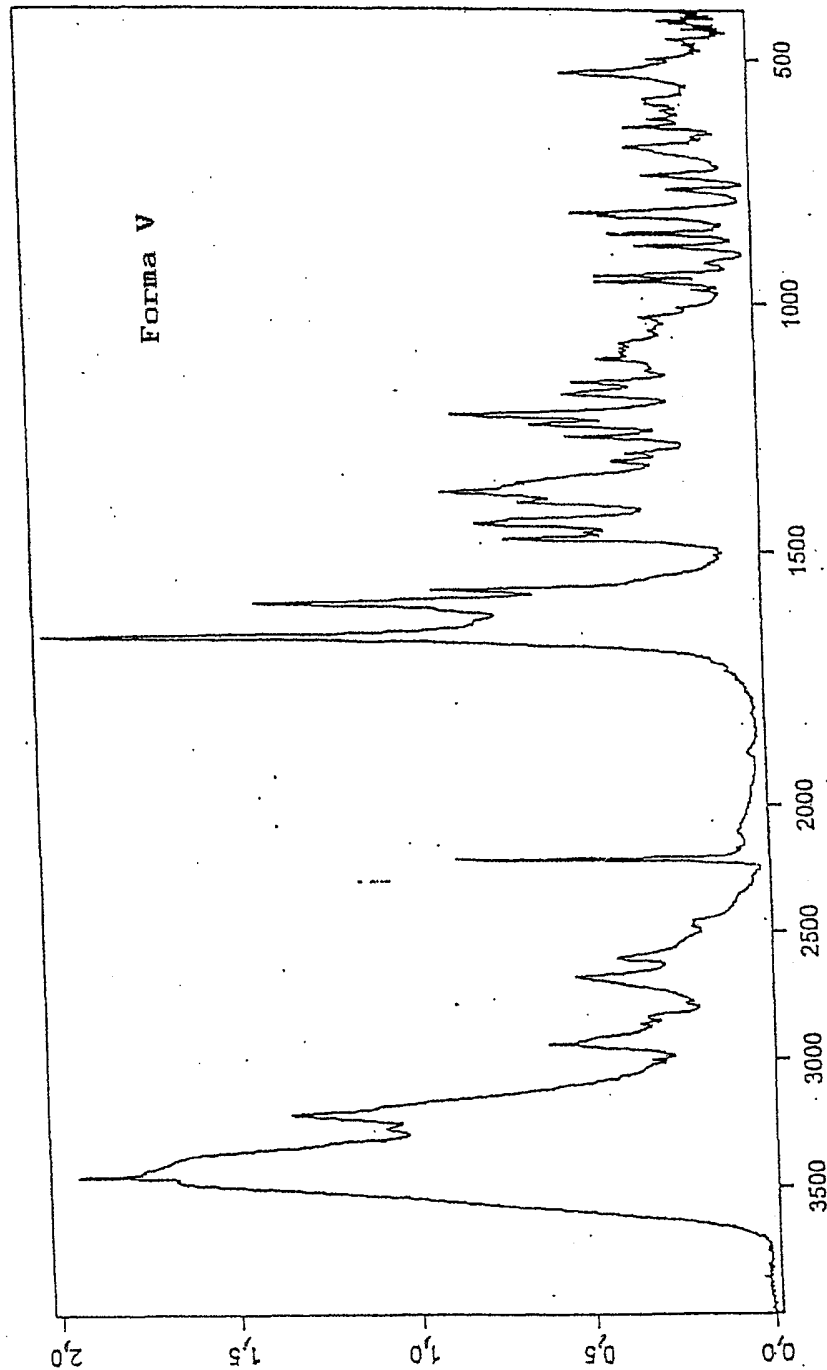
nom.

07.01.04

6/46

PV 2004-26

OBR. 6



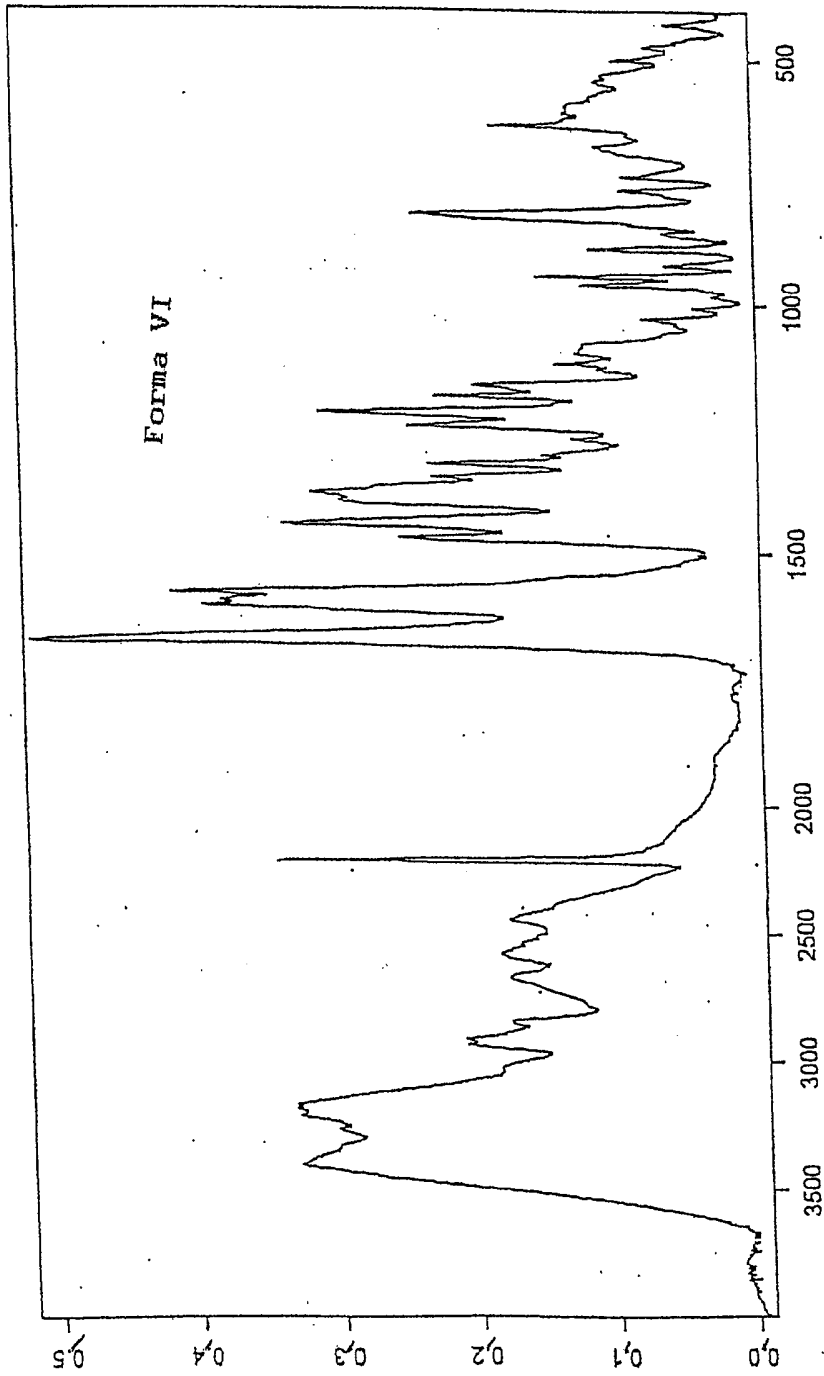
nom.

07.01.04

PV 2004-26

7/46

OBR. 7



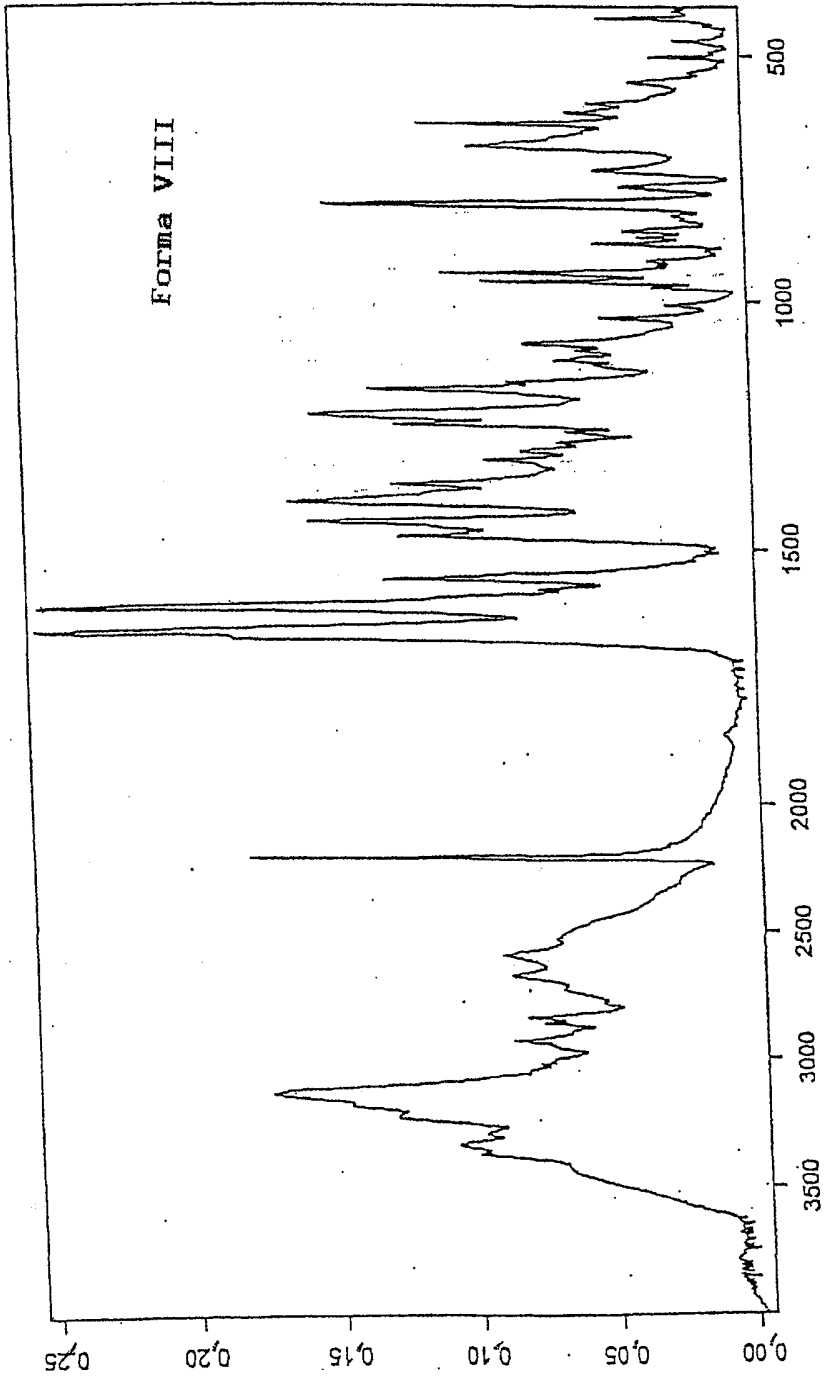
Mon.

07.01.04

8/46

PV 2004-26

OBR. 8



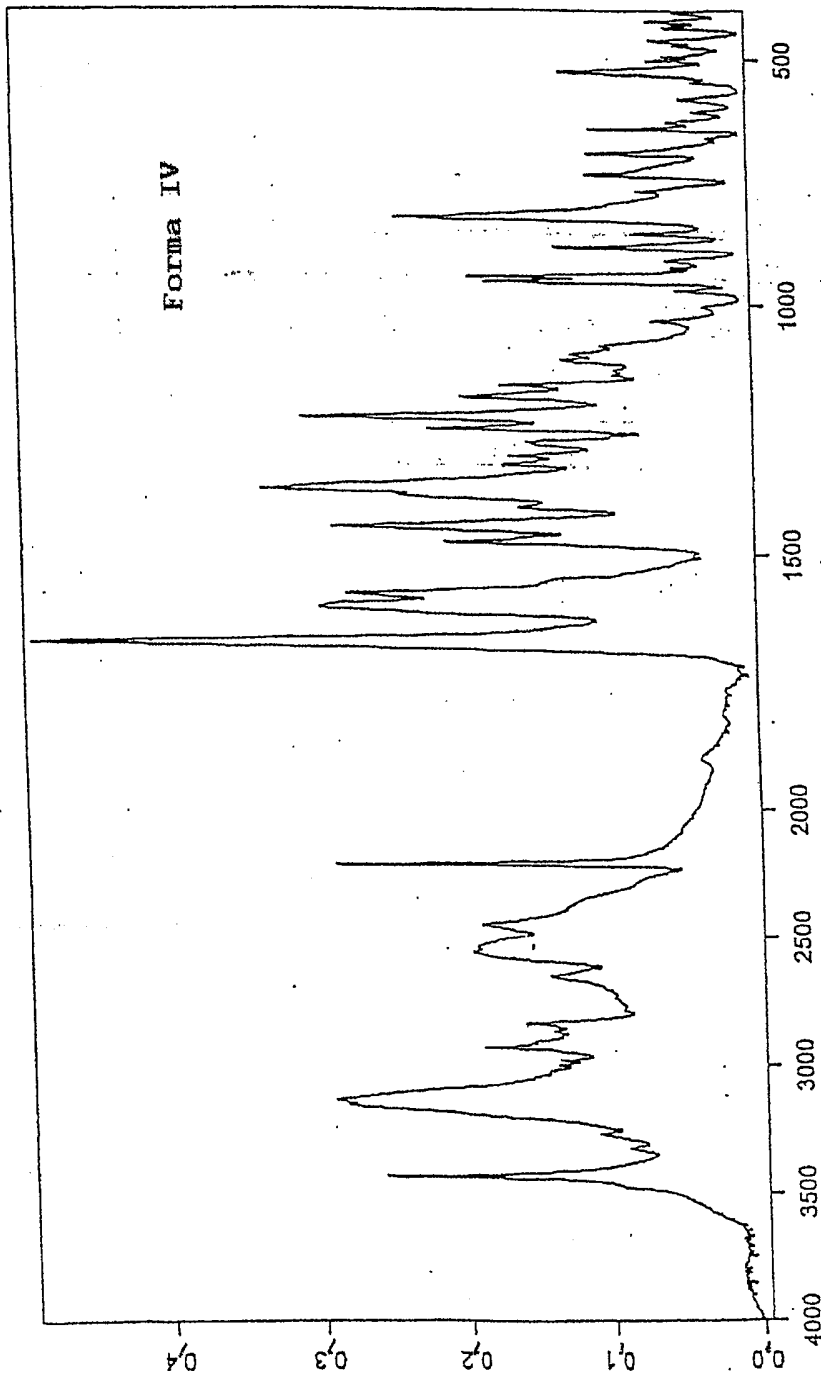
Mem.

07.01.04

9/46

PV 2004-26

OBR. 9



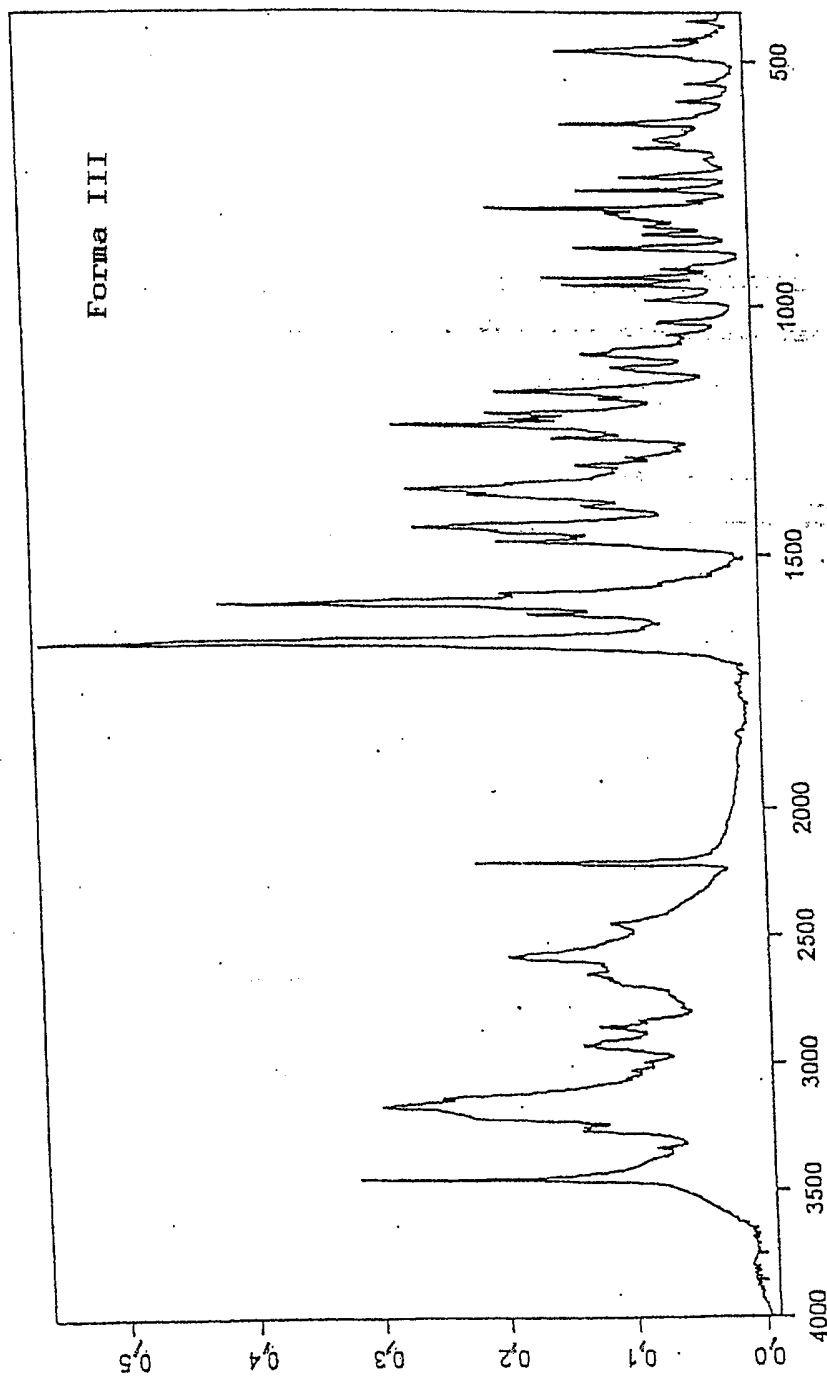
Mem.

07.01.04

PV 2004-26

10/46

OBR. 10



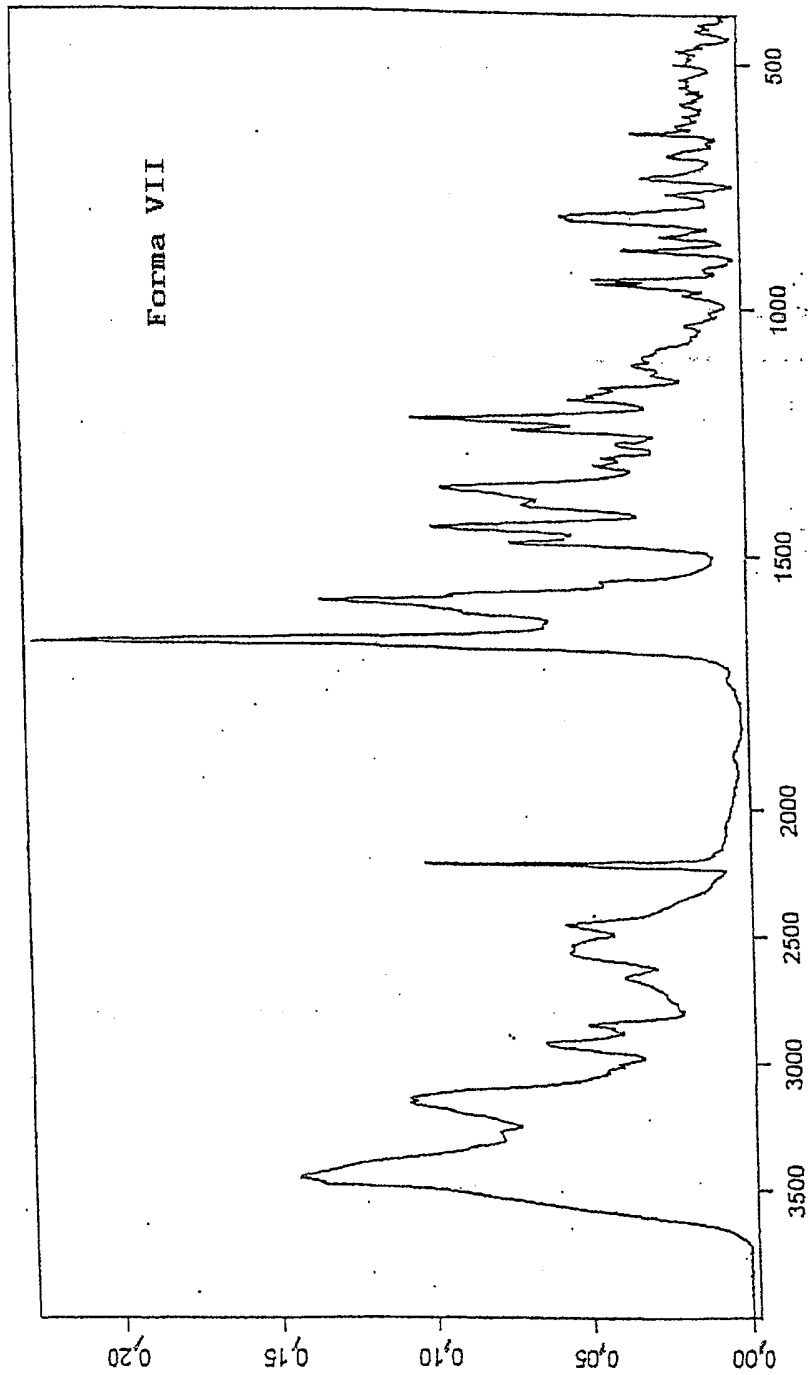
nm

07.01.04

PV 2004-26

11/46

OBR. 11



mm.

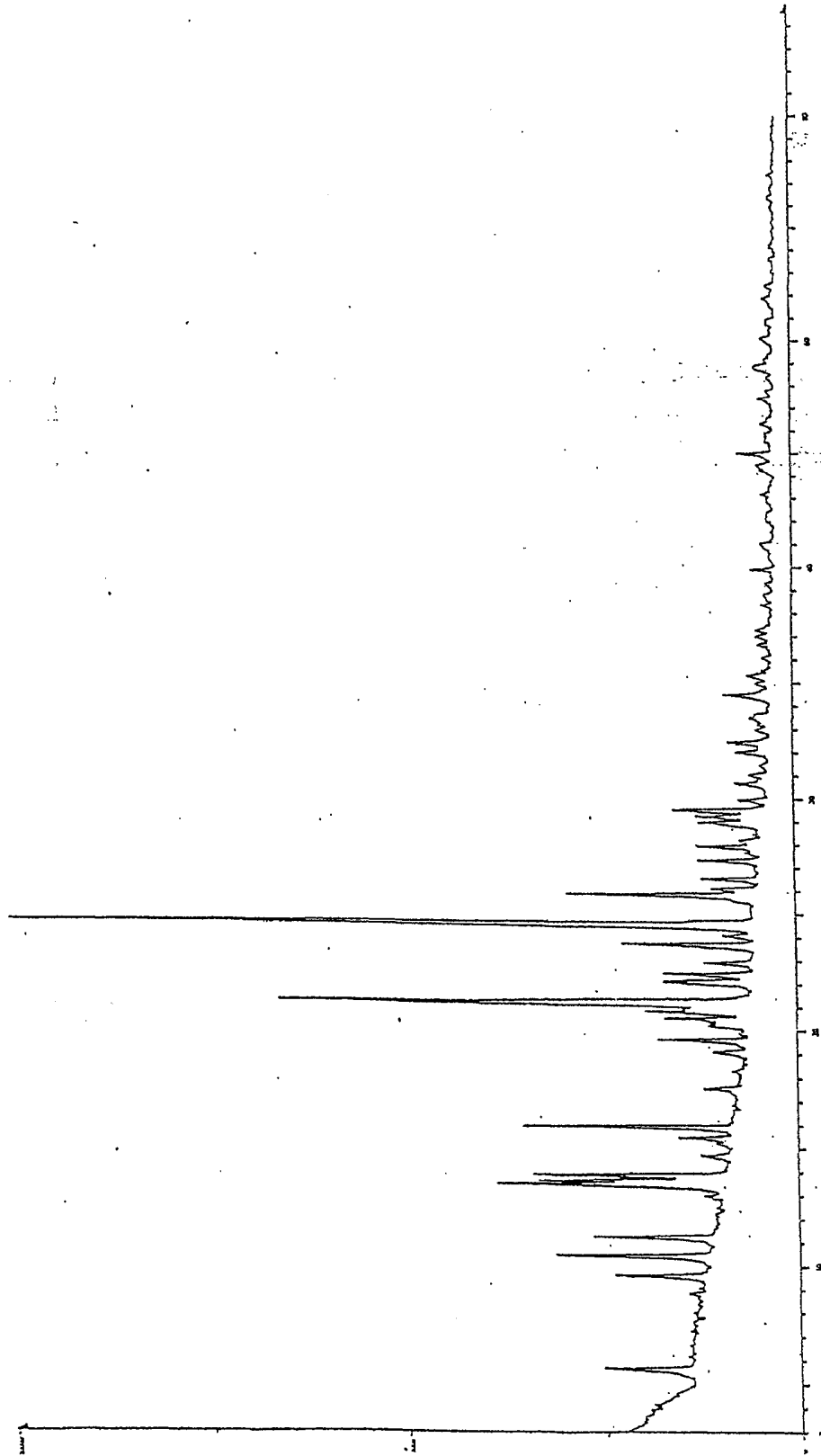
07.01.04

PV 2004-26

12/46

OBR. 12

Forma I



Mem.

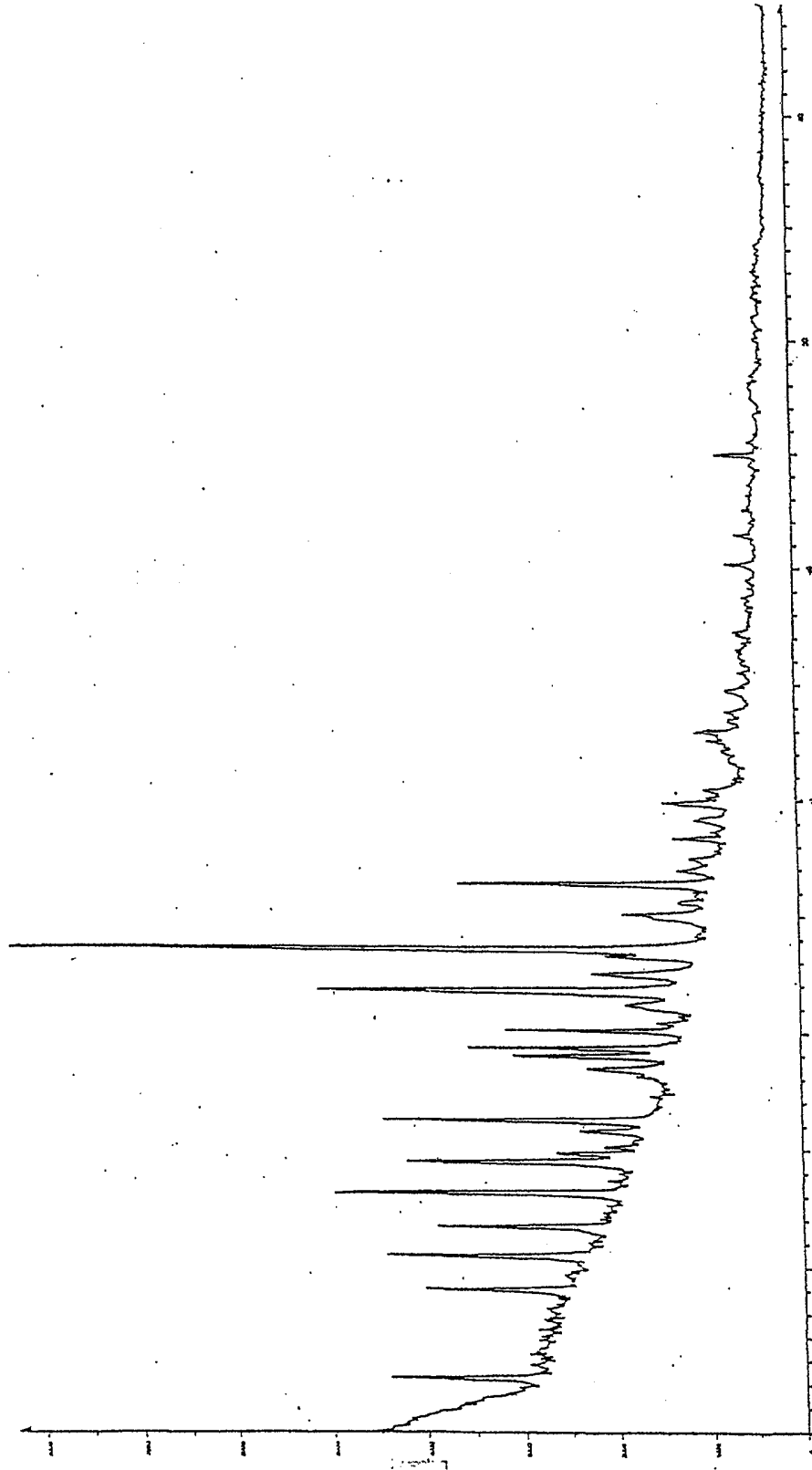
07.01.04

PV 2004-26

13/46

OBR. 13

Forma II



Am.

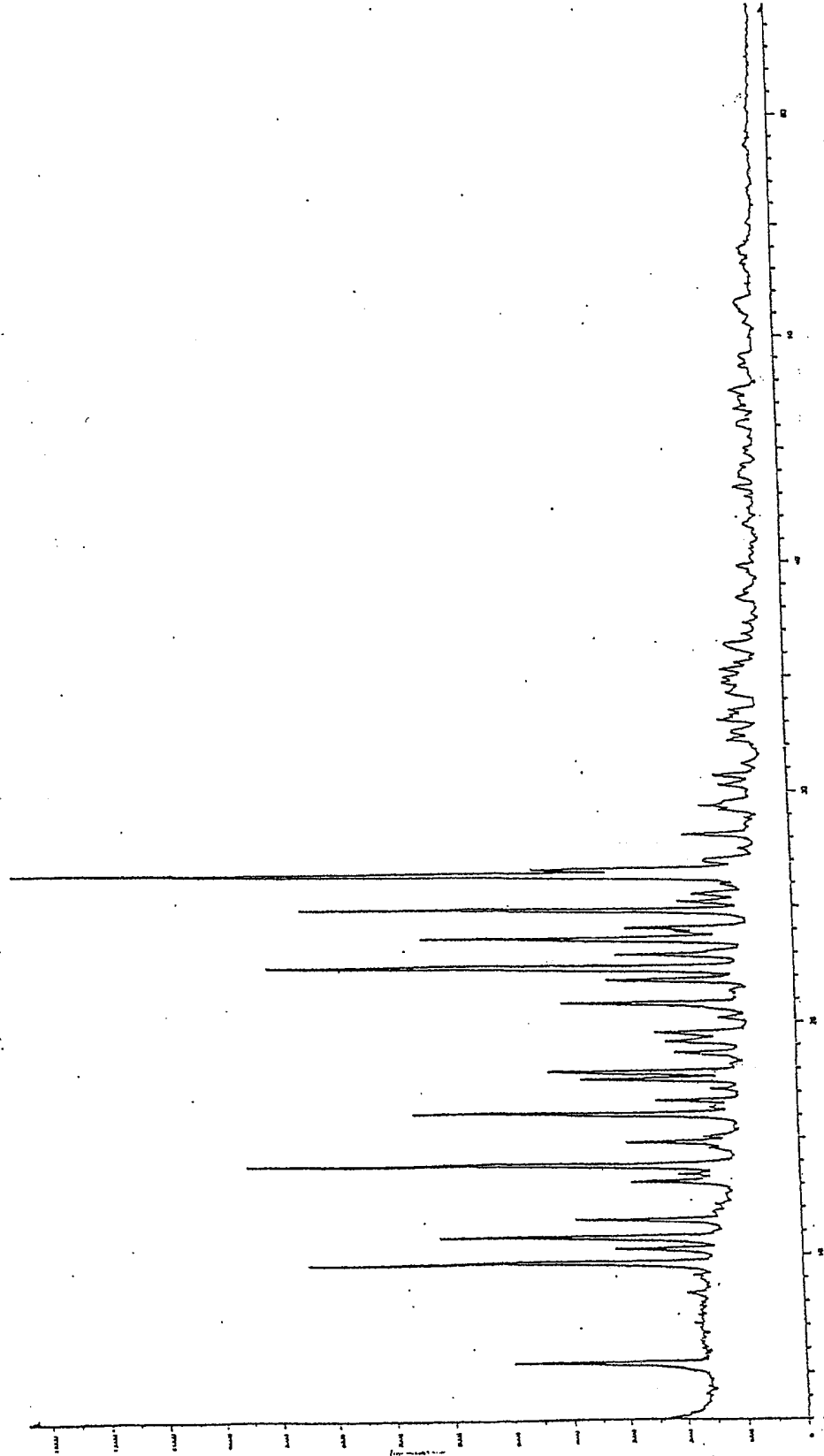
07.01.04

PV 2004-26

14/46

OBR. 14

Forma XV



Am.

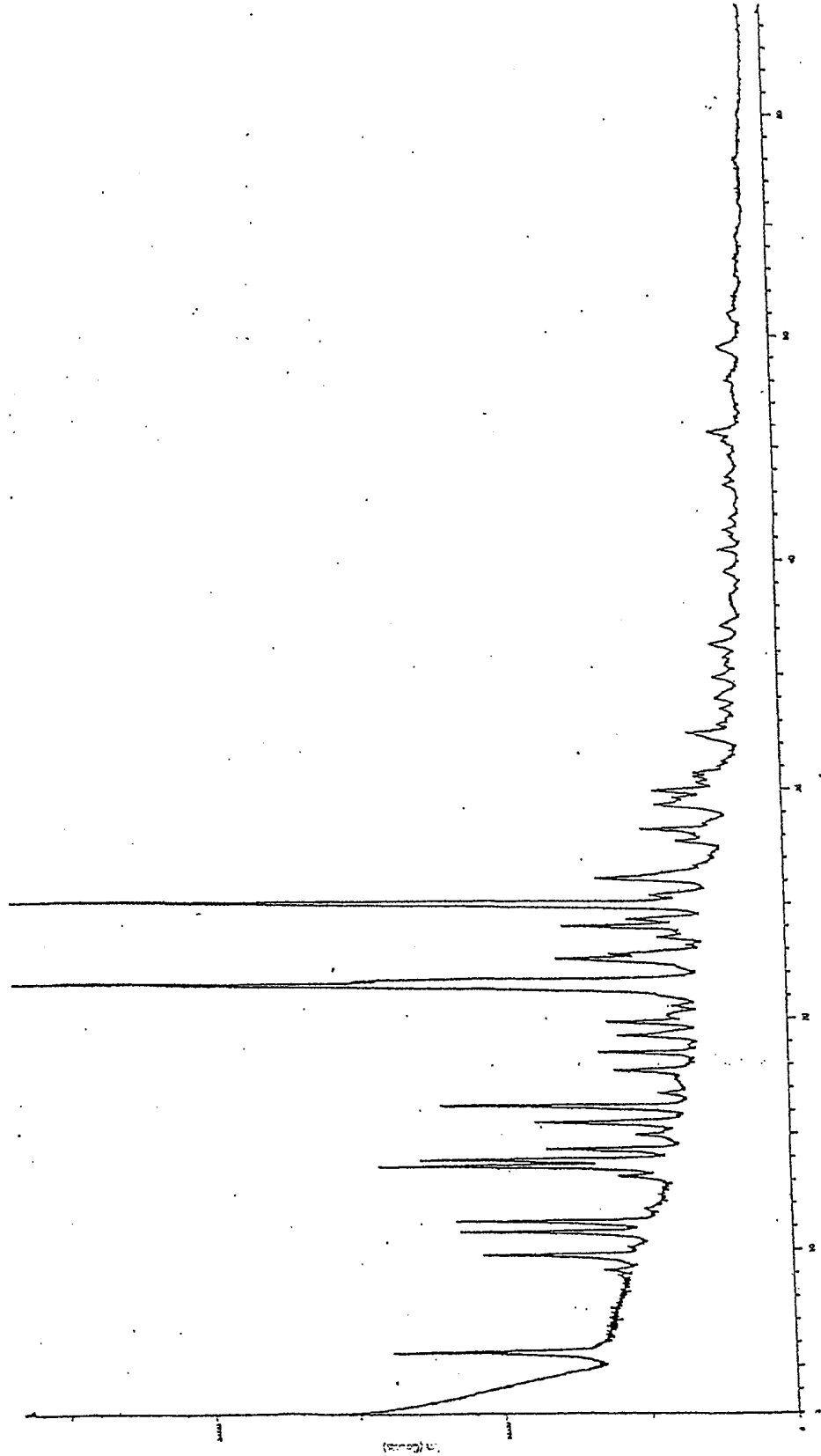
07.01.04

15/46

PV 2004-26

OBR. 15

Forma X



mem.

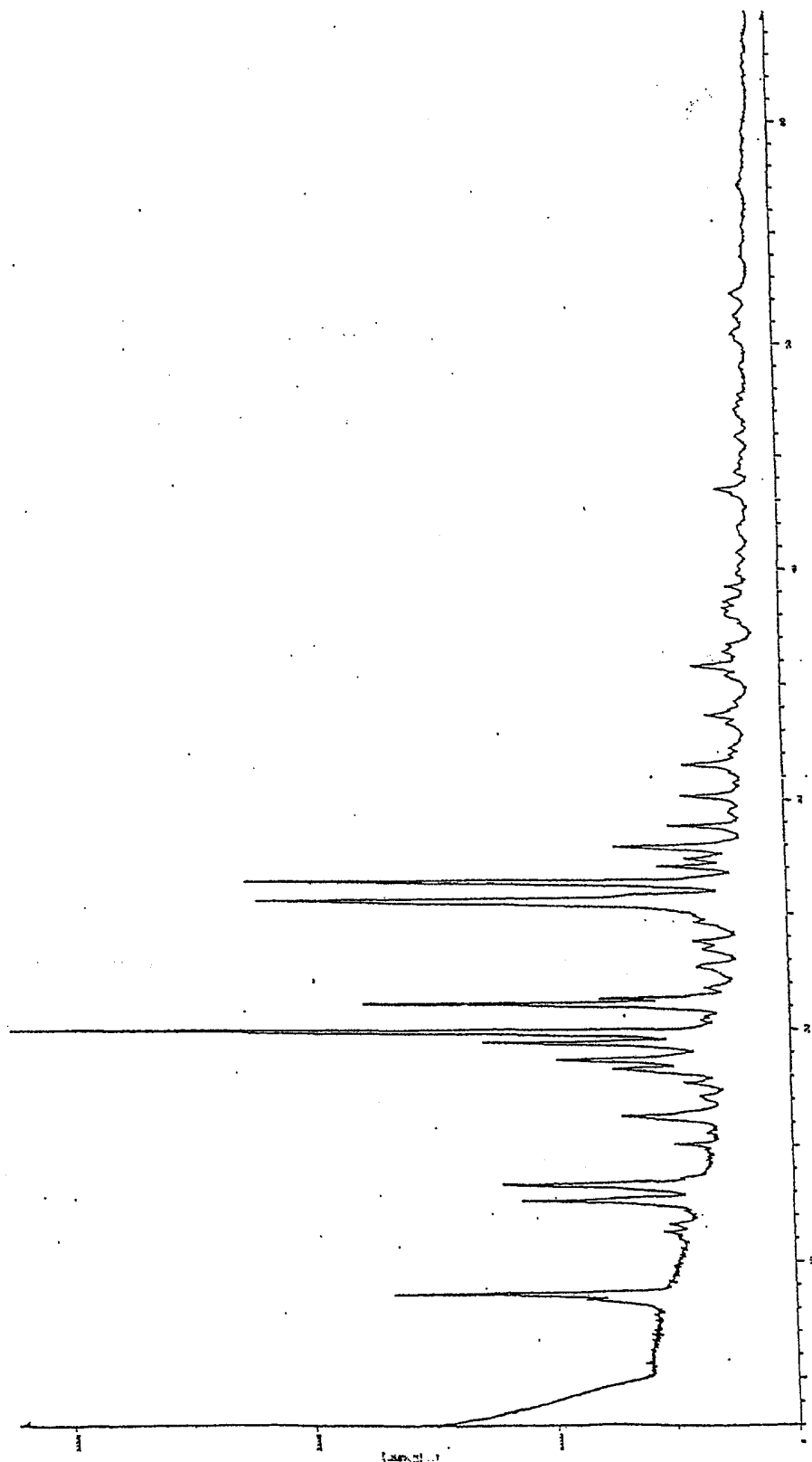
07.01.04

16/46

PV 2004-26

OBR. 16

Forma XI



nom.

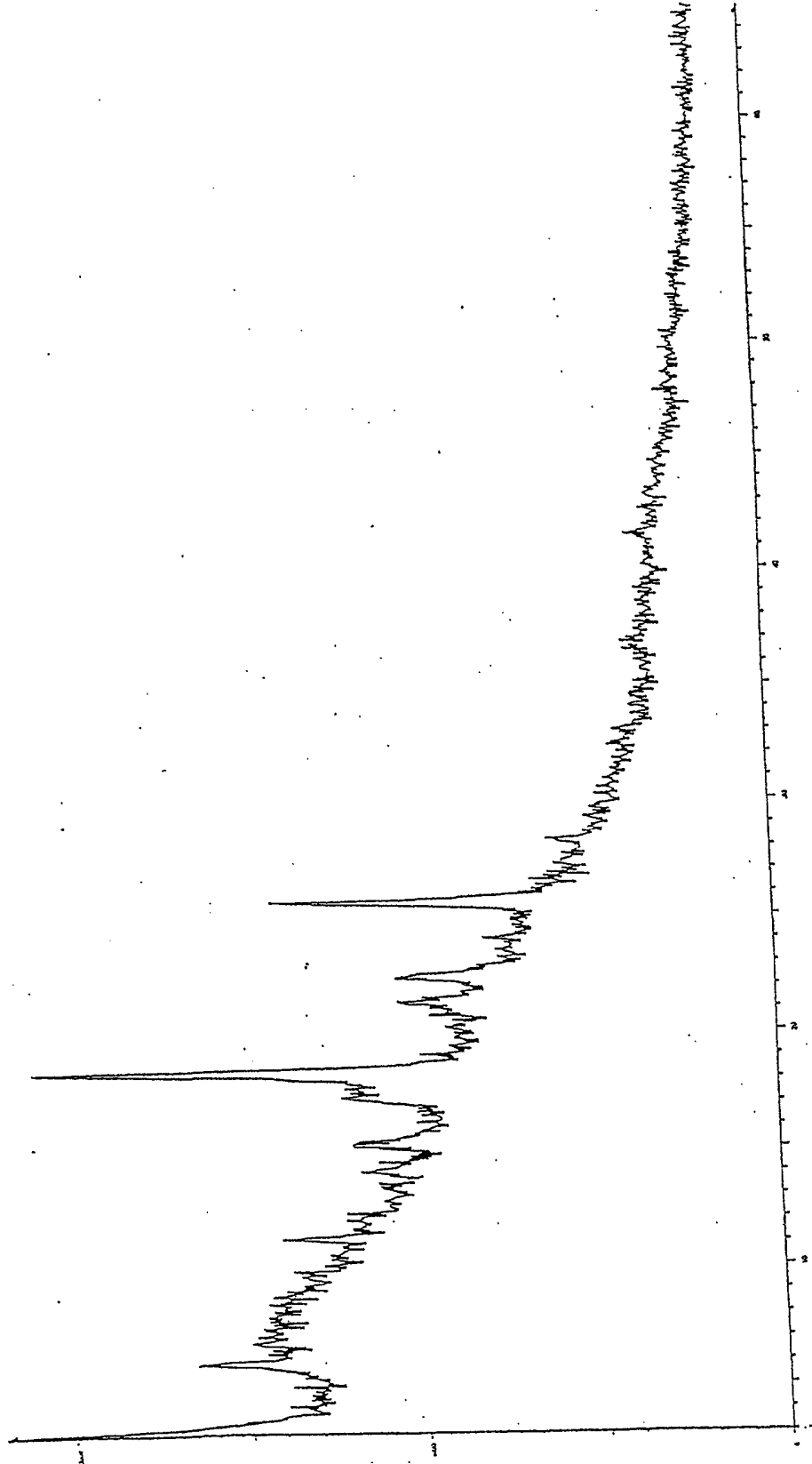
07.01.04

17/46

PV 2004-26

OBR. 17

Forma XIV



nom.

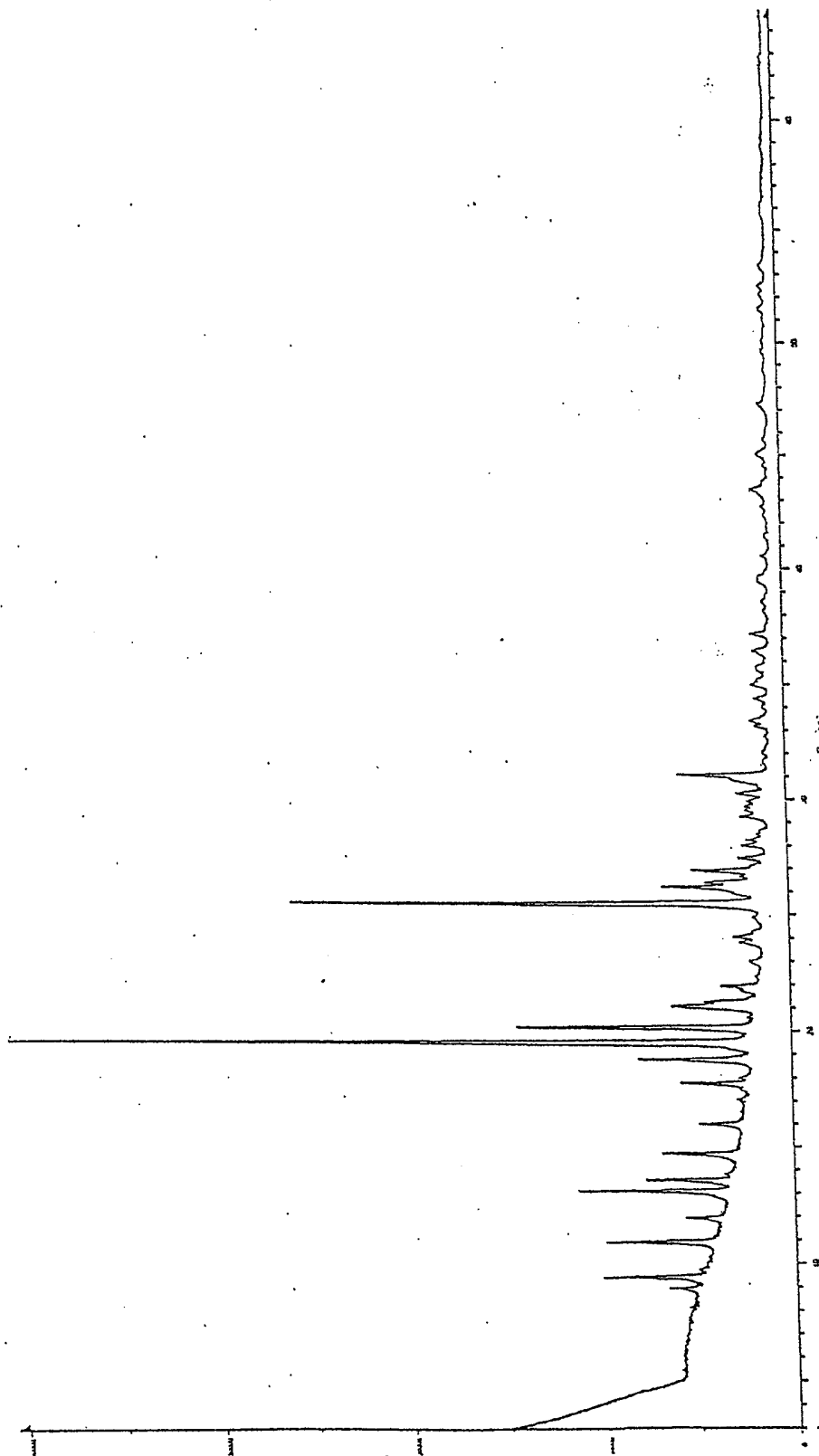
07.01.04

18/46

PV 2004-26

OBR. 18

Forma V



Mon.

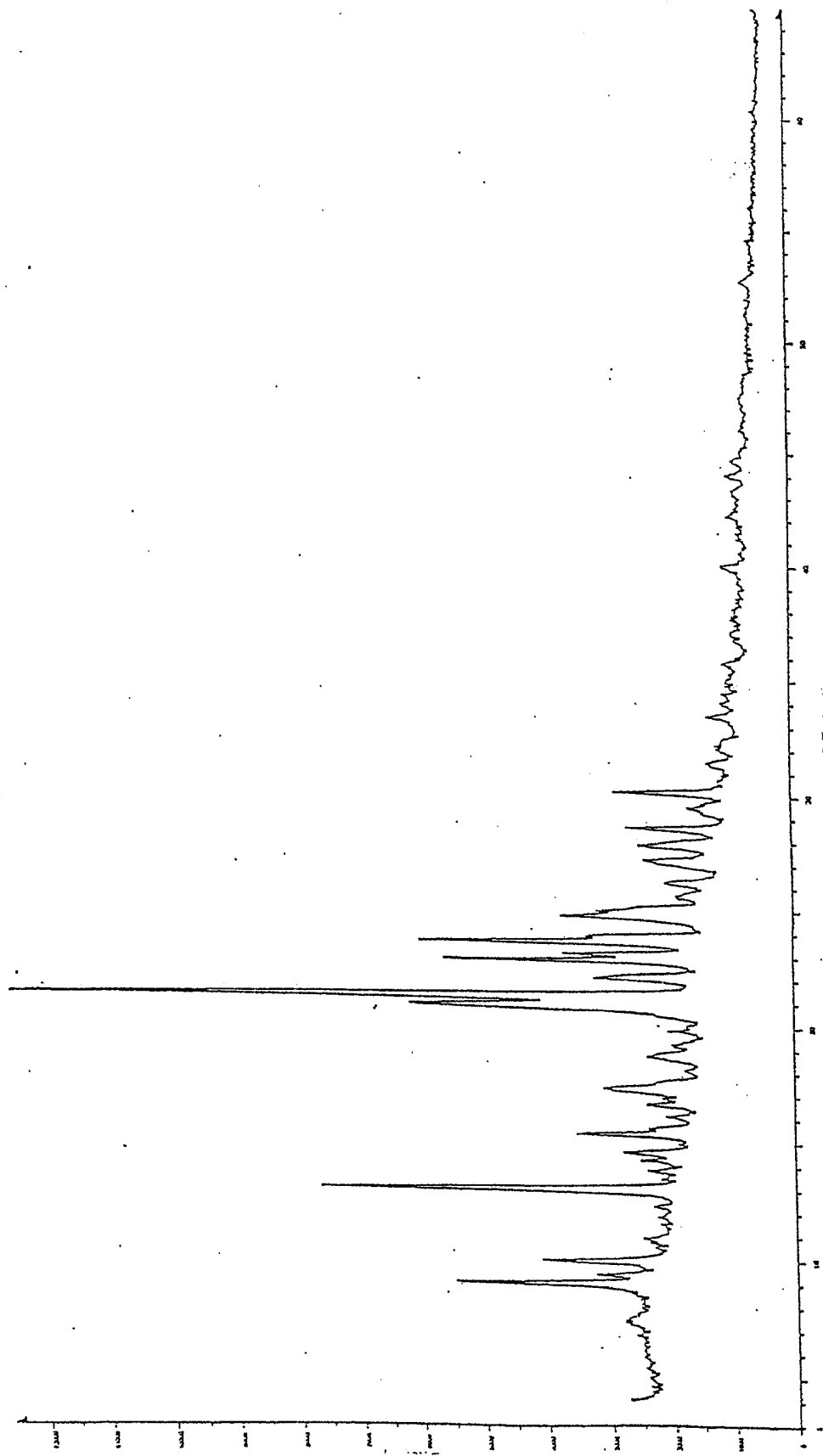
07.01.04

PV 2004-26

19/46

OBR. 19

Forma VI



nom.

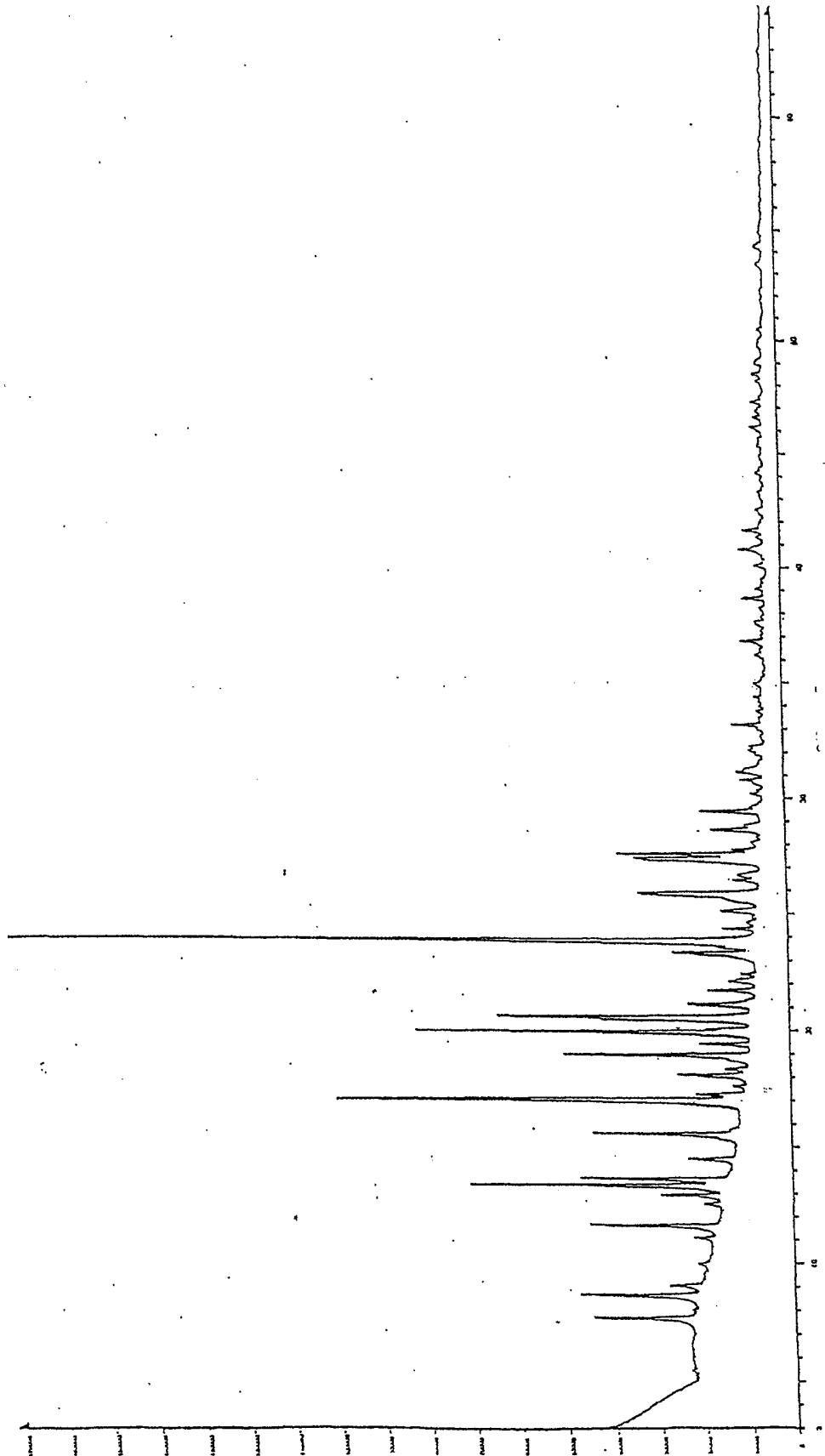
07.01.04

PV 2004-26

20/46

OBR- 20

Forma VIII



nom.

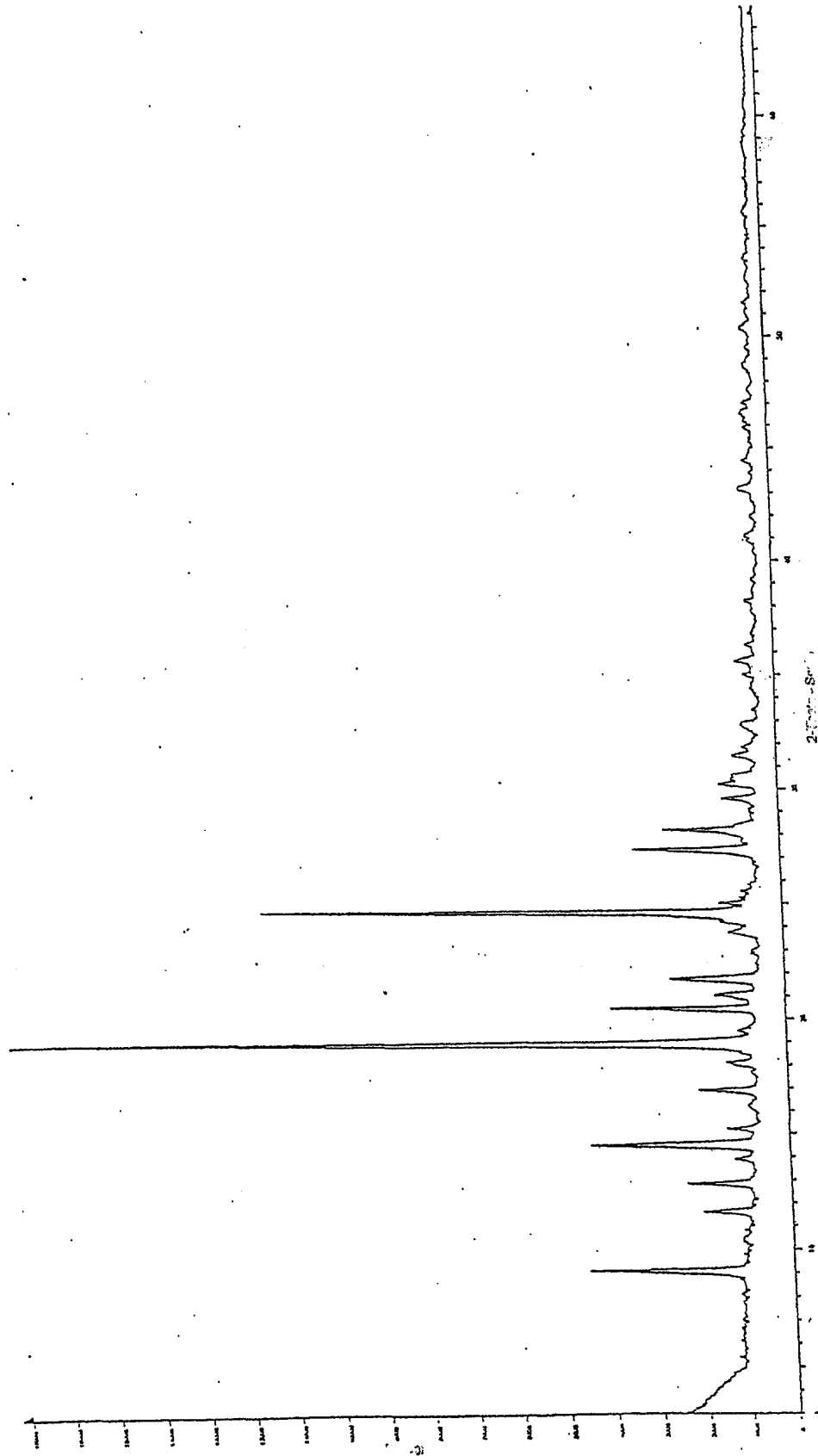
07.01.04

PV 2004-26

21/46

OBR. 21

Forma IV



nom.

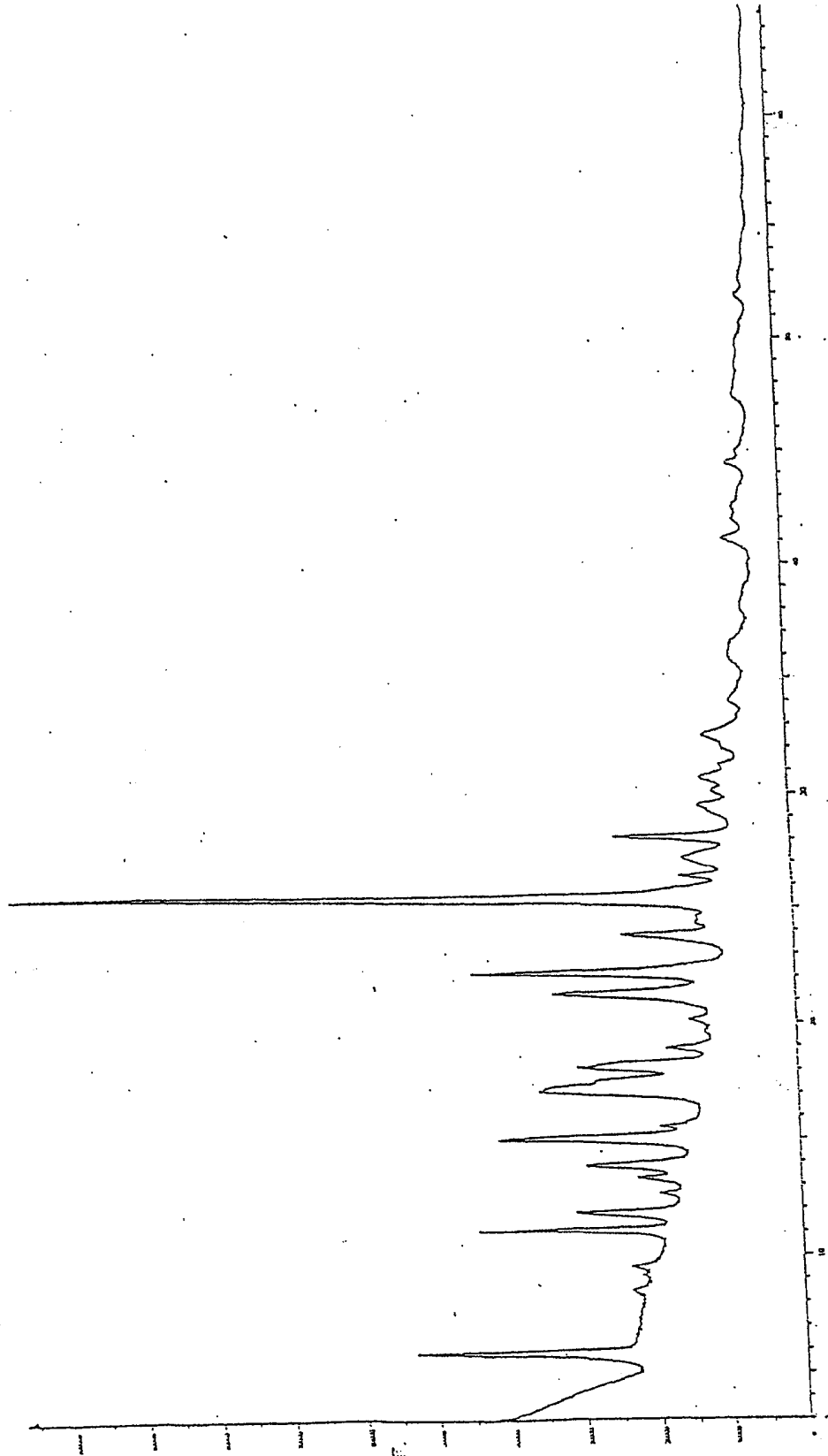
07.01.04

22/46

PV 2004-26

OBR. 22

Forma III



Non.

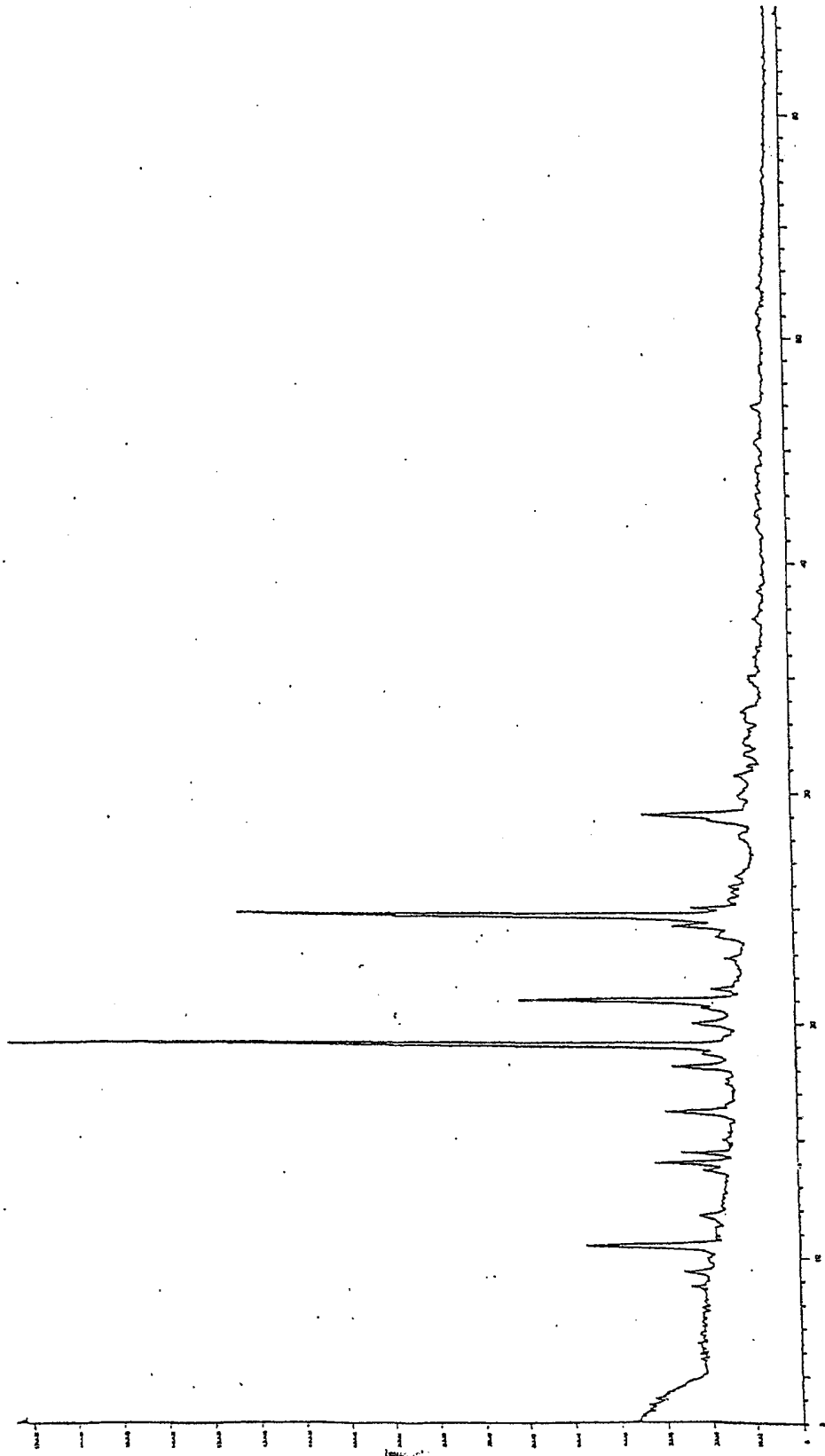
07.01.04

23/46

PV 2004-26

OBR. 23

Forma VII



Mr.

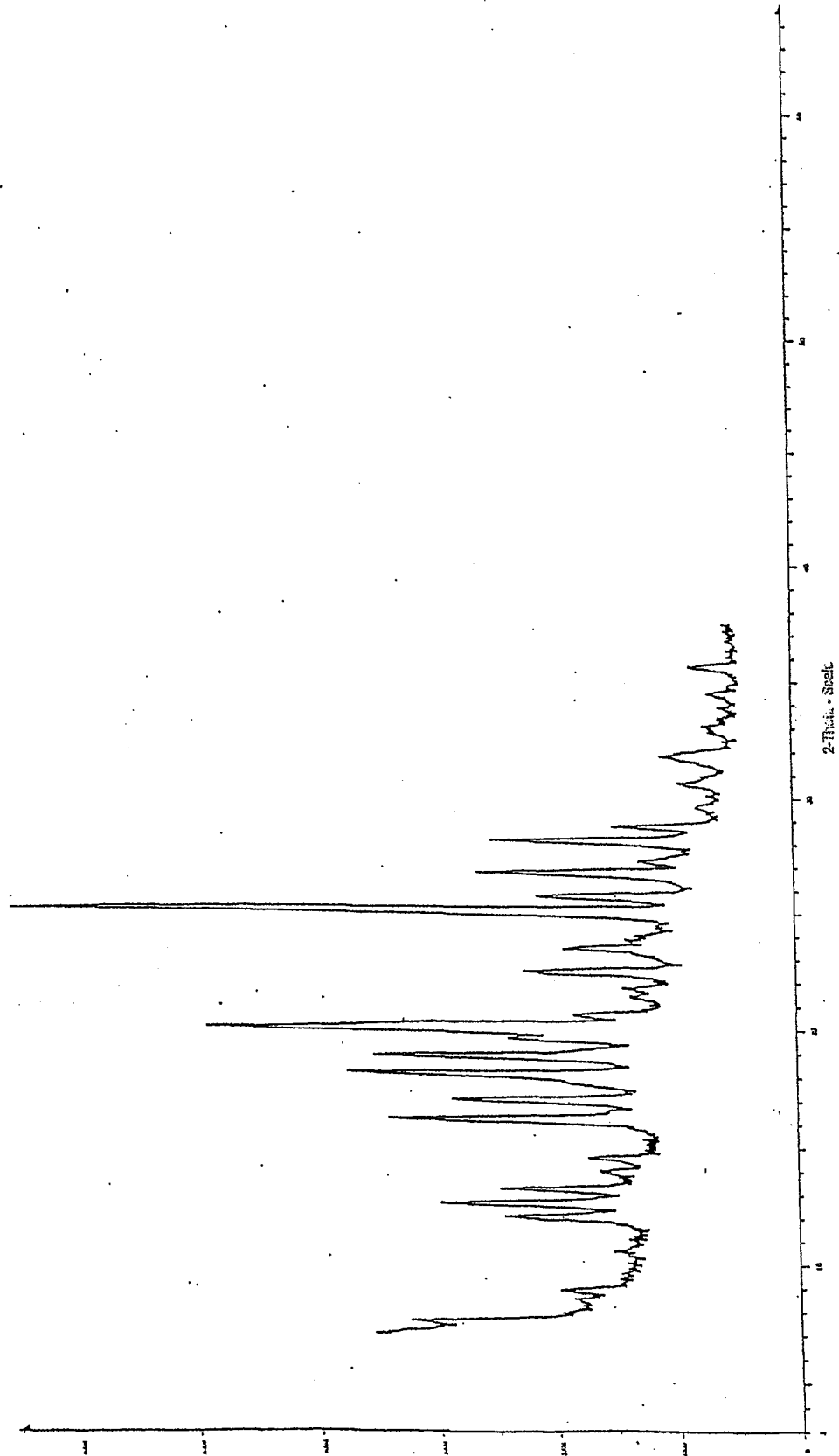
07.01.04

24/46

PV 2004-26

OBR. 24

Forma IX



mom.

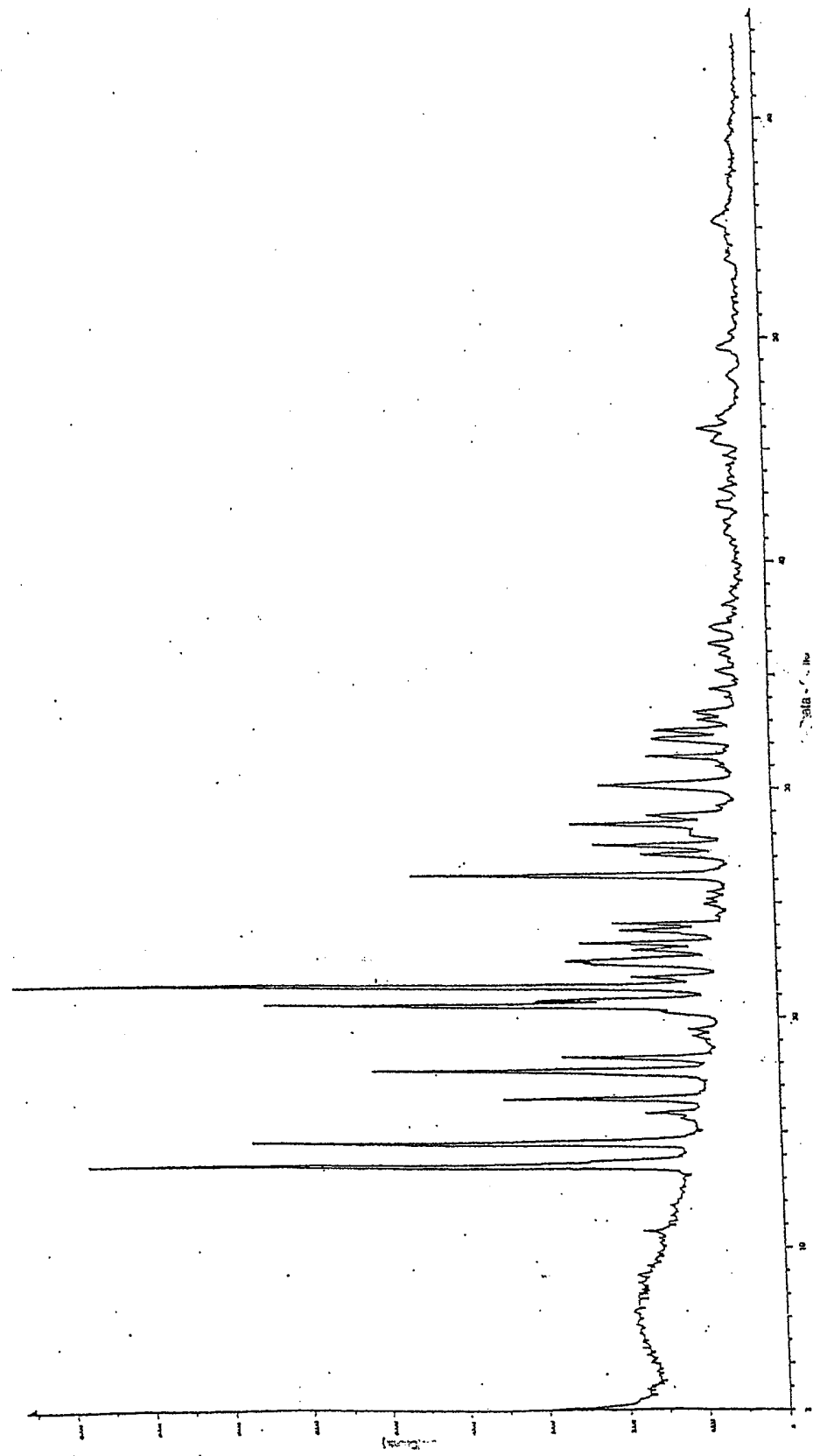
07.01.04

25/46

PV 2004-26

OBR. 25

Forma XIII



Mem.

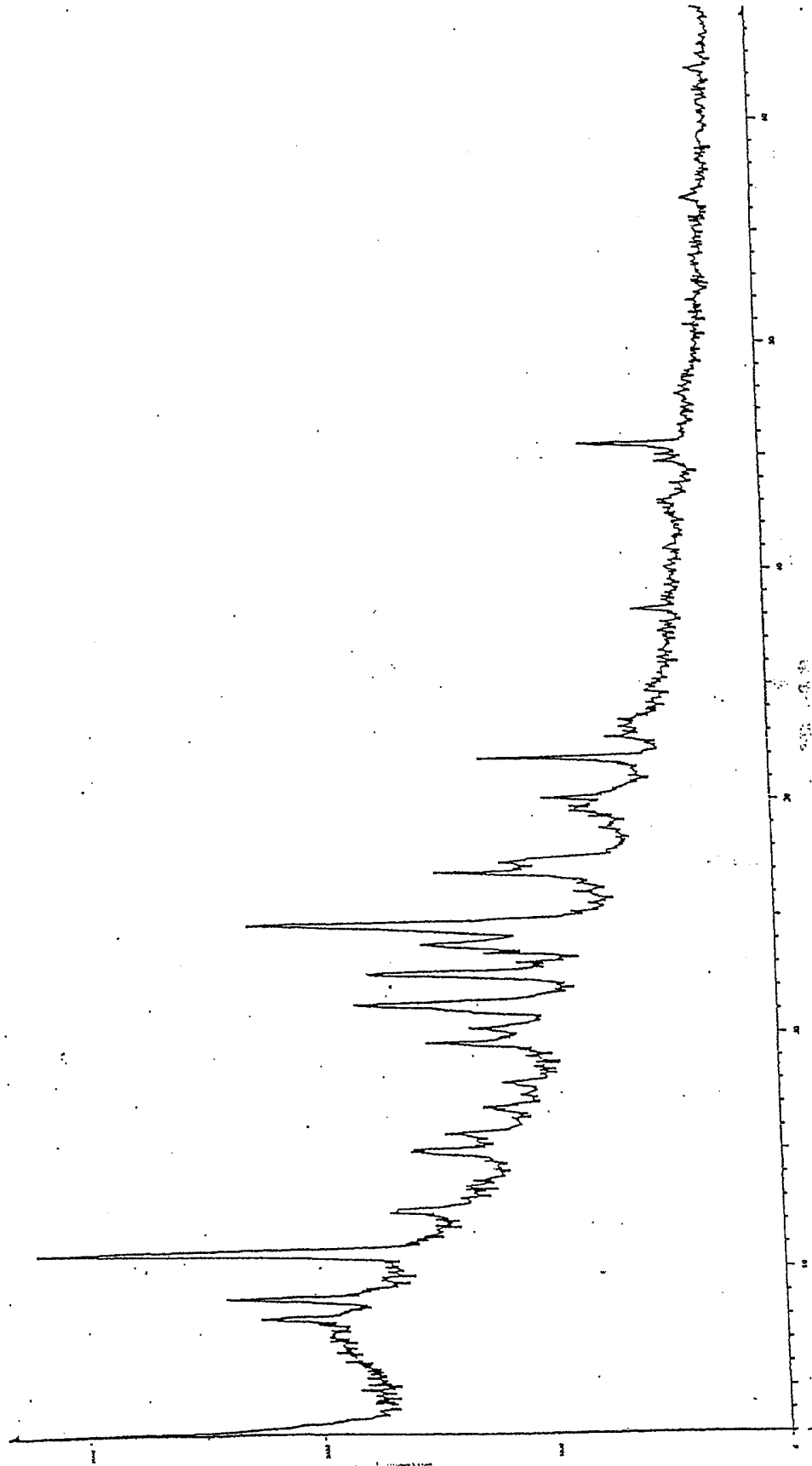
07.01.04

26/46

PV 2004-26

OBR. 26

Forma XVI



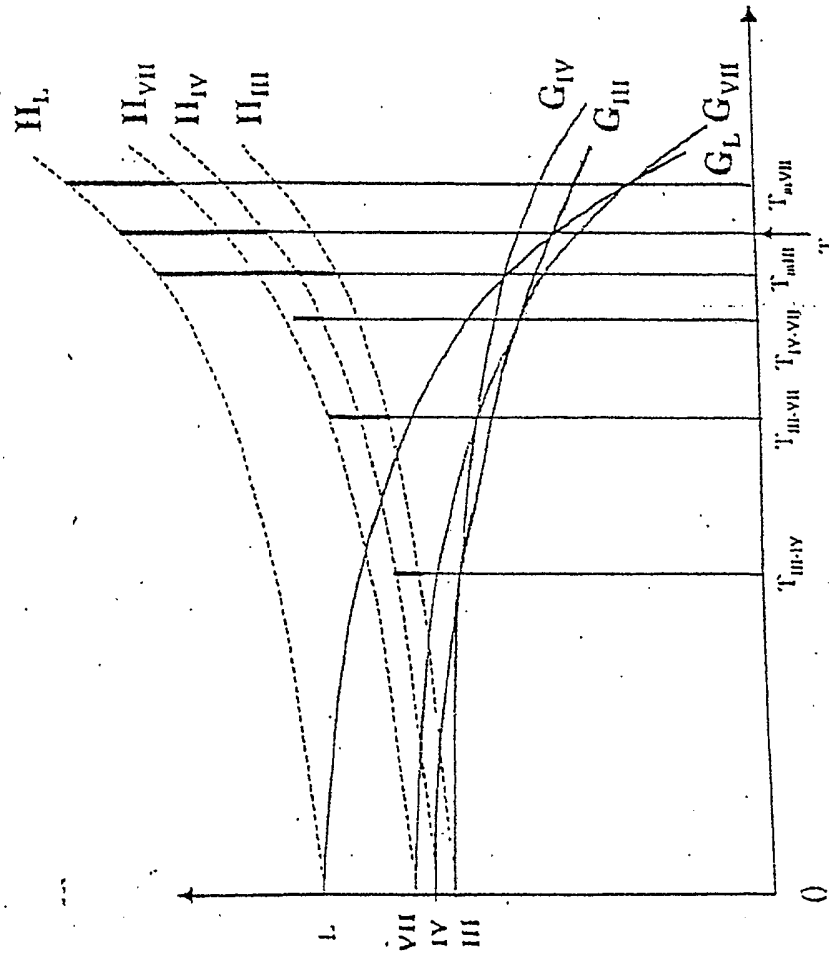
mem.

07.01.04

27/46

PV 2004-26

OBR. 27



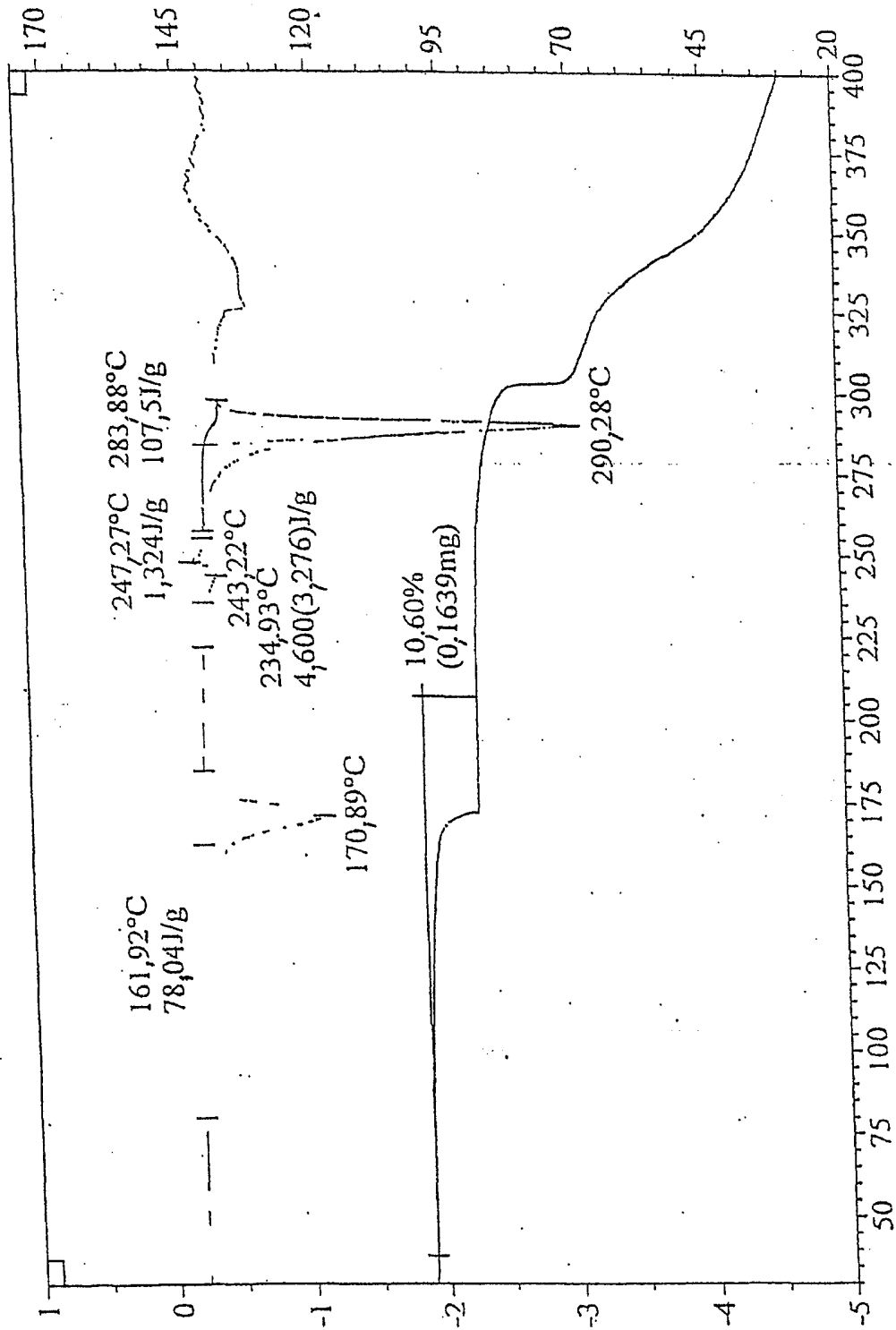
Mem.

07.01.04

28/46

PV 2004-26

OBR. 28



EMD 68843 Forma I (acetonsolvát)

mem.

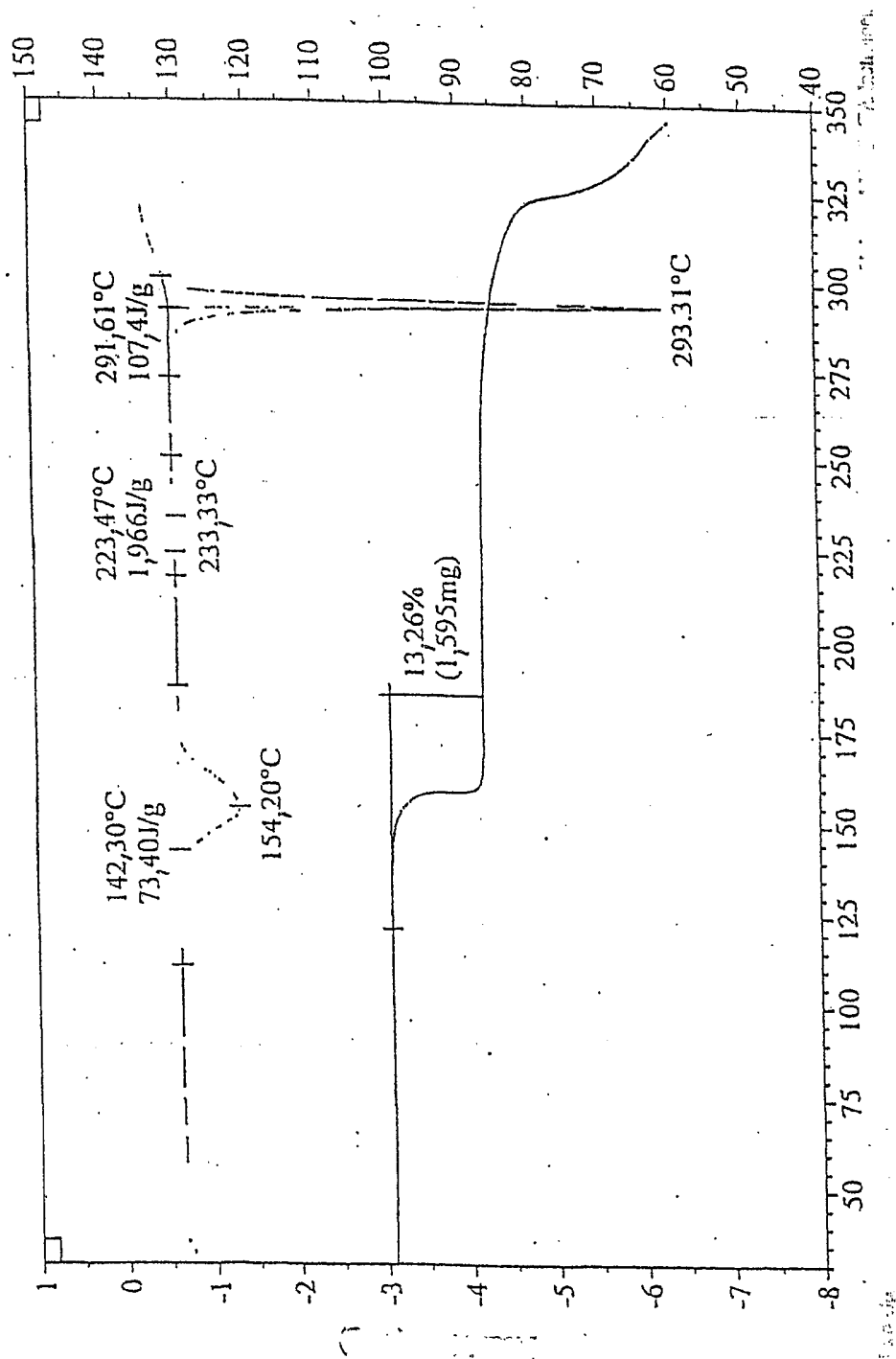
noh.

OBR. 29

29/46

07.01.04

PV 2004-26



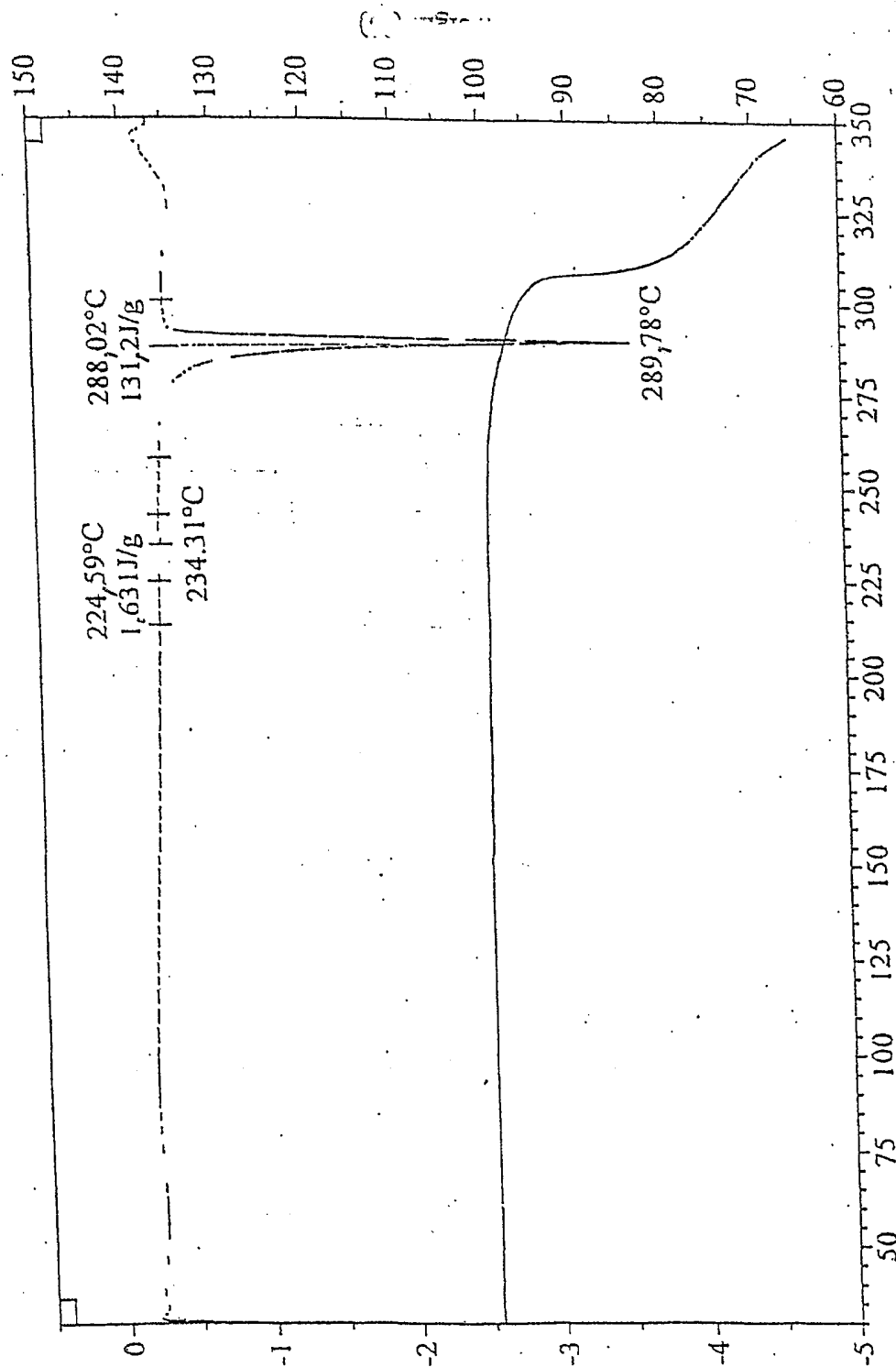
EMD 68843 Form II (THF solvát)

07.01.04

30/46

PV 2004-26

OBR. 30



EMD 68843 Forma III

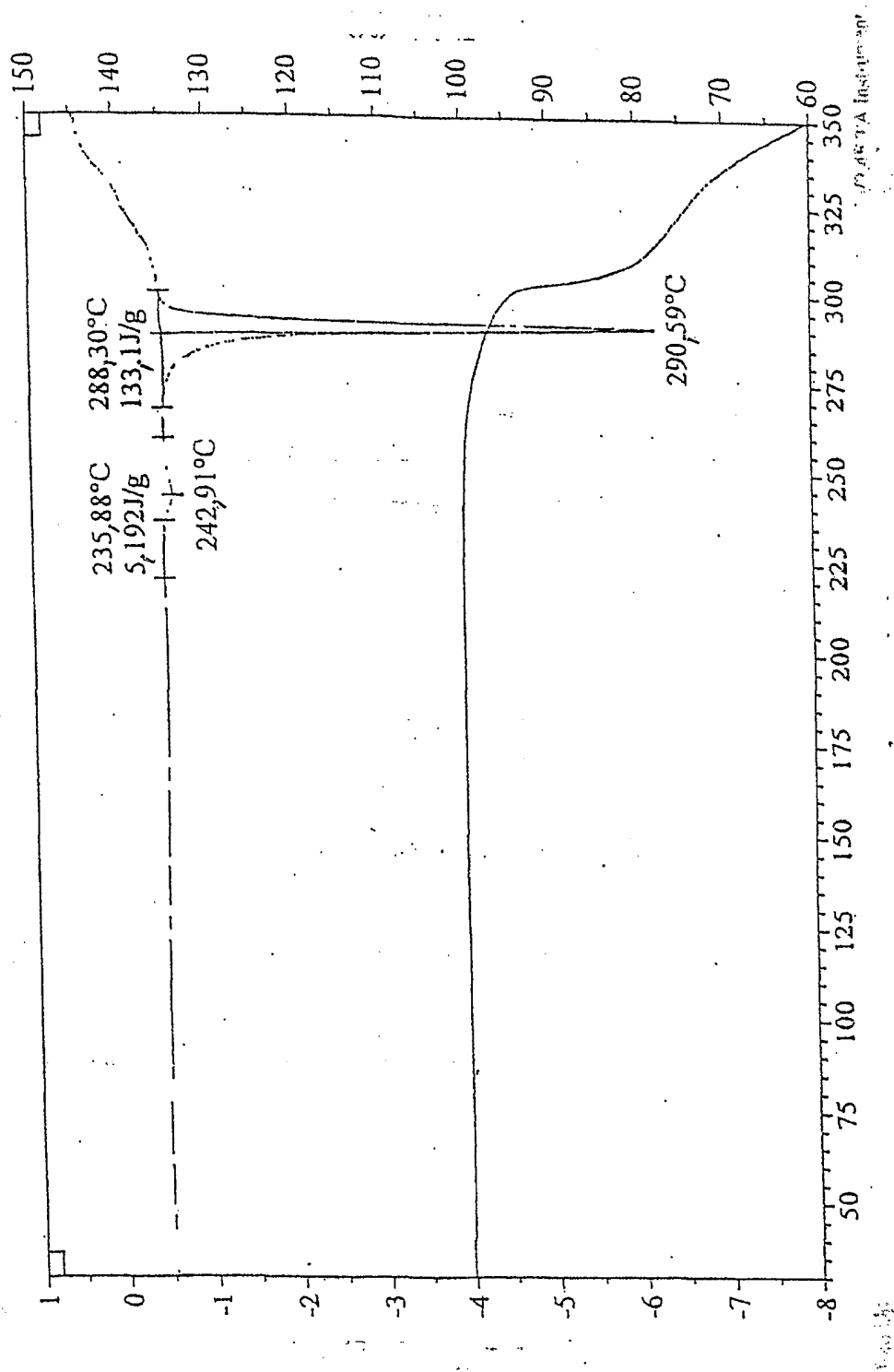
Moni

07.01.04

31/46

PV-2004-26

OBR. 31



EMD 68843 Form IV

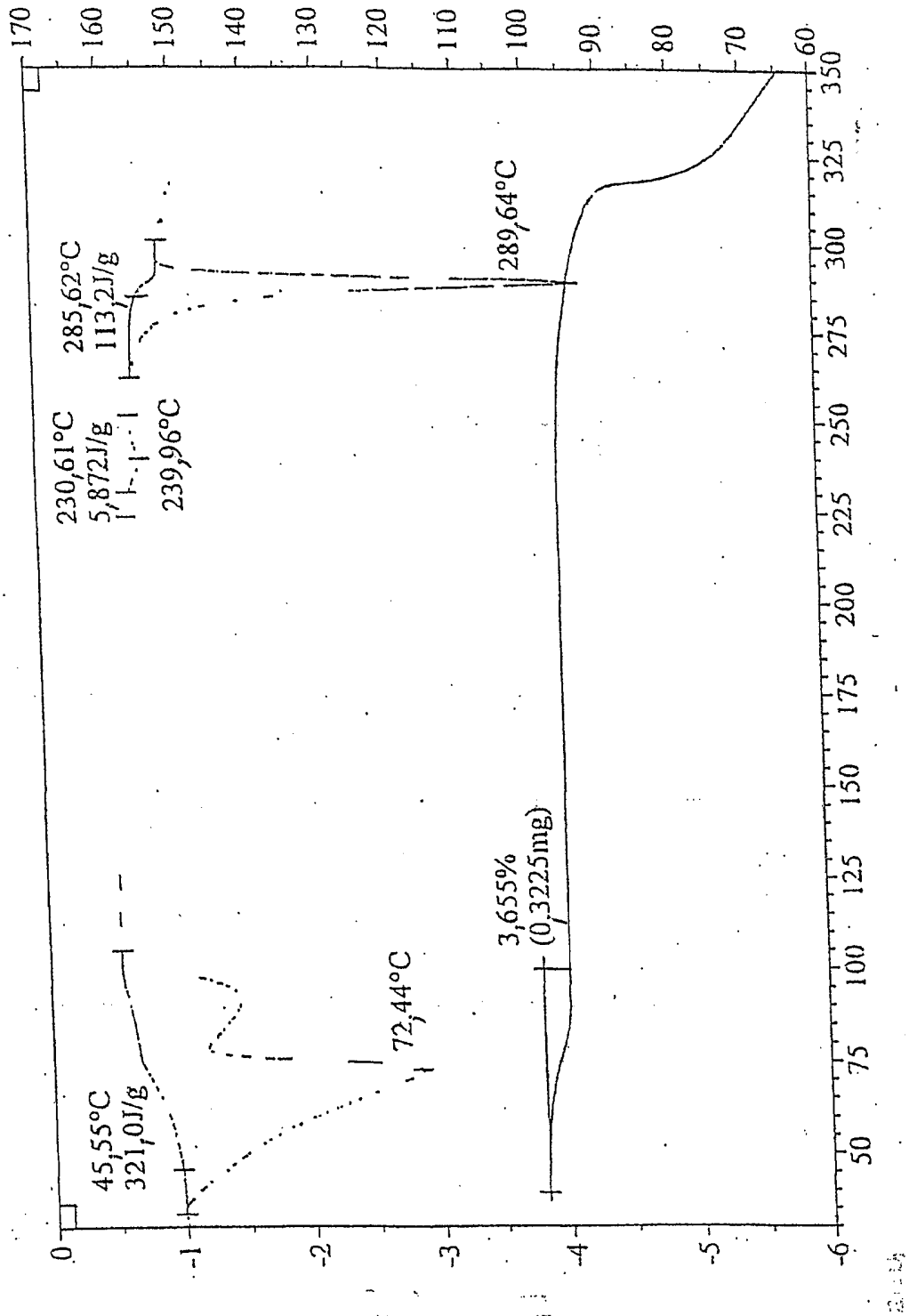
nom

07.01.04

32/46

PV 2004-26

DBR. 32



EMD 68843 Form V (monohydrát)

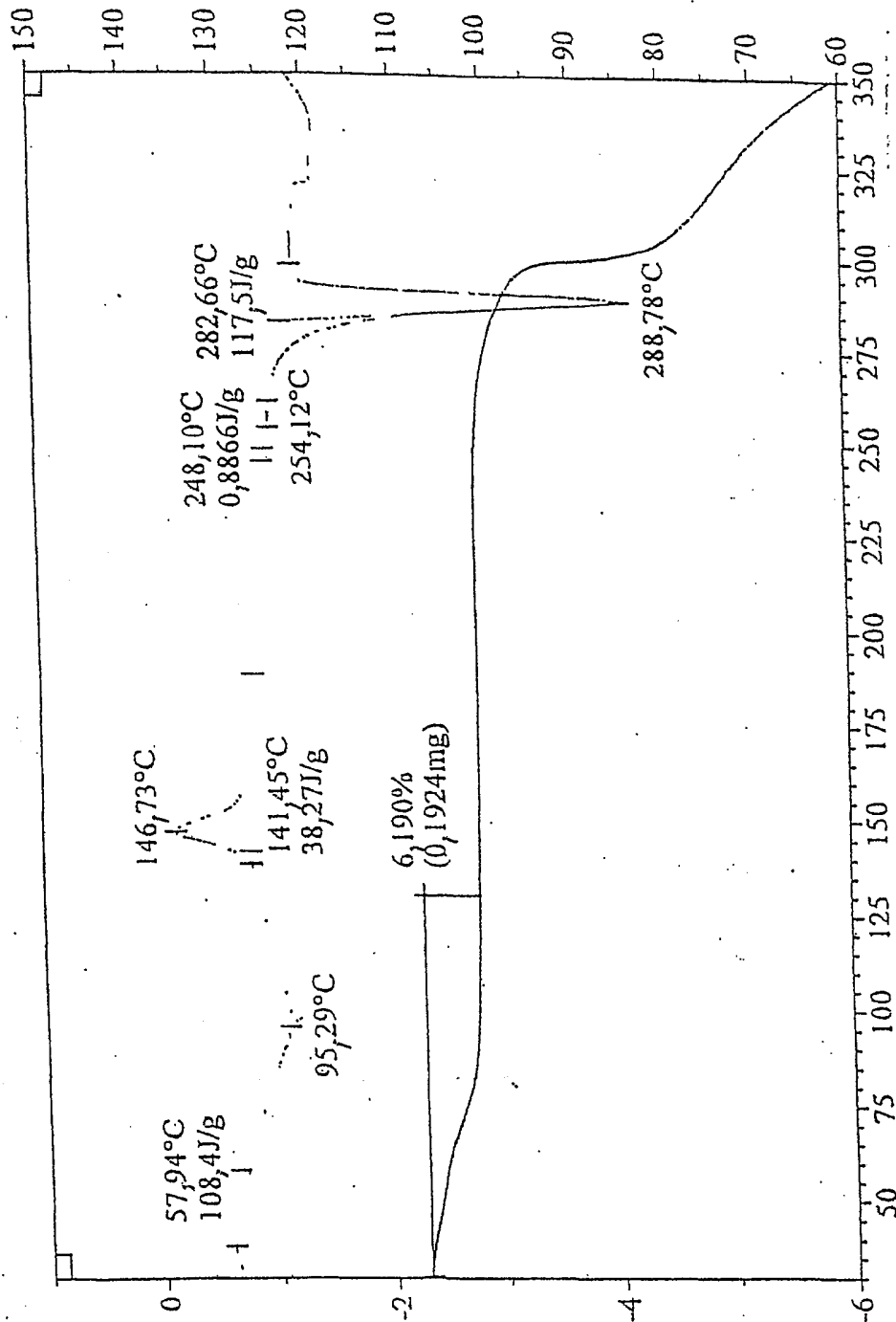
nom.

07.01.04

33/46

PR 2004-26

OBR. 33



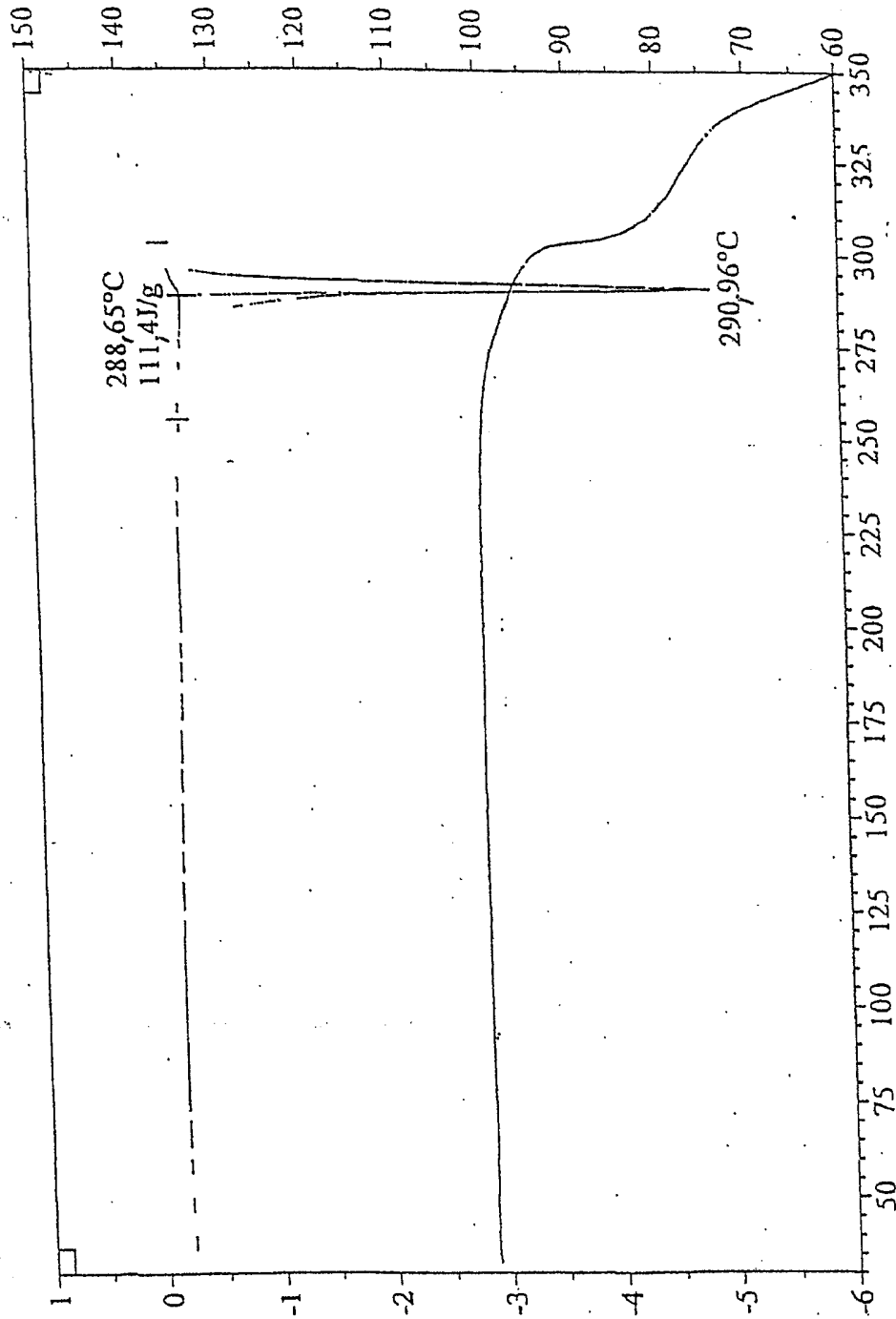
EMD 68843 Forma VI (1,75 hydrát)

07.01.04

34/46

PV 2004-26

OBR. 34



EMD 68843 Forma VII

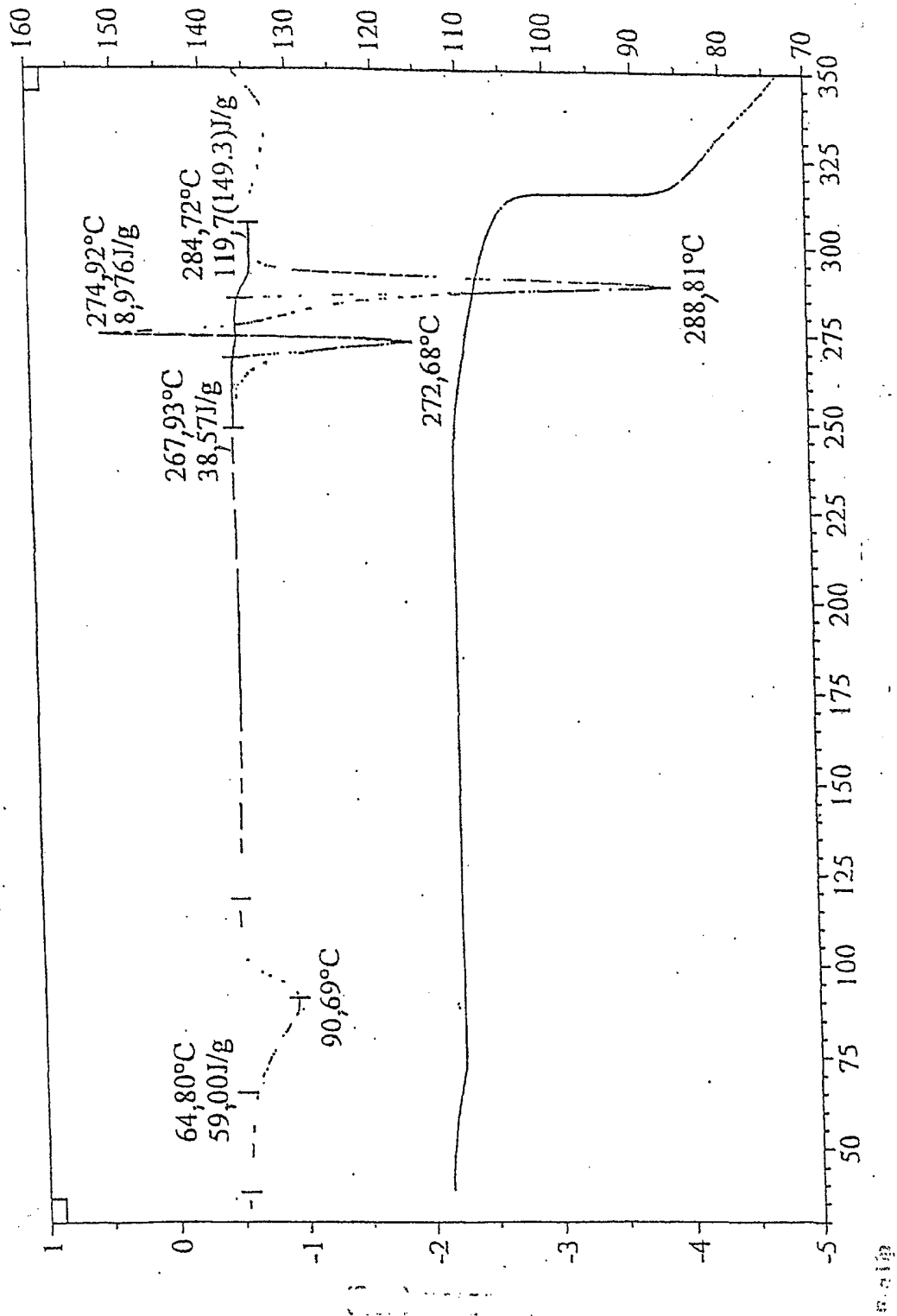
Tom

07.01.04

35/46

PV 2004-26

OBR. 35



EMD 68843 Forma VII (Chemihydrát)

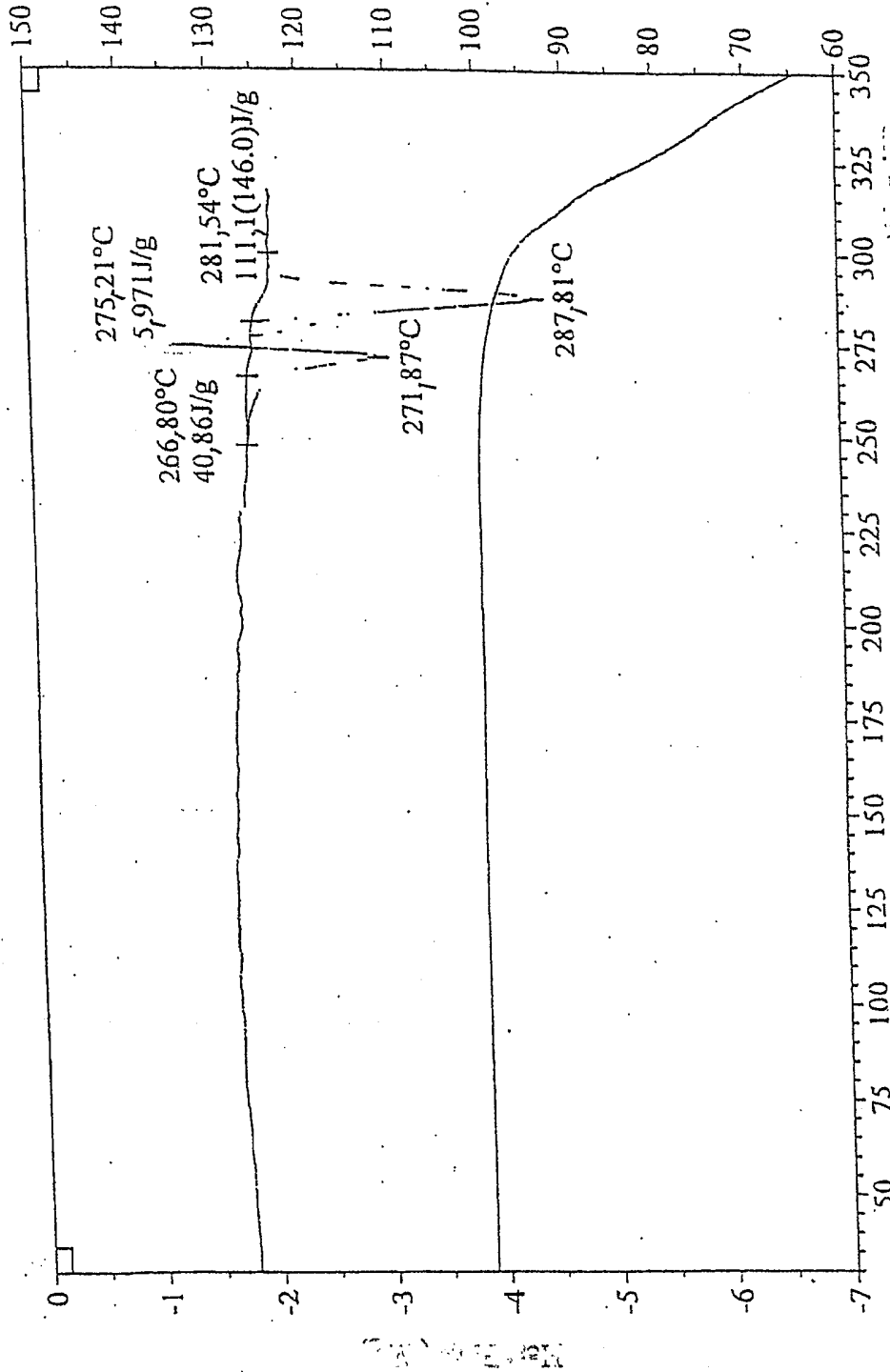
Nem

07.01.04

36/46

PV 2004-26

OBR. 36



EMD 68843 Form IX

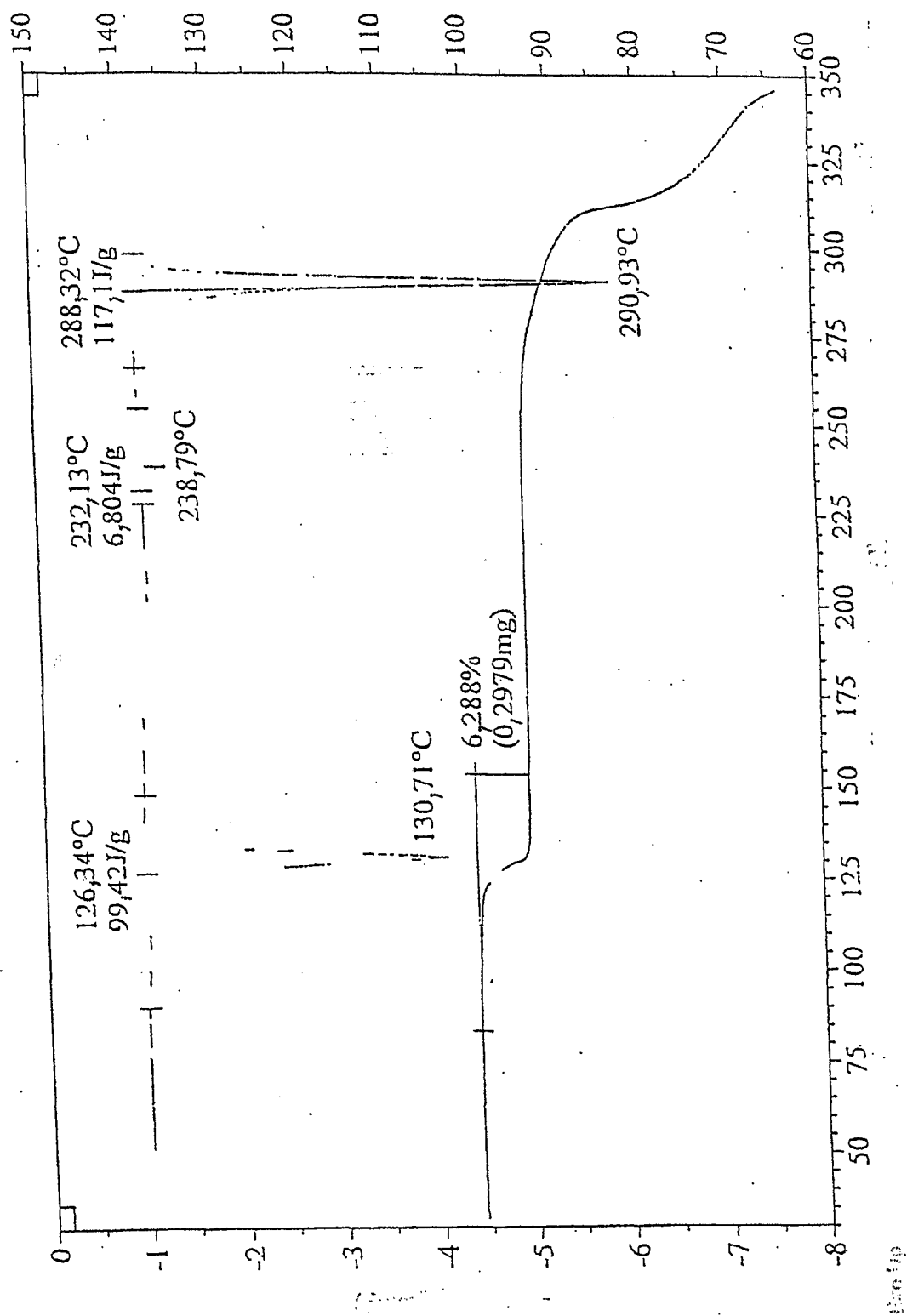
nom

07.01.09

PV2004-26

37/46

OBR. 37



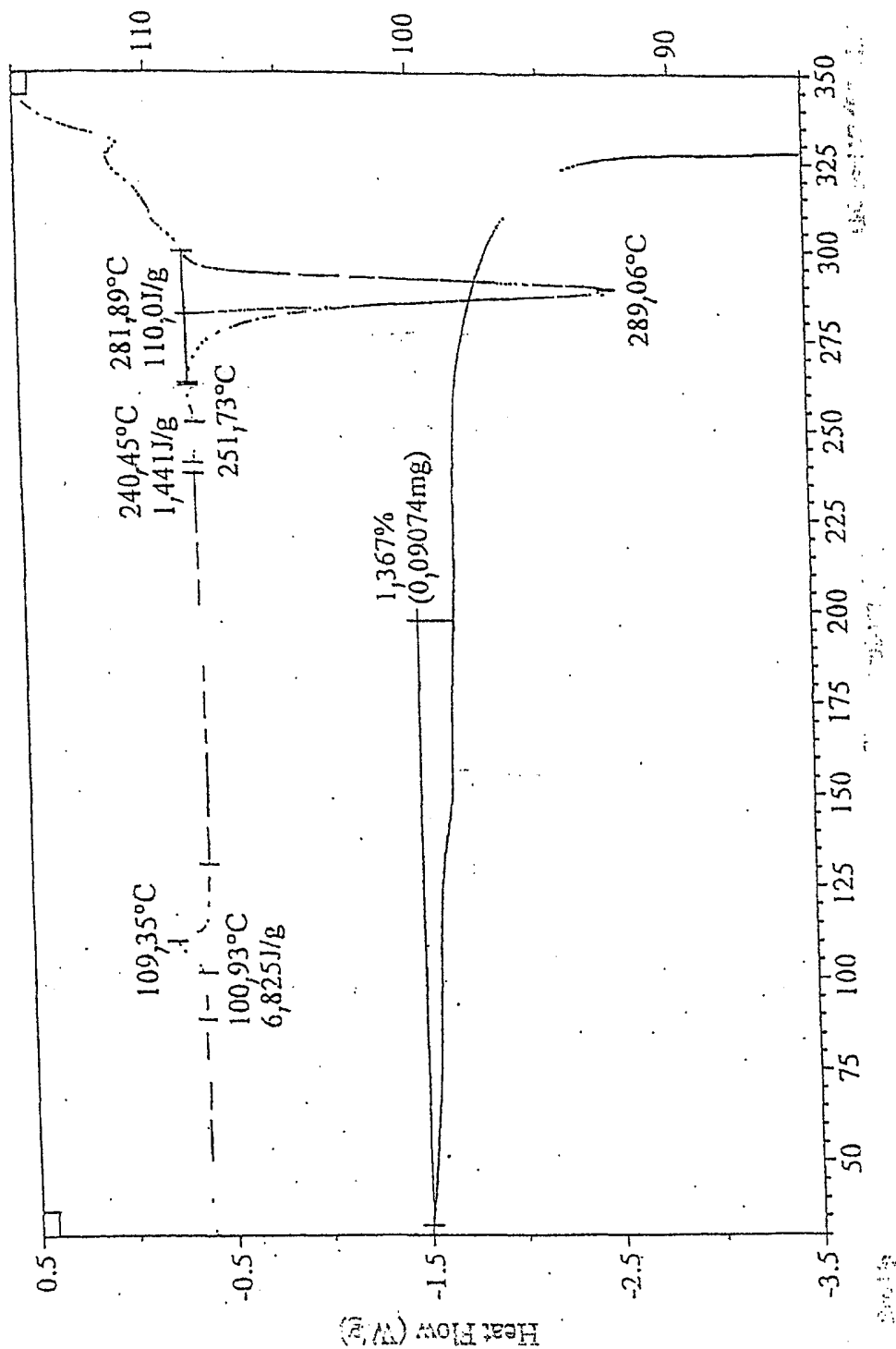
EMD 68843 Forma XI (methanolvý solvát)

07.01.04

38/46

PV 2004-26

OBR. 38



EMD 68843 Form XIV (n-heptanový solvát)

Tom

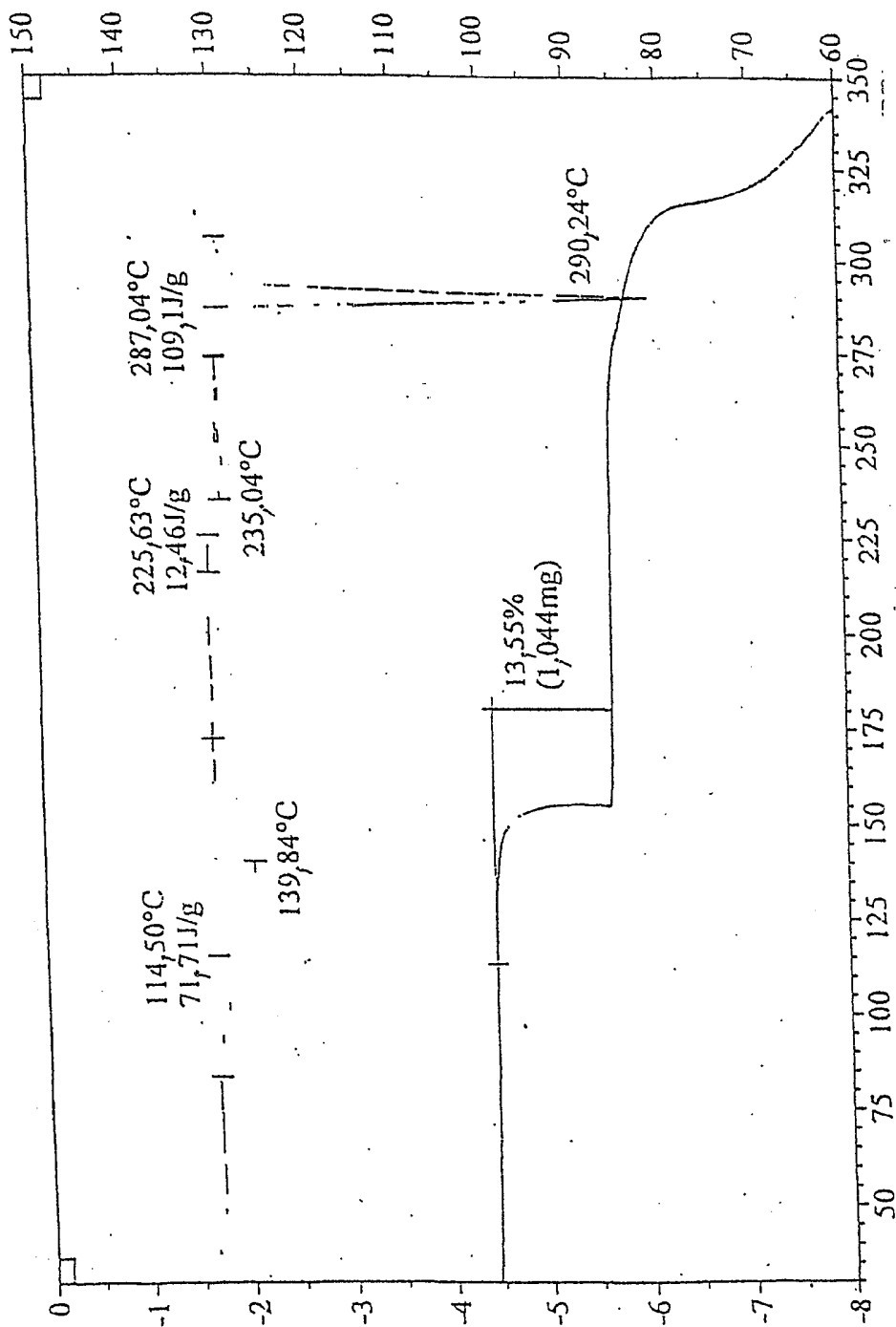
Am.

OBR. 39

39/46

07.01.04

PV 2004-26



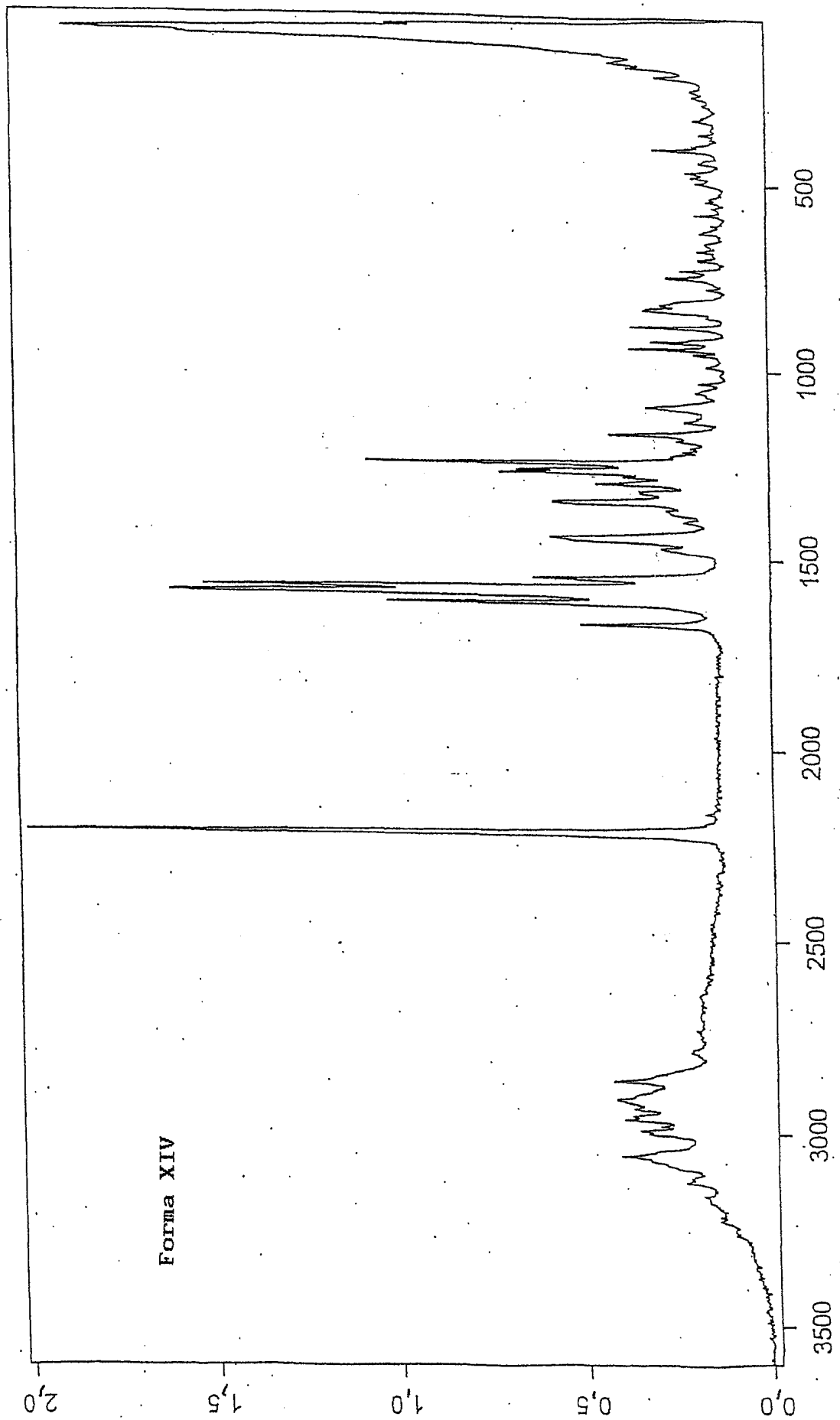
EMD 68843 Forma XV (THF solvát)

07.01.04

PV 2004-26

40/46

OBR. 40

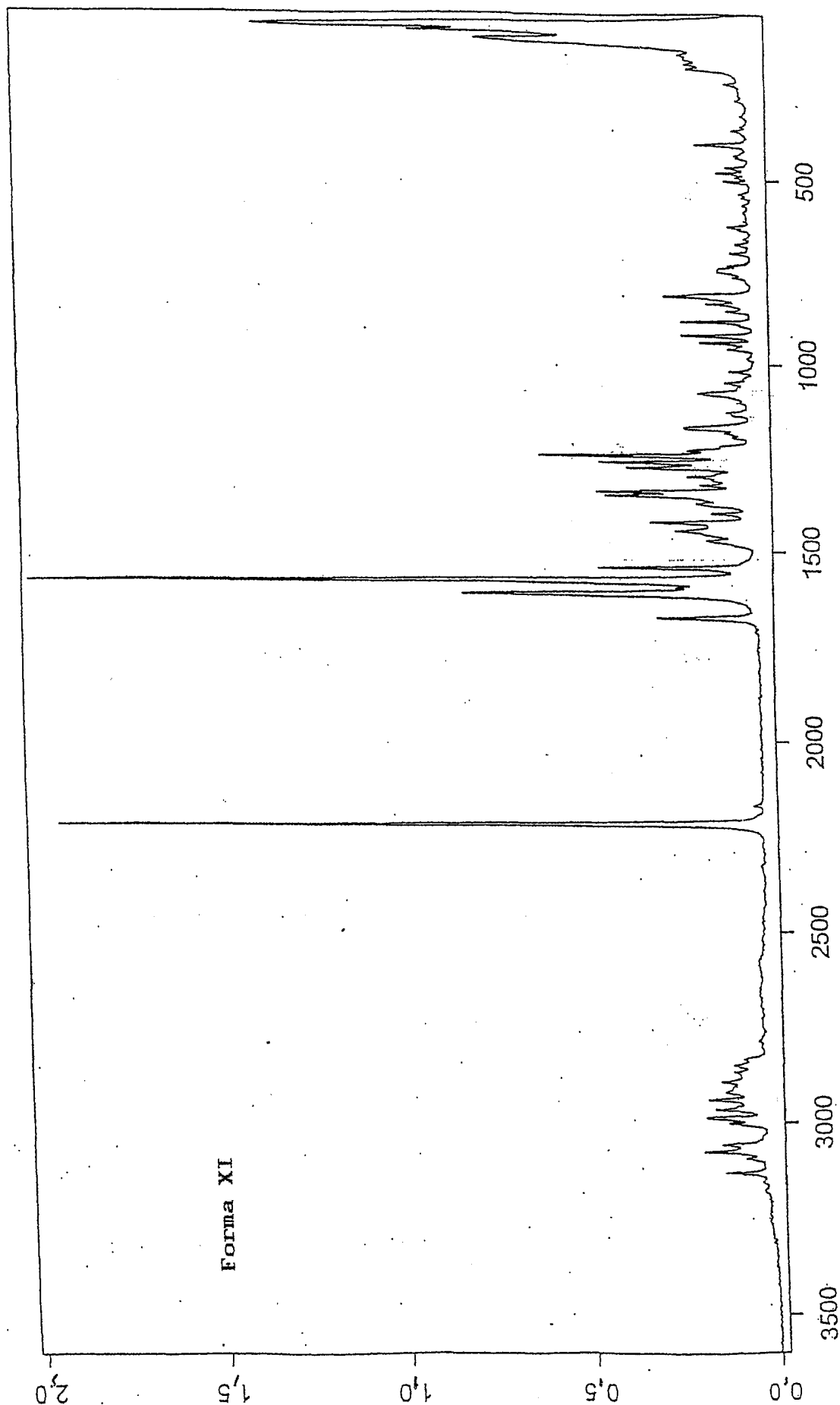


07:01:04

41/46

PV 2004-26

OBR. 41



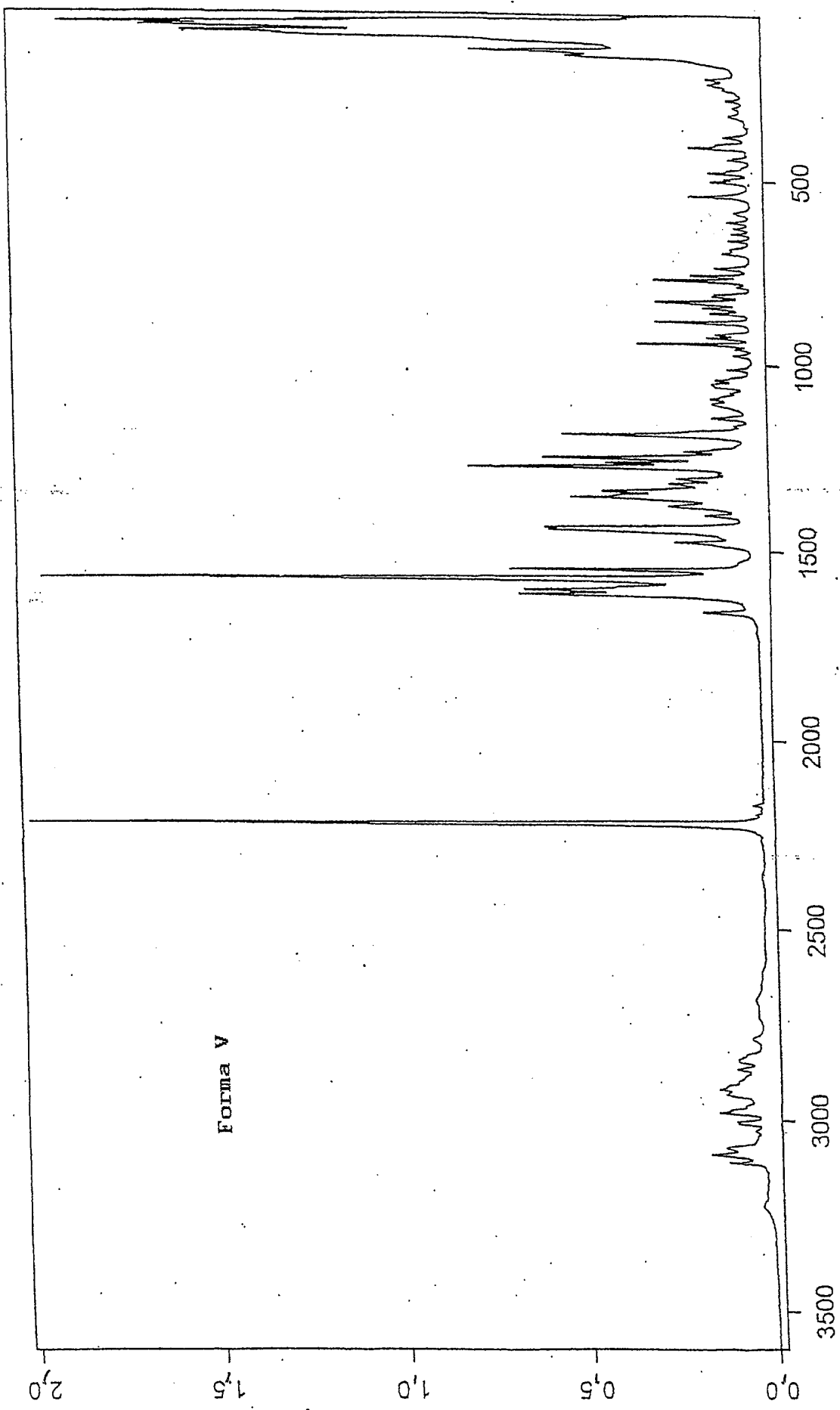
Num.

07.01.04

PV 2004-26

42/46

OBR. 42



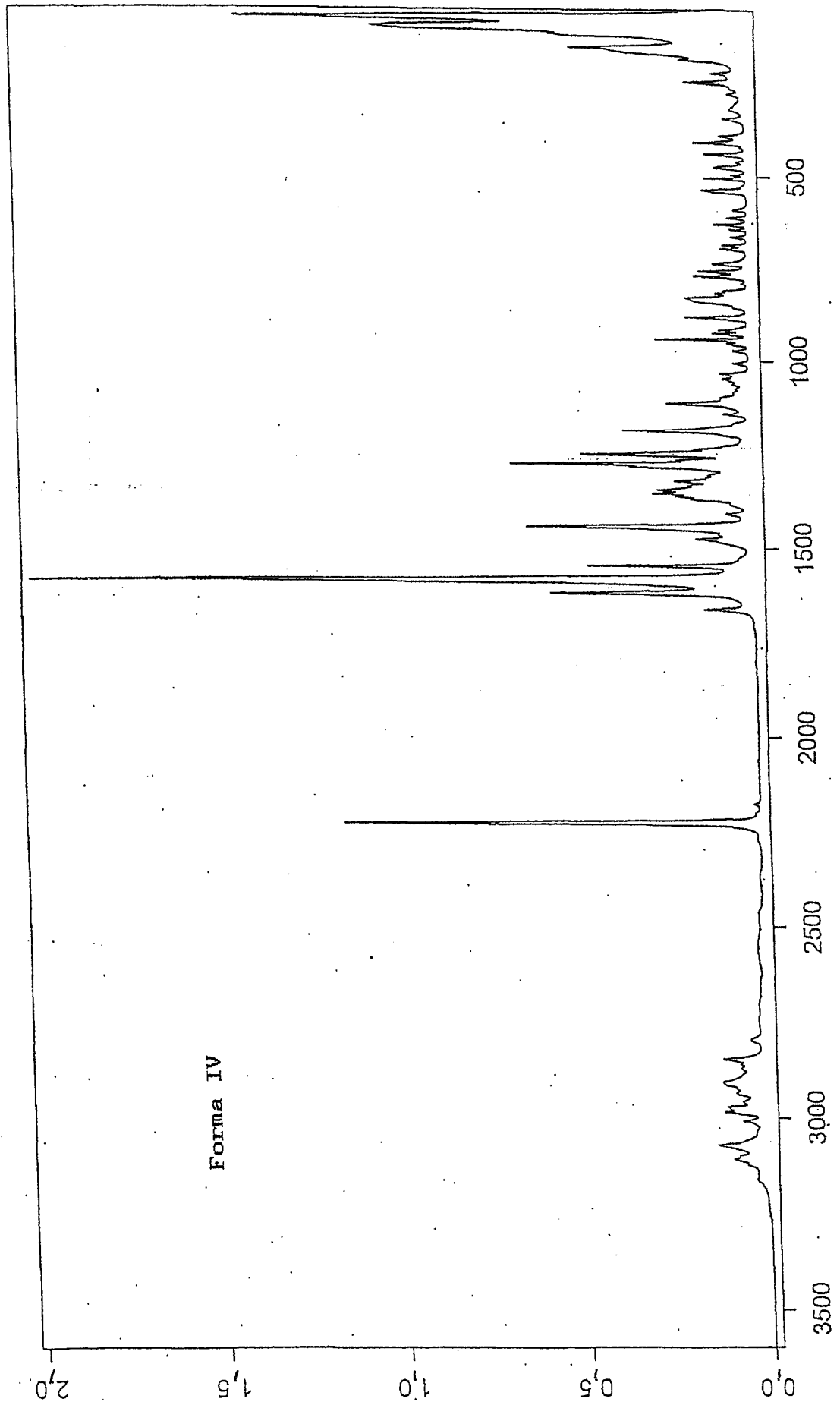
Am.

07.01.04

43/46

PV 2004-26

OBR. 43



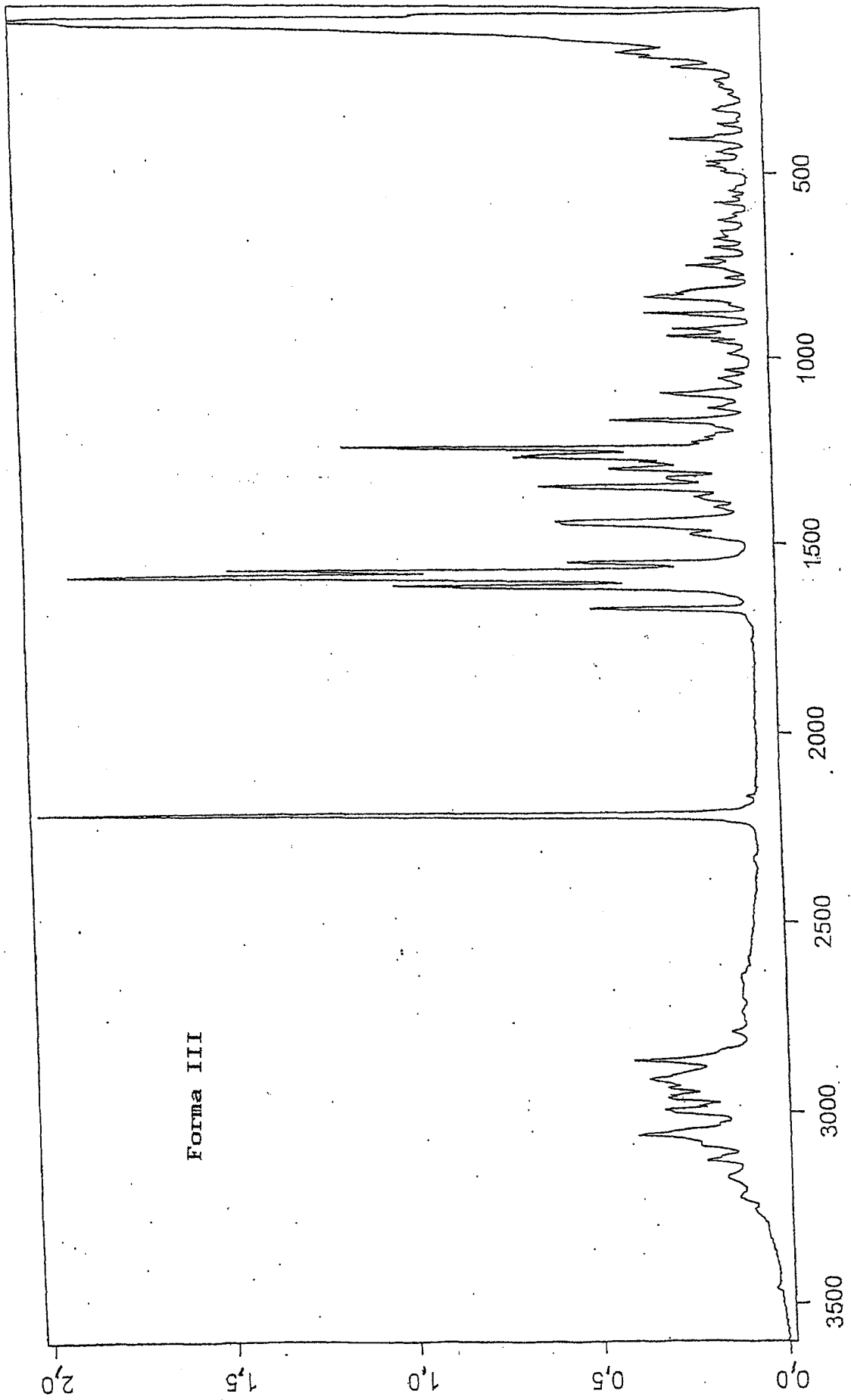
Nm.

07.01.04

44/46

PV 2004-26

OBR. 44



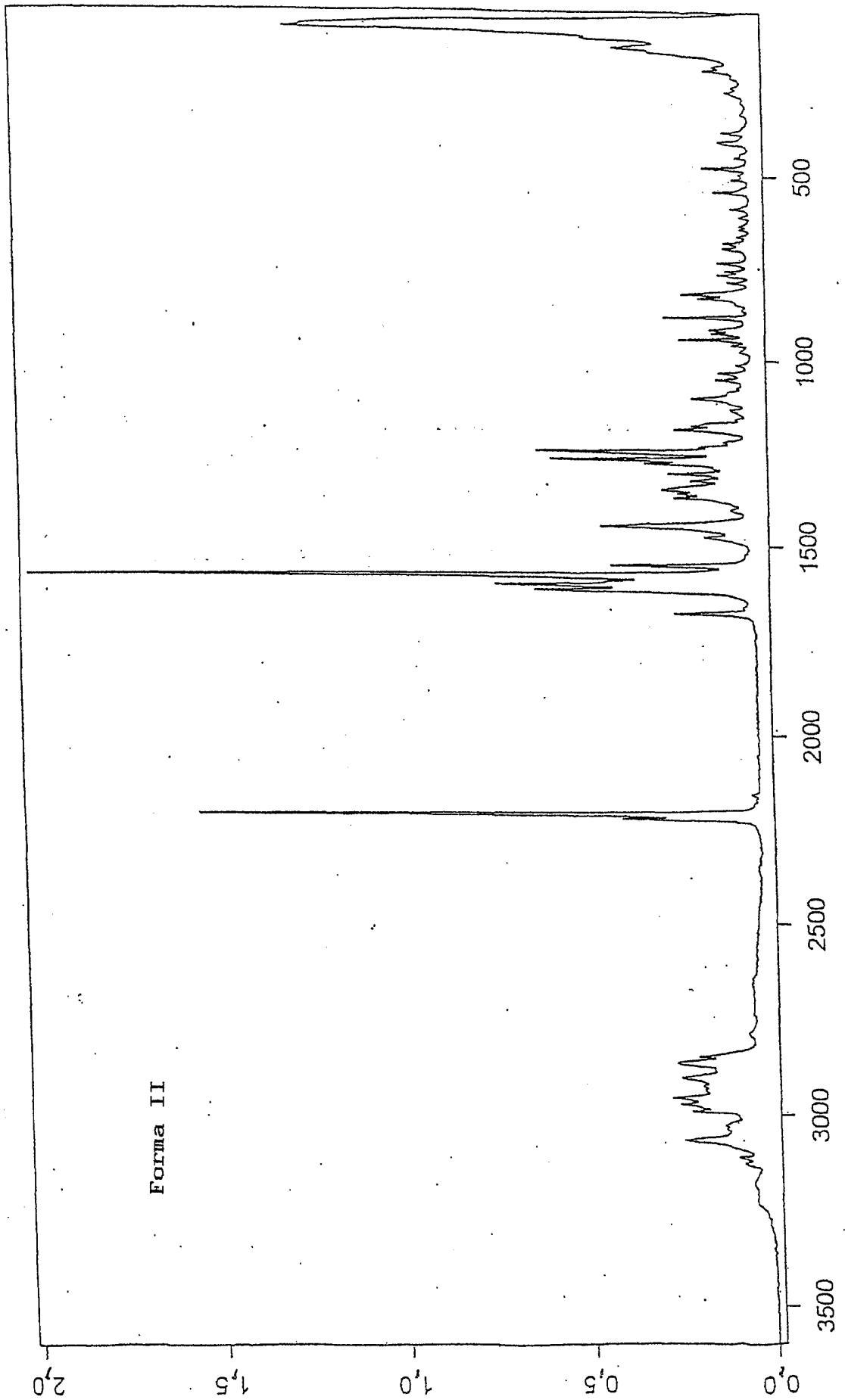
Am.

07.01.04

PV 2004-26

45/46

OBR. 45



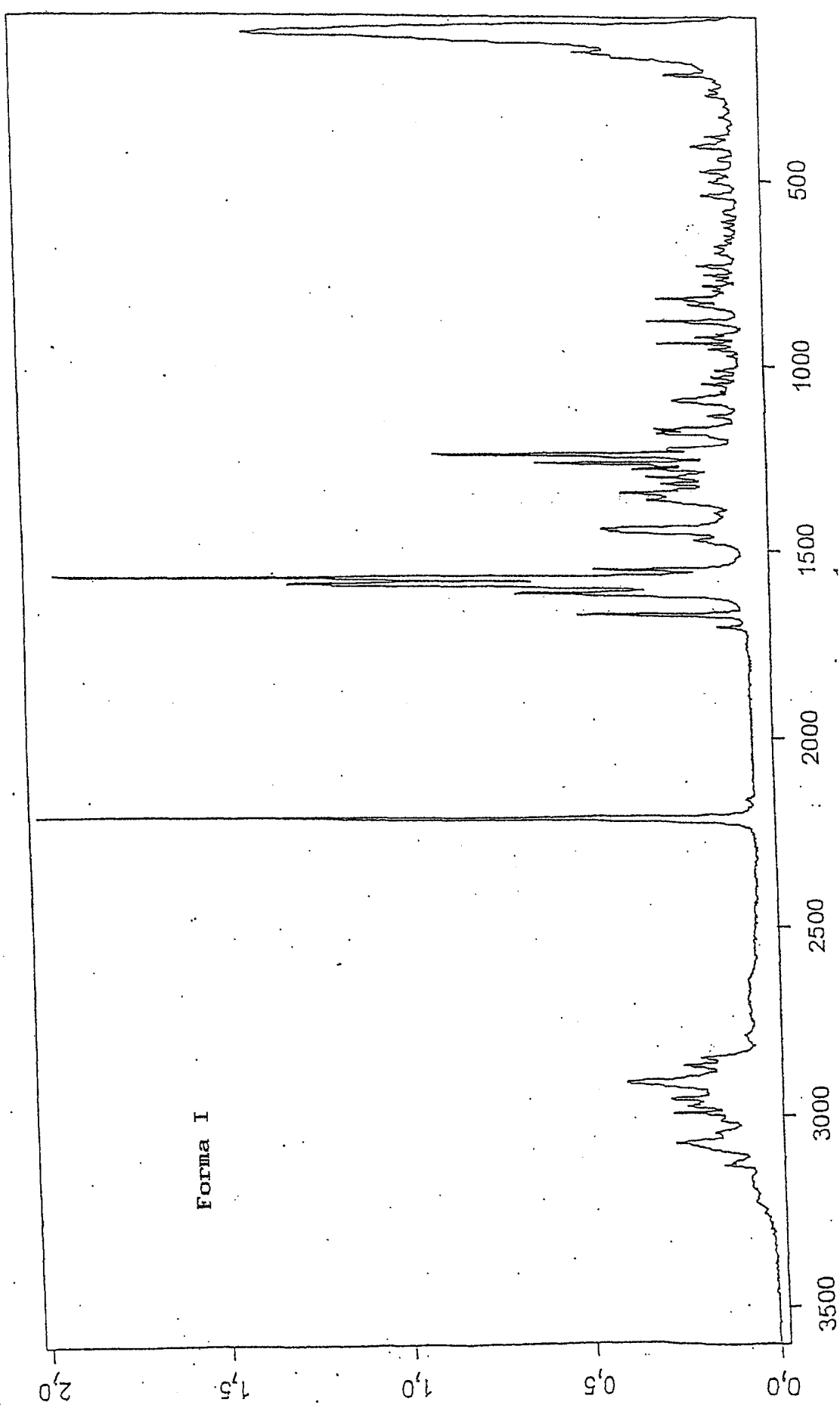
Atm.

07.01.04

PV 2004-26

46/46

OBR. 46



mem