

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 000**

51 Int. Cl.:
C07D 209/42 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07761155 .6**
96 Fecha de presentación: **24.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2016052**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2009**

54 Título: **Fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]metanona cristalino**

30 Prioridad:
05.05.2006 US 797865 P
17.08.2006 US 822647 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.10.2012

73 Titular/es:
MERCK PATENT GMBH
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE

72 Inventor/es:
REUTZEL-EDENS, Susan Marie y
STEPHENSON, Gregory Alan

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 388 000 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona cristalino

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con nuevas formas cristalinas de fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il] metanona, con una composición farmacéutica que contiene tales formas y con un proceso para preparar tales formas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

(3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona (pruvanserina) es un antagonista del receptor de 5-HT_{2A} altamente selectivo útil en el tratamiento de un número de trastornos modulados por 5-HT_{2A} que incluyen depresión y trastornos del sueño, como se describe en WO 01/007435. Los métodos para preparar (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona y la sal de clorhidrato también se describen en la presente. Los métodos de síntesis adicionales se describen en WO 02/059092 y WO 05/009792.

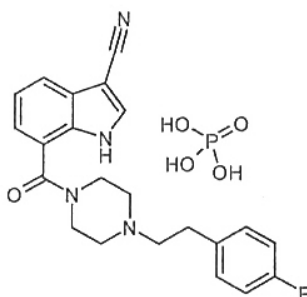
Aunque (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]-metanona es un agente farmacológico efectivo, la sal de clorhidrato exhibe algunas dificultades técnicas relacionadas con su estado polimórfico.

Esta forma sólida de la sal convierte desde una forma polimórfica en una segunda forma polimórfica, metaestable, pobremente cristalina, con la compresión durante el proceso de manufacturación. Es desventajoso para una formulación que comprende una pluralidad de formas cristalinas de un ingrediente activo en que pueden tener diferentes biodisponibilidades y/o estabilidad. Incluso las ligeras variaciones en las condiciones de producción pueden comprometer la reproducibilidad de la forma cristalina y, por lo tanto, el desempeño del producto formulado. Además, los materiales pobremente cristalinos son típicamente menos deseables que los materiales altamente cristalinos debido a que, en general, son más difíciles de manejar durante los procesos de formulación.

Dado lo anterior, es farmacológicamente deseable y comercialmente ventajoso encontrar una forma cristalina estable que no se convierta a otras formas polimórficas cristalinas durante el procesamiento, formulación y/o almacenamiento adicionales. De forma independiente, sería ventajoso encontrar una forma cristalina físicamente más conveniente para el procesamiento de la formulación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona (a continuación "la sal de fosfato") tiene distintas ventajas sobre la forma de la sal de clorhidrato conocida anteriormente.



Las nuevas formas cristalinas se caracterizan por, *inter alia*, difracción de rayos X o alternativamente, espectrometría de resonancia magnética nuclear de estado sólido. Una modalidad preferida de la presente invención proporciona un fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona cristalino hidratado de la Forma I (Forma I). La forma I se caracteriza como un hidrato no estequiométrico en que mantiene agua,

aproximadamente 1.2% en peso del compuesto (hasta aproximadamente 1/3 mol de agua por mol de compuesto) dentro de la red cristalina cuando está en equilibrio con una humedad relativa de aproximadamente 5% a aproximadamente 95%.

5 Una modalidad adicional de la invención proporciona un fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona anhidro.

Las modalidades adicionales de la presente invención proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden ya sea la forma I o el anhidro como un ingrediente activo en asociación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 Las formas cristalinas de fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona hidratado de la Forma I y fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona anhidro pueden obtenerse como se describe en los Ejemplos. Las formas cristalinas y los solvatos pueden caracterizarse por, *inter alia*, difracción de pulverización de rayos X y/o por espectrometría de resonancia magnética nuclear de estado sólido (SSNMR, por sus siglas en inglés) usando las técnicas bien conocidas en la técnica, como, por ejemplo, pero no se limitan a los métodos esencialmente como se describe a continuación.

15 La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma I o anhidro como un ingrediente activo en asociación con uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones pueden administrarse mediante una variedad de rutas que incluyen oral, bucal, intranasal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular y pulmonar. Tales composiciones farmacéuticas y procesos para prepararlas son bien conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaro, et al, eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995).

20 Las composiciones se formulan de preferencia en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 500 mg, más usualmente de aproximadamente 5.0 a aproximadamente 300 mg, del ingrediente activo. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas apropiadas como dosificaciones unitarias para los pacientes, que contiene cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con por lo menos un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado.

SÍNTESIS Y CRISTALIZACIÓN DE LA SAL

30 Los métodos de síntesis para obtener (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona son conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, WO 01/07435, WO 02/059092 y WO 05/009792). La sal de fosfato puede cristalizarse o subsecuentemente re-cristalizarse empleando una variedad de métodos de cristalización. En general, la (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona puede adicionarse a un recipiente de reacción apropiado con cualquier solvente farmacéuticamente aceptable a temperatura ambiente y agitarse hasta que el sólido se disuelva. Si el sólido no se disuelve, la mezcla puede calentarse a una temperatura apropiada y/o puede adicionarse solvente adicional para producir una solución homogénea. Después puede adicionarse ácido fosfórico, de preferencia entre aproximadamente 1.1 y aproximadamente 1.5 equivalentes, a la mezcla de reacción seguido de agitación a una temperatura apropiada. Después de agitar durante un tiempo apropiado y enfriar a temperatura ambiente (si es necesario), el sólido cristalino puede aislarse, como por ejemplo, por filtración y/o remoción del solvente. Las concentraciones apropiadas de ácido fosfórico oscilan típicamente del concentrado comercialmente disponible (aproximadamente 86% en peso) a aproximadamente 1 M en agua o menor. Las concentraciones preferidas del ácido fosfórico son de aproximadamente 1 M a aproximadamente 2 M para facilidad de control de la adición y cristalización.

40 Los solventes apropiados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-2-ol, tetrahidrofurano, acetona y similares. Las temperaturas apropiadas para la formación de la sal oscilan típicamente entre aproximadamente 50°C a aproximadamente 75°C dependiendo del solvente. Un intervalo de temperatura preferido para la formación de la sal es de la temperatura a la que la (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona es soluble hasta la temperatura de reflujo del solvente. En principio, podría usarse un solvente que no se disuelve totalmente la (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona. Sin embargo, esto podría resultar en una suspensión para suspender la conversión de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona a la sal.

Las temperaturas de aislamiento oscilan por lo regular entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 22°C. La sal

tiene una baja solubilidad en todos los sistemas de solventes probados, de modo que esta variable se considera que tiene poco impacto en el campo o procesamiento.

Ejemplo 1. Fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]-metanona hidratado de la Forma I

5 Adicionar (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona (300.0 g, 797 mmol) y etanol anhidro (15 L, desnaturalizado con tolueno) a un matraz de 22 L equipado con agitación de cabeza, mantilla de calentamiento y condensador. Calentar la suspensión a aproximadamente 75°C para proporcionar una solución homogénea. Adicionar una solución de ácido fosfórico acuoso 1M (877 mL, 877 mmol, 1.1 equivalente) durante 10 minutos mientras se mantiene la temperatura encima de 72°C. La sal puede comenzar a precipitar después de que se adicionan aproximadamente 380 mL de solución de ácido fosfórico. Remover la mantilla de calentamiento después de que se completa la adición, y dejar que la suspensión se enfríe a aproximadamente 22°C. Enfríar la suspensión a aproximadamente 5°C y agitar durante aproximadamente 2 horas. Filtrar la mezcla y lavar la torta tres veces con 500 mL de etanol frío. Secar el sólido durante la noche en un horno al vacío a aproximadamente 50°C para proporcionar 370 g (98% de rendimiento) de la forma cristalina del título como un sólido blanco.

Ejemplo 2. Fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]-metanona hidratado de la Forma I

15 Adicionar (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona (1.00 g, 2.66 mmol) y etanol anhidro (50 mL) a un matraz equipado con una barra de agitación magnética, mantilla de calentamiento y condensador. Calentar la suspensión a 65°C para proporcionar una solución homogénea. Adicionar una solución de ácido fosfórico acuoso 1M (4 mL, 4 mmol, 1.5 equivalentes) durante 1 minuto mientras que se mantiene la temperatura encima de 60°C. Remover la mantilla de calentamiento después de que se completa la adición, y dejar que la solución se enfríe a aproximadamente 22°C. El precipitado puede comenzar a formar cuando la temperatura alcance aproximadamente 53°C. Agitar la suspensión durante 2.5 horas a aproximadamente 22°C. Filtrar la mezcla y lavar la torta con 5 mL, luego 10 mL de etanol. Secar el sólido durante la noche en un horno al vacío a 50°C para proporcionar 1.23 g (98% de rendimiento) de la forma cristalina de título como un sólido blanco.

Ejemplo 3. Fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]-metanona hidratado de la Forma I

25 Adicionar (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona (12.00 g 31.9 mmol) y acetona (300 mL) a un matraz de 500 mL equipado con agitación de cabeza, mantilla de calentamiento y condensador. Calentar la suspensión a aproximadamente 55°C para proporcionar una solución homogénea. Adicionar una solución de ácido fosfórico concentrado (86% en peso) (4.00 g, 35.1 mmol, 1.1 equivalentes) durante 1 minuto. La sal puede comenzar a precipitar después de aproximadamente la mitad de la adición de ácido fosfórico. Después de que se completa la adición, calentar la mezcla a aproximadamente 55°C durante 2 horas. Remover la mantilla de calentamiento y dejar que la suspensión se enfríe a aproximadamente 22°C y después agitar durante 2 horas. Filtrar la mezcla y lavar la torta de filtrado dos veces con 30 mL de acetona. Secar el sólido durante 20 horas en un horno al vacío a aproximadamente 50°C para proporcionar 14.15 g (93% de rendimiento) de la forma cristalina de título como un sólido blanco. Inicialmente, este proceso puede producir un precipitado que puede ser gomoso, pero puede llegar a ser granular con agitación adicional.

Ejemplo 4. Fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]-metanona hidratado de la Forma I

40 Combinar (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]-metanona (1.00 g, 2.66 mmol), acetona (10 mL) y agua diionizada (1.4 mL) y calentar la suspensión a aproximadamente 55°C para proporcionar una solución homogénea. Adicionar 0.28 mL de ácido fosfórico acuoso 1M seguido de sembrado de cristales de fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]-metanona hidratado de la Forma I (3.2 mg). Adicionar 2.22 adicionales de mL ácido fosfórico acuoso 1M durante 45 minutos. Dejar que la suspensión se enfríe a temperatura ambiente y después agitar durante 2 h. Filtrar la mezcla y lavar la torta de filtrado dos veces con 3 mL de 35% (v/v) de acetona/agua y luego 3 mL de 15% (v/v) de acetona/agua. Secar el sólido durante aproximadamente 20 horas en un horno al vacío a 50°C para proporcionar 1.12 g (89% de rendimiento) de la forma cristalina de título como un sólido blanco.

Ejemplo 5. Fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona hidratado de la Forma I

45 Adicionar 3 mL de ácido fosfórico acuoso 1M (3 mmol, 1.1 equivalentes) y 10 mL de tetrahidrofurano a un matraz equipado con una barra de agitación magnética, mantilla de calentamiento y condensador. Calentar la solución a 60°C. Adicionar gota a gota 1.00 g (2.66 mmol) de fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona en 20 mL de tetrahidrofurano a la solución caliente. La adición puede completarse durante 20 minutos mientras que se mantiene la temperatura dentro de un intervalo de 58-60°C. El precipitado puede formarse dentro de 5 minutos después

de que se completa la adición. La mantilla de calentamiento puede removerse y la suspensión dejarse enfriar a temperatura ambiente, aproximadamente 22°C, y agitar durante aproximadamente 1.75 horas. Filtrar el sólido, lavar con 15 mL de tetrahidrofurano y secar al vacío a aproximadamente 50°C durante 16 horas para producir 1.12 g (89% de rendimiento) de la forma cristalina del título como un sólido blanco. De manera alternativa, el fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]metanona hidratado de la Forma I puede prepararse por las técnicas de recristalización estándares bien conocidas en la técnica. Los solventes apropiados para este proceso incluyen pero no se limitan a butan-2-ol acuoso, ácido acético, metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, acetona, acetonitrilo y similares.

Ejemplo 6. Fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]metanona anhidro

A un recipiente de reacción, suspender fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]metanona (500 mg) en una mezcla de ácido acético (2 mL) y DMSO (aproximadamente 5 gotas) a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 4 días. El producto sólido puede aislarse por filtración al vacío y secado con aire para producir 250 mg de la forma cristalina del título.

El anhidro es estable bajo condiciones anhidras, pero puede convertirse a la Forma I por exposición a agua, incluyendo humedad atmosférica.

Por el contrario, La forma I hidratada puede convertirse al anhidro deshidratando el sólido a 0% de humedad relativa y temperatura ambiente.

DIFRACCIÓN DE PULVERIZACIÓN DE RAYOS X

Los patrones de difracción de pulverización de rayos X pueden obtenerse en un difractómetro de pulverización de rayos X Siemens D-5000, equipado con una fuente de CuK_α ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$) y un detector de estado sólido Kevex, que opera a 40 kV y 50 mA, con 1 mm de divergencia y aberturas anti-dispersión y una abertura de detector de 0.1 mm. Cada muestra se explora de 4° a 40° en 2θ , con un tamaño de paso de 0.02° en 2θ y una velocidad de exploración de > 3 segundos por paso.

De manera alternativa, los patrones de difracción pulverización de rayos X pueden obtenerse en un espectrómetro de pulverización de rayos X Bruker D4 Endeavor con un detector Vantec, equipado con una fuente de CuK_α ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$) que opera a 40 kV y 50 mA. Cada muestra se explora de 4° a 40° en 2θ , con un tamaño de paso de 0.009° en 2θ .

Se entiende que los patrones de difracción variarán ligeramente en 2θ e intensidad relativa de los picos como una función de la humedad relativa, ya que las dimensiones de la red cristalina variarán con la absorción o pérdida de agua. El error en 2θ debería ser reproducible para estar dentro de 0.1 a 0.2 grados. (Ver la United States Pharmacopeia 23 National Formulary 18 Capítulo "Physical Tests/X-ray Diffraction <941>", página 1843-1844, 1985). Asimismo, las impurezas dentro de la muestra también pueden tener un efecto sobre el patrón, que incluyen la reducción de la intensidad de los picos esperados, a menudo debajo de los límites de detección o la aparición de picos extraños que pueden traslapar con (es decir, oscuro) los picos esperados. Como tales, la confirmación de una forma cristalina puede hacerse con base en cualquier combinación única de los picos de distinción, que a menudo, pero no siempre son los picos más prominentes.

Para los propósitos de esta descripción, un "pico" en un patrón de difracción de pulverización de rayos X significa un pico de difracción que tiene una intensidad relativa de por lo menos 5% de la intensidad del pico más fuerte en el patrón. Un "pico menor" se entenderá que tiene una intensidad baja que puede ser menor que 5% de la intensidad del pico más fuerte observado para el patrón de difracción del fármaco activo. Un pico menor puede ser difícil de distinguir del fondo o variabilidad debido a las diferencias en la humedad relativa e/o impurezas en los cristales.

Los patrones de difracción de pulverización de rayos X se obtienen para el fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]metanona cristalino hidratado de la Forma I y para el fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]metanona cristalino anhidro como se describe esencialmente anteriormente y se presentan en las siguientes Tablas 1 y 2.

ES 2 388 000 T3

Tabla 1. Picos de difracción de pulverización de rayos X mayores de aproximadamente 5% de intensidad relativa para fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]metanona cristalino hidratado de la Forma I. (Siemens D-5000 con fuente de radiación $\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$).

	2θ	$d \text{ \AA}$	Intensidad relativa %
5	7.1	12.4	7.2
	8.1	11.0	100.0
	12.0	7.3	5.7
10	12.2	7.2	14.1
	14.4	6.2	6.9
	15.6	5.7	47.7
	16.1	5.5	17.0
15	16.3	5.4	30.6
	16.8	5.3	5.3
	17.4	5.1	35.8
	18.5	4.8	12.5
20	21.2	4.2	18.0
	21.9	4.1	21.7
	23.1	3.8	31.0
	23.5	3.8	10.3
	24.6	3.6	11.9
	27.9	3.2	5.6

ES 2 388 000 T3

Tabla 2. Picos de difracción de pulverización de rayos X mayores de aproximadamente 5% de intensidad relativa para fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]metanona cristalino anhidro. (Bruker D4 Endeavor con fuente de reacción de CuK α , $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$).

2 θ	d \AA	Intensidad relativa %
7.2	12.27	19.3
8.0	11.02	100.0
8.1	10.87	12.9
12.5	7.08	29.3
15.4	5.76	6.6
15.8	5.60	14.6
16.1	5.51	39.0
16.8	5.28	6.8
17.3	5.11	24.9
17.9	4.94	6.9
18.3	4.84	16.6
19.3	4.59	6.3
21.1	4.20	17.2
21.4	4.15	9.1
21.8	4.08	7.0
23.2	3.83	8.7

(continuación)

2θ	$d \text{ \AA}$	Intensidad relativa %
23.3	3.82	13.9
24.2	3.67	9.1
24.8	3.58	11.7
25.9	3.44	5.4

Los datos muestran que la Forma I se caracteriza sobre el anhidro por un patrón de difracción de pulverización de rayos X de radiación de $\text{CuK}\alpha$ que tiene picos de distinción a valores 2θ de 8.1 y 15.6. De manera alternativa, la Forma I se caracteriza por los picos a valores 2θ de 8.1, 15.6 y 17.4. Más específicamente, la Forma I se caracteriza por los picos a valores 2θ de 8.1, 15.6, 17.4 y 18.5. Aún más específicamente, la Forma I se caracteriza por los picos a valores 2θ de 8.1, 15.6, 17.4, 18.5 y 21.9. Además de los grupos de picos mencionados anteriormente, o en la alternativa, el patrón de difracción de la Forma I se distingue sobre el anhidro entre 11 y 13 grados 2θ teniendo un doblete de picos menores a valores 2θ de 12.0 y 12.2 en donde el anhidro tiene picos ampliamente divididos a valores 2θ de aproximadamente 11.7 (el menor no se lista en la tabla) y 12.5. El anhidro se caracteriza por patrón de difracción de pulverización de rayos X de radiación de $\text{CuK}\alpha$ que tiene picos distintivos a valores 2θ de 8.0 y 12.5. De manera alternativa, el anhidro se caracteriza por picos a valores 2θ de 8.0, 12.5 y 18.3. Más específicamente, el anhidro se caracteriza por picos a valores 2θ de 8.0, 12.5, 18.3 y 15.8. Aún más específicamente, el anhidro se caracteriza por picos a valores 2θ de 8.0, 12.5, 18.3, 15.8 y 23.3. Además de los grupos de picos mencionados anteriormente, o en la alternativa, el patrón de difracción del anhidro se distingue sobre la forma I hidratada entre 11 y 13 grados 2θ teniendo picos ampliamente divididos a valores 2θ de aproximadamente 11.7 (el menor no se lista en la tabla) y 12.5 donde la forma I hidratada tiene un doblete de picos menores a valores 2θ de 12.0 y 12.2.

ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ESTADO SÓLIDO (SSNMR, por sus siglas en inglés)

Los espectros de ^{13}C y la polarización cruzada/centrifugación de ángulo mágico (CP/MAS) RMN (RMN de estado sólido o SSNMR) pueden obtenerse usando un espectrómetro de RMN Varian Unity Inova™ de 400 MHz que opera a una frecuencia de carbono de 100.578 MHz y equipado con accesorios de sólidos completo y una sonda Chemagnetics 4.0 mm T3. Los parámetros de adquisición de ^{13}C son como sigue: ancho de pulso 4.0 μs 90° protónico r.f., polarización cruzada de amplitud elevada de 62 kHz (RAMP-CP), tiempo de contacto 3.0 ms, tiempo de repetición del pulso 60 s, desacoplamiento de TPPM 70 kHz, frecuencia MAS de 8 kHz, ancho espectral de 50 kHz y tiempo de adquisición de 50 ms. Los cambios químicos ^{13}C se hacen referencia como resonancia de metil carbono de hexametilbenceno ($\delta = 17.3$ ppm) por reemplazamiento de la muestra. El espectro de RMN de estado sólido para la forma I hidratada de fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]metanona cristalino se obtiene esencialmente como se describió anteriormente y se observan los siguientes cambios químicos: (Picos mayores de aproximadamente 5% de intensidad relativa) 30.6, 41.1, 46.2, 50.8, 55.3, 84.0, 115.0, 117.2, 119.4, 122.4, 128.7, 132.2, 133.6, 159.9, 162.4 y 166.8 ppm (error estándar ± 0.2 ppm). La forma I hidratada se caracteriza por un espectro de SSNMR que comprende cambios químicos distintivos a $84.0\text{-}84.7 \pm 0.2$ y $166.8\text{-}167.5 \pm 0.2$ ppm. Más específicamente, la Forma I se caracteriza por un espectro de SSNMR que comprende cambios químicos a $84.0\text{-}84.7 \pm 0.2$, $166.8\text{-}167.5 \pm 0.2$ y $159.8\text{-}160.7 \pm 0.2$ ppm. De manera alternativa, la Forma I se caracteriza por un espectro de SSNMR que comprende cambios químicos a $84.0\text{-}84.7 \pm 0.2$, $166.8\text{-}167.5 \pm 0.2$ y $30.6\text{-}31.3 \pm 0.2$ ppm.

El anhidro no es estable bajo las condiciones necesarias para obtener un espectro de SSNMR.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona cristalino hidratado.
- 5 2. Fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona cristalino hidratado de la Forma I, caracterizado porque un patrón de difracción de pulverización de rayos X de radiación de CuK_α comprende picos a valores 2θ de 8.1 y 15.6.
3. El fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona cristalino hidratado de la Forma I de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque un patrón de difracción de pulverización de rayos X de radiación de CuK_α comprende picos a valores 2θ de 8.1, 15.6 y 17.4.
- 10 4. El fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona cristalino hidratado de la Forma I de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque un patrón de difracción de pulverización de rayos X de radiación de CuK_α comprende picos a valores 2θ de 8.1, 15.6, 17.4 y 18.5.
- 5 5. El fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona cristalino hidratado de la Forma I de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque un patrón de difracción de pulverización de rayos X de radiación de CuK_α comprende picos a valores 2θ de 8.1, 15.6, 17.4, 18.5 y 21.9.
- 15 6. El fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona cristalino hidratado de la forma I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 4 ó 5, caracterizado además porque un patrón de difracción de pulverización de rayos X de radiación de CuK_α comprende un doblete de picos a valores 2θ de 12.0 y 12.2.
- 20 7. El fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona cristalino hidratado de la Forma I de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque un espectro de resonancia magnética nuclear ^{13}C de estado sólido comprende picos de cambio químico a $84.0\text{-}84.7 \pm 0.2$ y $166.8\text{-}167.5 \pm 0.2$ ppm.
8. El fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona cristalino hidratado de la Forma I de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el espectro de resonancia magnética nuclear ^{13}C de estado sólido comprende picos de cambio químico a $84.0\text{-}84.7 \pm 0.2$, $166.8\text{-}167.5 \pm 0.2$ y $159.8\text{-}160.7 \pm 0.2$ ppm.
9. Fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona cristalino anhidro.
- 25 10. El fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona cristalino anhidro de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque un patrón de difracción de pulverización de rayos X de radiación de CuK_α comprende picos a valores 2θ de 8.0 y 12.5.
- 30 11. El fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona cristalino anhidro de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque un patrón de difracción de pulverización de rayos X de radiación de CuK_α comprende picos a valores 2θ de 8.0, 12.5 y 18.3.
12. El fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona cristalino anhidro de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque un patrón de difracción de pulverización de rayos X de radiación de CuK_α comprende picos a valores 2θ de 8.0, 12.5, 18.3 y 15.8.
- 35 13. El fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona cristalino anhidro de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque un patrón de difracción de pulverización de rayos X de radiación de CuK_α comprende picos a valores 2θ de 8.0, 12.5, 18.3, 15.8 y 23.3.
14. Composición, caracterizada porque comprende fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona cristalino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 como un ingrediente activo en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 15. Composición farmacéutica en la forma de dosificación unitaria, caracterizada porque comprende entre aproximadamente 0.1 y 500 mg de fosfato de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il]metanona cristalino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 como un ingrediente activo en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.