



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-38099

TITULO NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE {2-[1-(3,5-BIS-TRIFLUOROMETIL-BENCIL)-5-PIRIDIN-4-IL-1H-[1,2,3]TRIAZOL-4-IL]-PIRIDIN-3-IL)-(2-CLOROFENIL)-METANONA.

CIP C07D401/04, 213/48, A61K31/44, A61P25/00

SOLICITANTE ELI LILLY AND COMPANY

DIRECCIÓN Lilly Corporate Center, Indianapolis Indiana 46285, E U A

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Abril 21 de 2006

P2006/000047

SS

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-038088 - 00000-0000 Fec: 2006-04-21 17:28:20
Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII Ene 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 123

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

24 05-2006

1 SOLICITUD DE ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II		
2 S LICITANTE (71)	Nombre <u>ELI-LILLY AND COMPANY</u> Dirección <u>Lilly Corporate Center, Indianapolis Indiana 46285 E U A</u> Nacionalidad o Domicilio <u>ESTADOUNIDENSE</u> Lugar de Constitución <u>ESTADOS UNIDOS DE AMERICA</u> Teléfono _____ Fax _____ E-mail _____	IDENTIFICACIÓN C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero _____
3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre <u>CARLOS R OLARTE</u> Dirección <u>World Trade Center Torre A, Calle 100 N° 8A 37 Piso 10</u> Teléfono <u>601-7700</u> Fax <u>601 7799</u> E-mail <u>office@olarteraisbeck.com</u>	IDENTIFICACIÓN C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero <u>79 782 747 Btá TP 74 295</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre <u>VER PAGINA ADJUNTA</u> Dirección <u>VER PAGINA ADJUNTA</u> Nacionalidad o Domicilio <u>VER PAGINA ADJUNTA</u>	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/US2004/030914</u> Fecha <u>Octubre 12, 2004</u> Publicación Internacional No <u>WO 2005/042515</u> Fecha <u>Mayo 12, 2005</u>		
6 Título (54) <u>NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE {2-[1-(3,5-BIS-TRIFLUOROMETIL-BENCIL)-5-PIRIDIN-4-IL-1H-[1,2,3]TRIAZOL-4-IL]-PIRIDIN-3-IL}-(2-CLOROFENIL)-METANONA.</u>		
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 401/04, 213/46, A61K 31/44, A61P 25/00</u>		
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>Octubre 24, 2003</u>
	(31) Numero de Solicitud <u>60/514 300</u>	
9 Comprobante de pago No <u>06-29 511</u> Fecha <u>Abril 18 de 2006</u>		

10

ANEX S

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica

☒

Poderes si fuere el caso

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante

☐

Declaraciones

☒

Copia de la solicitud Internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano (Resumen, descripción reivindicaciones dibujos)

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA

☐

De ser el caso copia del contrato de acceso

☐

De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas

☐

De ser el caso certificado de depósito del material biológico

☐

Arte final 12 x 12

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud

☐

De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional

☒

Otros Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

FIRMA


C C 79.782.747 Bta T P 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/US2004/030914

Alfio BORGHESE
Lilly Development Centre S.A.
Rue Granbonpre 11
B-1348 Mont Saint Gilbert
Bélgica
Nacionalidad Italiana

David Scott COFFEY
6248 Tennison Way
Indianápolis Indiana 46236
Estados Unidos de América
Nacionalidad ESTADOUNIDENSE

Pamela Kaye FOOTMAN
1728 West 65th Place
Indianápolis Indiana 46280
Estados Unidos de América
Nacionalidad ESTADOUNIDENSE

Steven Wayne PEDERSEN
3724 Ontario Circle
Indianápolis Indiana 46268
Estados Unidos de América
Nacionalidad ESTADOUNIDENSE

Susan Marie REUTZEL EDENS
7519 Fox Hollow Ridge
Zionsville Indiana 46077
Estados Unidos de América
Nacionalidad ESTADOUNIDENSE

Shella Lanyonga TAMEZE
7449 Oakland Hills Drive
Indianápolis Indiana 46236
Estados Unidos de América
Nacionalidad CAMERON

Carsten TIMPE
Lilly Forschung GmbH
Essener Strasse 93
D-22419 Hamburg
Alemania
Nacionalidad ALEMANA

Carsten WEBER
Lilly Forschung GmbH
Essener Strasse 93
D-22419 Hamburg
Alemania
Nacionalidad ALEMANA

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 06-038088- -00000-0000 Fec: 2006-04-21 17:28:20
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEMII Eps 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios. 123

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 29,511
FECHA ABRIL 18 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEBETANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
OLARTE RAISBERG	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51156211	17/04/2006	2,315,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL :	463,000 00

SON CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003 conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company

Firma del notario publico Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario publico de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación Bogota 28 de julio-2003

Marlen Neira C

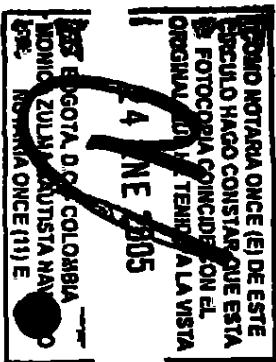
Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés Español Inglés

Resolución No 2117 del 7 Oct 1987



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57 1 638-8200
Fax: +57 1 638-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

El suscrito,

domiciliado en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

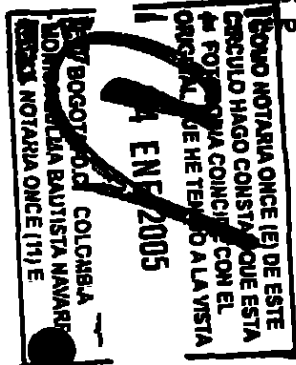
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and make such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar tramitar obtener defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistír y percibir Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

Date/Fecha 17 July 2003

City/Country/Ciudad, País Indianapolis, Indiana, United States of America





Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



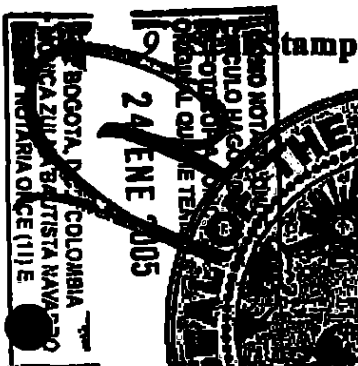
APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

- 1 Country United States of America
- 2 This public document has been signed by *Catherine Michel*
- 3 acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
- 4 and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

- 5 at Indianapolis, Indiana
- 6 this *Twenty-second* day of *July* 2003
- 7 by Secretary of State of Indiana
- 8 No A2003-11279



10 Signature

Todd Rokita
Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse Indianapolis, Indiana 46204 (317) 232-6531 Fax (317) 233-3283

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FREEMAN, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57 1 638-6200
Fax: +57 1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

9

Notarial Certification

On this date,

17 July 2003

The undersigned Notary Public certifies

1 That

Peter G Stringer

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive Director International Patents of ELI LILLY AND COMPANY

3 That ELI LILLY AND COMPANY having its principal place of business located in Indianapolis, Indiana, United States of America

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal

5 The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain Patent Matters, executed January 20, 2003, pursuant to the authority granted to the General Counsel of the Company by the Executive Committee of the Board of Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature)

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica.

1 Que

mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

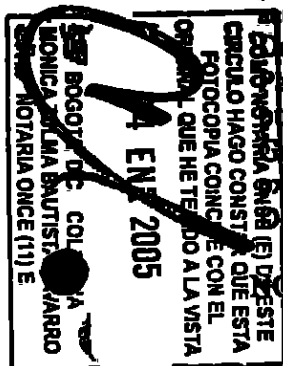
2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

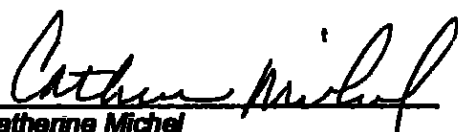
4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran dentro de los que comprenden su objeto social

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder y que ésta es legítima.

5 El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s)




Catherine Michel
My Commission Expires October 21 2008
Resident of Johnson County

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 May 2005 (12.05.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/042515 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 401/04,
213/46, A61K 31/44 A61P 25/00

(21) International Application Number⁷
PCT/US2004/030914

(22) International Filing Date: 12 October 2004 (12.10.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60514,300 34 October 2003 (24.10.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI
LILLY AND COMPANY [US/US] Lilly Corporate
Center Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(71) Applicant and
(72) Inventor: TIMPE, Carsten [DE/DE] Lilly Forschung
GmbH Hasener Strasse 93 D-22419 Hamburg (DE).

(72) Inventors and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BORGHESE, Aldo
[IT/BE] Lilly Development Centre S. A. Rue Grambon-
pre 11 B 1348 Mont-Saint-Guibert (BE). COFFEY
David, Scott [US/US] 6246 Tenslow Way Indianapo-
lis, Indiana 46236 (US). FOOTMAN, Pamela, Kaye
[US/US] 1728 West 65th Place, Indianapolis, Indiana
46260 (US). PEDERSEN Steven, Wayne [US/US]
3724 Ontario Circle Indianapolis Indiana 46268 (US).
REUTZEL-EDENS, Susan, Marie [US/US] 7519 Fox
Hollow Ridge, Zionsville, Indiana 46077 (US). TAMEZE,
Shella, Lanyouga [CM/US] 7449 Oakland Hills Drive,
Indianapolis, Indiana 46236 (US). WEBER, Carsten
[DE/DE] Lilly Forschung GmbH, Hasener Strasse 93
D-22419 Hamburg (DE).

(74) Agents: DESAI Manisha A. et al ELI LILLY AND
COMPANY P O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-
6288 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17

as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following desig-
nations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patent (BW, CH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

Published.

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOVEL CRYSTALLINE FORMS OF [2-[1-(3,5-BIS-TRIFLUOROMETHYLBENZYL)-5-PYRIDIN-4-YL-1H
[1,2,3]TRIAZOL-4-YL] PYRIDIN-3-YL]-(2-CHLOROPHENYL)-METHANONE

(57) Abstract: The present invention provides novel crystalline forms of [2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H
[1,2,3]triazol-4-yl] pyridin-3-yl]-(2-chlorophenyl)-methanone, compositions thereof, intermediates thereof, methods of using the
same, processes for making the same, and processes for making intermediates thereof. X 16289

WO 2005/042515 A1

NOVEL CRYSTALLINE FORMS OF {2 [1-(3,5-BIS-TRIFLUOROMETHYL-BENZYL)-5-PYRIDIN-4-YL-1H-[1,2,3]TRIAZOL-4-YL]-PYRIDIN-3-YL}-(2-CHLOROPHENYL) METHANONE

5 The present invention relates to novel crystalline forms of {2 [1-(3,5-bis-trifluoromethyl benzyl)-5-pyridin-4 yl 1H [1,2,3]triazol-4-yl] pyridin 3 yl}-(2-chlorophenyl)-methanone, processes for their preparation and isolation, novel intermediates and pharmaceutical compositions comprising the crystalline forms of the invention. In addition, the present invention provides methods for treating disorders
10 associated with an excess of tachykinins comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a crystalline compound of the present invention.

BACKGROUND OF THE INVENTION

 The compound {2 [1-(3,5 bis-trifluoromethyl benzyl)-5 pyridin-4-yl 1H
15 [1,2,3]triazol-4-yl] pyridin 3 yl}-(2-chlorophenyl)-methanone was first described in United States Application No. 60/376,121 (PCT published application WO03/091226). Because the compound is an inhibitor of the NK 1 subtype of tachykinin receptor, the compound is useful for the treatment of disorders associated with an excess of tachykinins. For instance, the compound is useful for depression, including major
20 depressive disorder, anxiety, including generalized anxiety disorder, panic disorder, obsessive compulsive disorder, and social phobia or social anxiety disorder, schizophrenia and other psychotic disorders, including bipolar disorder, neurodegenerative disorders such as dementia, including senile dementia of the Alzheimer's type or Alzheimer's disease, disorders of bladder function such as bladder
25 detrusor hyper reflexia and incontinence, including urge incontinence, emesis, including chemotherapy induced nausea and acute or delayed emesis, pain or nociception, disorders associated with blood pressure, such as hypertension, disorders of blood flow caused by vasodilation and vasospastic diseases, such as angina, migraine, and Reynaud's disease, hot flashes, acute and chronic obstructive airway diseases such as adult respiratory
30 distress syndrome, bronchopneumonia, bronchospasm, chronic bronchitis, drivercough, and asthma, inflammatory diseases such as inflammatory bowel disease, gastrointestinal

disorders or diseases associated with the neuronal control of viscera such as ulcerative colitis, Crohn's disease, functional dyspepsia, and irritable bowel syndrome (including constipation predominant, diarrhea predominant, and mixed irritable bowel syndrome) and cutaneous diseases such as contact dermatitis, atopic dermatitis, urticaria, and other
5 eczematoid dermatitis.

It is desired and advantageous to find a highly crystalline form of the compound that can be reproducibly and efficiently prepared on a commercial scale. During the development of an improved process for the synthesis of {2-[1-(3,5-bis-trifluoromethylbenzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone,
10 we surprisingly discovered novel anhydrous polymorphs of the compound, hereinafter described as Form IV and Form V.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is related to a crystalline form of {2-[1-(3,5-bis-trifluoromethylbenzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone, Form IV
15

In another embodiment, the present invention relates to a second crystalline form of {2-[1-(3,5-bis-trifluoromethylbenzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone, Form V

20 The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising, as an active ingredient, Form IV or Form V in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or excipients. In a preferred embodiment, the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising Form IV in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or
25 excipients.

In a further embodiment, the present invention relates to a method of making compounds represented by Form IV or Form V. In addition, the present invention encompasses intermediates useful in making compounds represented by Form IV or Form V

30 In a further embodiment, the present invention relates to methods for the treatment of a condition associated with an excess of tachykinins, comprising: administering to a

patient in need thereof an effective amount of Form IV or Form V. That is, the present invention provides for the use of Form IV for the treatment of a disorder associated with an excess of tachykinins. In another embodiment, the present invention provides for the use of Form V for the treatment of a disorder associated with an excess of tachykinins.

5 In another aspect, the present invention provides Form IV or Form V for use in therapy. Furthermore, the present invention provides for the use of Form IV or Form V in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder associated with an excess of tachykinins.

10 In a preferred embodiment, the present invention provides a method for treating major depressive disorder, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of Form IV.

In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating generalized anxiety disorder, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of Form IV.

15 In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating panic disorder, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of Form IV.

20 In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating obsessive-compulsive disorder, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of Form IV.

In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating social phobia or social anxiety disorder, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of Form IV.

25 In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating irritable bowel syndrome, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of Form IV.

In another preferred aspect, the present invention provides a method for treating major depressive disorder, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of Form V.

14

-4-

In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating generalized anxiety disorder comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of Form V

5 In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating panic disorder comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of Form V

In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating obsessive-compulsive disorder comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of Form V

10 In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating social phobia or social anxiety disorder comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of Form V

In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating irritable bowel syndrome, comprising administering to a patient in need thereof
15 an effective amount of Form V

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

A number of methods are available to characterize crystalline forms of organic compounds. For example, these methods include differential scanning calorimetry
20 thermogravimetric analysis, moisture sorption/desorption, ¹³C Cross polarization / magic angle spinning (CP/MAS) nuclear magnetic resonance spectroscopy (solid-state NMR or SSNMR) and X ray powder diffraction. Of these methods, X ray powder diffraction and solid state NMR spectroscopy are very useful for identifying and distinguishing between crystalline forms, based on their long- and short-range order respectively

25 Analysis of each of these parameters indicates that the crystalline form of (2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl]-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)-methanone originally resulting from the process described in United States Application No. 60/376,121 (WO03/091226) (Form I) is different than the two novel crystalline forms (Form IV and Form V) described herein. Variations in the
30 characteristics of Form I versus Form IV or Form V are discussed in greater detail below

15

X Ray Powder Diffraction

X-ray powder diffraction patterns were obtained on a Siemens D5000 X-ray powder diffractometer, equipped with a CuK_α source ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$) and a Kevex solid state Si(Li) detector, operating at 50 kV and 40 mA. Each sample was scanned between
5 3° and 40° in 2θ , with a step size of 0.02 in 2θ and a minimum scan rate of 9.0 second/step, with 1 mm divergence and receiving slits and a 0.1 mm detector slit.

It is well known in the crystallography art that for any given crystal form, the relative intensities and peak widths of the diffraction peaks may vary due to a number of factors, including the effects of preferred orientation and/or particle size. Preferred
10 orientation effects can be minimized by methods well known in the art, including light grinding of the sample. Where the effects of preferred orientation and/or particle size are present, peak intensities may be altered, but the characteristic peak positions of the polymorph are unchanged. See, e.g., The United States Pharmacopeia #24 National Formulary #19 pages 1843-1844, 2000. Furthermore, it is also well known in the
15 crystallography art that for any given crystal form, the angular peak positions may vary slightly. For example, peak positions can shift due to sample displacement or a variation in the temperature at which a sample is analyzed. Provided sample displacement errors are minimized, and the analysis is conducted at room temperature, a peak position variability of $\pm 0.1^\circ$ in 2θ (the angular precision of a typical laboratory diffractometer)
20 will not hinder the identification of the crystalline forms of the present invention.

The angular peak positions in 2θ and corresponding relative intensity data (I/I_0) for all peaks with intensities equal to or greater than 5% of the largest peak for {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl]-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone are listed in the tables below.

25 Accordingly, using the methodology described above with CuK_α radiation, X-ray powder diffraction patterns were generated for Form I, the crystalline form resulting from the process described in United States Application No. 60/376,121 (WO03/091226), Example 132. The crystal form is characterized by the angular peak positions in 2θ and corresponding relative intensity data in Table I, which lists the 2θ values ($\pm 0.1^\circ$ in 2θ)
30 and relative intensities equal to or greater than 5% of the largest peak for Form I {2-[1

16

(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl-pyridin-3-yl-(2-chlorophenyl)-methanone

Table I (Form I)

Angle (° 2θ)	I/I _o (%)
4.5	84.2
11.7	10.1
11.8	7.1
12.9	52.5
13.1	40.3
13.6	38.4
15.1	6.4
15.3	9.5
15.8	7.2
16.0	8.9
17.0	11.1
17.5	21.2
18.2	6.3
19.8	6.8
20.3	9.8
20.8	100.0
21.2	12.4
21.4	6.0
21.7	39.3
22.0	12.0
22.7	13.4
23.2	9.1
23.5	15.6
23.9	15.3
24.1	6.2
24.4	6.0
24.6	7.8
25.0	7.0
25.8	10.8
26.1	7.7
27.4	17.3
29.8	10.0
30.9	8.8
36.1	6.1
36.8	7.4

5

The present invention is directed to crystalline Form IV, characterized by the angular peak positions in 2θ and corresponding relative intensity data in Table II, which

17

lists the 2θ values (± 0.1° in 2θ) and relative intensities equal to or greater than 5% of the largest peak for Form IV {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone

5

Table II (Form IV)

Angle (° 2θ)	I/I _o (%)
6.8	6.1
7.7	13.6
8.3	32.1
11.2	28.3
12.1	100.0
12.7	30.3
13.5	26.0
14.3	41.5
14.9	31.4
16.2	33.9
16.6	53.4
16.9	53.3
17.4	7.9
18.2	10.1
18.5	63.1
18.9	26.5
19.3	35.2
19.8	5.2
20.3	31.2
20.7	60.0
21.1	19.7
21.4	15.9
21.7	39.5
21.9	92.6
22.1	38.1
22.5	27.8
22.8	17.0
23.4	33.9
24.0	24.0
24.3	18.7
24.9	56.1
25.6	8.3
25.9	40.8
26.4	10.7
26.9	15.8
27.3	5.0



28.1	5.5
28.5	7.7
29.0	13.2
29.3	14.7
29.9	5.4
30.2	10.3
31.3	14.5
31.5	13.9
32.6	7.5
33.3	6.6
35.4	6.0
36.1	5.5
36.4	5.8
36.8	10.0

In a second embodiment, the present invention is directed to crystalline Form V, characterized by the angular peak positions in 2θ and corresponding relative intensity data in Table III, which lists the 2θ values ($\pm 0.1^\circ$ in 2θ) and relative intensities equal to or greater than 5% of the largest peak for Form V (2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)-methanone

Table III (Form V)

Angle ($^\circ 2\theta$)	I/I _o (%)
7.9	10.7
11.2	11.2
12.5	100.0
13.1	12.1
14.0	10.8
15.8	32.5
16.3	10.0
16.5	33.2
17.4	19.5
17.6	7.3
18.7	7.9
18.9	13.1
19.1	61.8
19.7	33.6
20.9	61.1
21.5	67.5
21.7	29.8
22.2	14.6
22.5	5.2

23.5	36.4
24.2	39.4
25.3	13.3
25.6	54.8
27.4	28.2
27.7	12.1
28.6	18.1
30.0	7.2
31.8	7.0
32.3	6.8
32.6	5.0
38.7	9.6

Thus a properly prepared crystalline sample of Form IV {2-[1 (3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl 1H [1,2,3]triazol-4-yl] pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone may be characterized by X ray diffraction pattern in 2 θ values ($\pm 0.1^\circ$ in 2 θ) using CuK α radiation having peaks as described in Table II. In particular crystalline Form IV may be characterized by X ray diffraction pattern in 2 θ values ($\pm 0.1^\circ$ in 2 θ) using CuK α radiation comprising at least one peak, which peak is at $14.3 \pm 0.1^\circ$ in 2 θ , alternatively, comprising at least one peak, which peak is at $12.1 \pm 0.1^\circ$ in 2 θ , more particularly, comprising at least two peaks wherein one peak is $12.1 \pm 0.1^\circ$, and the second peak is selected from the group consisting of $7.7 \pm 0.1^\circ$, $8.3 \pm 0.1^\circ$, $12.7 \pm 0.1^\circ$, $13.5 \pm 0.1^\circ$, $14.3 \pm 0.1^\circ$, $14.9 \pm 0.1^\circ$, $16.6 \pm 0.1^\circ$, $16.9 \pm 0.1^\circ$, $18.5 \pm 0.1^\circ$, $21.9 \pm 0.1^\circ$ and $24.9 \pm 0.1^\circ$ in 2 θ ; more particularly, comprising at least two peaks wherein one peak is $12.1 \pm 0.1^\circ$, and the second peak is selected from the group consisting of $8.3 \pm 0.1^\circ$, $14.3 \pm 0.1^\circ$, $14.9 \pm 0.1^\circ$, $16.6 \pm 0.1^\circ$, $16.9 \pm 0.1^\circ$, $18.5 \pm 0.1^\circ$, $19.3 \pm 0.1^\circ$, $21.9 \pm 0.1^\circ$, and $24.9 \pm 0.1^\circ$ in 2 θ , more particularly comprising at least two peaks wherein one peak is $12.1 \pm 0.1^\circ$ and the second peak is selected from the group consisting of $8.3 \pm 0.1^\circ$, $14.3 \pm 0.1^\circ$, $16.6 \pm 0.1^\circ$, $16.9 \pm 0.1^\circ$, and $18.5 \pm 0.1^\circ$ in 2 θ ; more particularly, comprising at least the following peaks $12.1 \pm 0.1^\circ$, $14.3 \pm 0.1^\circ$, $16.6 \pm 0.1^\circ$ and $18.5 \pm 0.1^\circ$ in 2 θ , more particularly, comprising at least the following peaks $8.3 \pm 0.1^\circ$, $12.1 \pm 0.1^\circ$, $16.6 \pm 0.1^\circ$, $16.9 \pm 0.1^\circ$, and $18.5 \pm 0.1^\circ$, more particularly, comprising at least the following peaks $8.3 \pm 0.1^\circ$, $12.1 \pm 0.1^\circ$, $12.7 \pm 0.1^\circ$, $13.5 \pm 0.1^\circ$, $14.3 \pm 0.1^\circ$, $14.9 \pm 0.1^\circ$, $16.9 \pm 0.1^\circ$, $18.5 \pm 0.1^\circ$, and $24.9 \pm 0.1^\circ$ in 2 θ , more particularly, comprising at least the following peaks

20

-10-

$7.7 \pm 0.1^\circ$, $8.3 \pm 0.1^\circ$, $12.1 \pm 0.1^\circ$, $12.7 \pm 0.1^\circ$, $13.5 \pm 0.1^\circ$, $14.3 \pm 0.1^\circ$, $14.9 \pm 0.1^\circ$, $16.6 \pm 0.1^\circ$, $16.9 \pm 0.1^\circ$, $18.5 \pm 0.1^\circ$, $21.9 \pm 0.1^\circ$ and $24.9 \pm 0.1^\circ$ in 2θ

In a second embodiment of the present invention, a properly prepared crystalline sample of Form V (2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)-methanone may be characterized by X-ray diffraction pattern in 2θ values ($\pm 0.1^\circ$ in 2θ) using $\text{CuK}\alpha$ radiation having peaks as described in Table III, and in particular, comprising at least one peak, which peak is at $12.5 \pm 0.1^\circ$ in 2θ , more particularly, comprising at least two peaks wherein one peak is $12.5 \pm 0.1^\circ$, and the second peak is selected from the group consisting of $7.9 \pm 0.1^\circ$, $11.2 \pm 0.1^\circ$, $13.1 \pm 0.1^\circ$, $14.0 \pm 0.1^\circ$, $15.8 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, $19.7 \pm 0.1^\circ$, $20.9 \pm 0.1^\circ$, $21.5 \pm 0.1^\circ$ and $25.6 \pm 0.1^\circ$ in 2θ , more particularly, comprising at least two peaks wherein one peak is $12.5 \pm 0.1^\circ$, and the second peak is selected from the group consisting of $15.8 \pm 0.1^\circ$, $16.5 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, $19.7 \pm 0.1^\circ$, $21.5 \pm 0.1^\circ$, $25.3 \pm 0.1^\circ$, $27.7 \pm 0.1^\circ$, and $28.6 \pm 0.1^\circ$ in 2θ , more particularly, comprising at least the following peaks $12.5 \pm 0.1^\circ$, $25.3 \pm 0.1^\circ$, and $27.7 \pm 0.1^\circ$ in 2θ , more particularly, comprising at least the following peaks $12.5 \pm 0.1^\circ$, $25.3 \pm 0.1^\circ$, $27.7 \pm 0.1^\circ$, and $28.6 \pm 0.1^\circ$ in 2θ , more particularly, comprising at least the following peaks $12.5 \pm 0.1^\circ$, $15.8 \pm 0.1^\circ$, $16.5 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, and $19.7 \pm 0.1^\circ$ in 2θ more particularly comprising at least the following peaks $7.9 \pm 0.1^\circ$, $12.5 \pm 0.1^\circ$, $13.1 \pm 0.1^\circ$, $14.0 \pm 0.1^\circ$, $15.8 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, $19.7 \pm 0.1^\circ$, and $25.6 \pm 0.1^\circ$ in 2θ , more particularly comprising at least the following peaks $7.9 \pm 0.1^\circ$, $12.5 \pm 0.1^\circ$, $13.1 \pm 0.1^\circ$, $14.0 \pm 0.1^\circ$, $15.8 \pm 0.1^\circ$, $16.5 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, $19.7 \pm 0.1^\circ$, and $25.6 \pm 0.1^\circ$ in 2θ most particularly, comprising at least the following peaks $7.9 \pm 0.1^\circ$, $11.2 \pm 0.1^\circ$, $12.5 \pm 0.1^\circ$, $13.1 \pm 0.1^\circ$, $14.0 \pm 0.1^\circ$, $15.8 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, $19.7 \pm 0.1^\circ$, $20.9 \pm 0.1^\circ$, $21.5 \pm 0.1^\circ$ and $25.6 \pm 0.1^\circ$ in 2θ

25

^{13}C Solid State Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

^{13}C Cross polarization / magic angle spinning (CP/MAS) NMR (solid-state NMR or SSNMR) spectra were obtained using a Varian Unity Inova 400 MHz NMR spectrometer operating at a carbon frequency of 100.573 MHz and equipped with a complete solids accessory and a Chemagnetics 4.0 mm T3 probe. Ramped-amplitude

30

- -

cross-polarization (RAMP-CP) at 62 kHz and two-pulse phase modulation (TPPM) decoupling at 70 kHz were used. Acquisition parameters were as follows: 90° proton radio frequency pulse width 4.0 μs, contact time 2.0 ms, pulse repetition time 10 s, MAS frequency 10 kHz, spectral width 50 kHz, and acquisition time 50 ms. Chemical shifts were referenced to the methyl group of hexamethylbenzene ($\delta = 17.3$ ppm) by sample replacement. The analysis is conducted at room temperature. All values are provided in parts per million (ppm) and have a peak position variability of ± 0.2 ppm.

The spectrum for Form I (2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)-methanone comprises isotropic peaks at the following chemical shifts: 52.8 ± 0.2 , 121.0 ± 0.2 , 122.8 ± 0.2 , 125.4 ± 0.2 , 128.7 ± 0.2 , 130.9 ± 0.2 , 134.5 ± 0.2 , 136.4 ± 0.2 , 138.0 ± 0.2 , 139.6 ± 0.2 , 145.3 ± 0.2 , 150.1 ± 0.2 , 151.0 ± 0.2 , and 194.1 ± 0.2 ppm.

Thus, the present invention is directed to Form IV (2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)-methanone, which comprises isotropic peaks at the following chemical shifts: 52.3 ± 0.2 and 195.4 ± 0.2 ppm. More preferably, the invention is directed to Form IV, which comprises isotropic peaks at the following chemical shifts: 52.3 ± 0.2 , 123.5 ± 0.2 , 127.2 ± 0.2 , 131.4 ± 0.2 , 133.5 ± 0.2 , 136.9 ± 0.2 , 146.7 ± 0.2 , 149.3 ± 0.2 , 151.4 ± 0.2 , and 195.4 ± 0.2 ppm. Most preferably, the invention is directed to Form IV, which comprises isotropic peaks at the following chemical shifts: 52.3 ± 0.2 , 123.5 ± 0.2 , 127.2 ± 0.2 , 129.6 ± 0.2 , 131.4 ± 0.2 , 133.5 ± 0.2 , 135.4 ± 0.2 , 136.9 ± 0.2 , 146.7 ± 0.2 , 149.3 ± 0.2 , 151.4 ± 0.2 , and 195.4 ± 0.2 ppm.

In another embodiment, the present invention is directed to Form V (2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)-methanone, which comprises isotropic peaks at the following chemical shifts: 54.3 ± 0.2 and 196.6 ± 0.2 ppm. More preferably, the invention is directed to Form V, which comprises isotropic peaks at the following chemical shifts: 54.3 ± 0.2 , 123.7 ± 0.2 , 127.4 ± 0.2 , 132.0 ± 0.2 , 134.3 ± 0.2 , 137.1 ± 0.2 , 145.8 ± 0.2 , 151.0 ± 0.2 , and 196.6 ± 0.2 ppm. Most preferably, the invention is directed to Form V, which comprises isotropic peaks at the following chemical shifts: 54.3 ± 0.2 , 123.7 ± 0.2 , $127.4 \pm$

22

12-

0.2 130.1 ± 0.2, 132.0 ± 0.2, 134.3 ± 0.2, 137.1 ± 0.2, 145.8 ± 0.2, 149.1 ± 0.2, 151.0 ± 0.2 and 196.6 ± 0.2 ppm

The following examples further illustrate processes for preparing the compound,
5 {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl]-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone, as well as crystalline Form IV and Form V. The examples are not intended to be limiting to the scope of these processes in any respect.

In preparing the compound {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl]
10 1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone, the reaction is carried out by mixing the novel intermediate, (2-chlorophenyl)-[2-(2-hydroxy-2-pyridin-4-yl-vinyl)pyridin-3-yl]methanone or a salt thereof preferably, its phosphate salt, with 1-azidomethyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene and a suitable base in the presence of a solvent. Bases that may be used in the reaction include potassium hydroxide, potassium
15 bicarbonate, sodium bicarbonate, potassium phosphate monohydrate, sodium carbonate, sodium phosphate dodecahydrate, or sodium ethoxide, with potassium carbonate as a preferred base. Useful solvents for the reaction include DMSO, isopropanol, ethanol, THF, and toluene. Preferably the reaction is carried out in DMSO or isopropanol. The reaction temperature is not critical but may preferably vary from approximately 40 °C to
20 approximately 80 °C.

The product of the reaction can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as precipitation, filtration, extraction, evaporation, trituration, chromatography, or recrystallization.

In preparing the crystalline forms of the present invention, the use of an anti
25 solvent may be advantageous. As used in the context of the present process, the term "anti-solvent" refers to a solvent in which {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl]-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone is significantly less soluble relative to the selected solvent. Preferably, when an anti-solvent is used, it is miscible with the selected solvent.

30 Thus, {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl]-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone (Form IV and Form V) may be prepared by

93

13-

crystallization from a solvent under controlled conditions. Crystallization from solution and/or by solution mediated phase transformations (slurrying techniques) is contemplated to be within the scope of the present process

In practice, a number of solvents and anti-solvents have been found to be useful in the preparation of Form IV. These solvents include lower alcohols, ethers, esters, nitriles, and halocarbons. For example, Form IV of the present invention can be prepared by crystallization from a solvent selected from the group consisting of isopropanol, acetone, acetonitrile, propanol, butanol, ethyl acetate, methyl tertiary butyl ether, and dichloromethane. A preferred solvent from which Form IV may be crystallized is isopropanol. Anti-solvents such as hexanes, heptane, or water may also be useful for the crystallization of Form IV.

Form IV may be prepared over a range of temperatures. In practice, Form IV may be prepared at temperatures ranging from room temperature to about 85 °C.

Form V of the present invention may also be prepared by crystallization from a solvent. For example, Form V may be crystallized from an aqueous organic solvent mixture. In practice, the organic solvent useful for crystallization of Form V is a lower alcohol, such as methanol or ethanol, and the anti-solvent is water.

Crystallization of Form V may also be carried out at temperatures ranging from room temperature to approximately 76 °C, more preferably from 68-71 °C.

One of ordinary skill in the art will recognize that an alternate name for the crystalline compounds of Form IV and Form V is Methanone [2-[1-[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-5-(4-pyridinyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-3-pyridinyl](2-chlorophenyl)-

The terms and abbreviations used in the preparations and examples have their normal meanings unless otherwise designated. For example, "°C" refers to degrees Celsius; "N" refers to normal or normality; "mol" refers to mole or moles, "eq" refers to equivalent, "g" refers to gram or grams, "h" refers to hour or hours, "HPLC" refers to high performance liquid chromatography; "min" refers to minute or minutes, "L" refers to liter or liters, "M" refers to molar or molarity; "brine" refers to a saturated aqueous sodium chloride solution, "MS" refers to mass spectrometry, "NMR" refers to nuclear magnetic resonance spectroscopy; "ppm" refers to parts per million, "RT" refers to room

24

temperature, "TLC" refers to thin layer chromatography "ACN" refers to acetonitrile, "DMF" refers to N,N-dimethylformamide "DMSO" refers to dimethylsulfoxide "Et₂O" refers to diethyl ether; "EtOAc" refers to ethyl acetate, "MeOH" refers to methanol EtOH refers to ethanol "iPrOH" refers to isopropanol, "TEA" refers to triethylamine

5 "TFA" refers to trifluoroacetic acid, "THF" refers to tetrahydrofuran

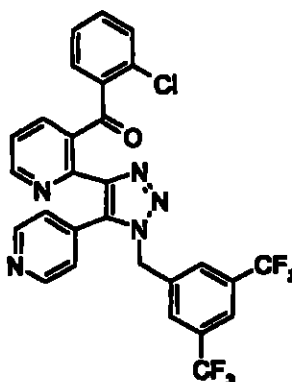
25

15-

EXAMPLES

Example 1

(2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl]-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)pyridin-3-yl
(2-chlorophenyl)-methanone (Form IV)



5

- Add 1-azidomethyl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzene (3.73 g, 13.8 mmol) and potassium carbonate (5.73 g, 41.4 mmol) to a solution of (2-chlorophenyl)-[2-(2-hydroxy-2-pyridin-4-yl vinyl)pyridin-3-yl]methanone phosphate (6.0 g, 13.8 mmol) in DMSO (16 mL). Heat to 40 °C and stir for approximately 20-24 h. Cool the reaction mixture to ambient temperature, and add the mixture to CH₂Cl₂ (75 mL) and 1 N NaOH (75 mL). Separate the layers, and extract the aqueous layer with CH₂Cl₂ (50 mL). Separate the layers, combine the organic layers and extract the combined organic layers with 1 N NaOH (2 X 50 mL). Add MgSO₄ and acid-washed carbon (1.2 g), stir for 20 min and filter through Celite®. Concentrate the filtrate to a total weight of approximately 25 g.
- Add heptane (75 mL) dropwise over approximately 45 min. Seed the solution with the title compound if necessary. Stir the resulting slurry for 1 h and then filter to obtain the title compound. Dry the title compound, then add it to isopropanol (36 mL). Heat the mixture until the solid dissolves (approx. 65 °C). Allow the solution to cool to ambient temperature. Stir the resulting slurry for approximately 3 hours. Cool the slurry in an ice/water bath and stir for 2 h. Filter and dry to afford the title compound as a white solid. MS(ES) 588 (M+1). TLC (3% MeOH/CH₂Cl₂) R_f = 0.17. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.46 (s, 2H), 7.19 (m, 5H), 7.36 (dd, 1H, J = 4.9, 7.8), 7.45 (s, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8), 8.56 (dd, 1H, J = 1.5, 4.9), 8.70 (d, 2H, J = 5.9).
- 10
- 15
- 20

26

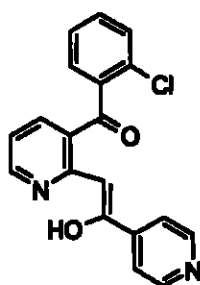
16-

The reaction can also be carried out using (2-chlorophenyl)-[2-(2 hydroxy-2-pyridin-4-yl vinyl)pyridin-3-yl]methanone (30.0 g; 72.3 mmol, 1.0 equiv) in isopropanol (225 mL). 1-azidomethyl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzene (20.43 g, 76 mmol, 1.05 equiv) and potassium carbonate (5.0 g, 36.2 mmol, 0.5 equiv) are added, and the reaction mixture is heated to reflux for 21-24 hours. Cool the reaction mixture to 20 °C, add water (120 mL), and stir for approximately 16 hours. Filter, wash with 120 mL isopropanol/water (1:1 v/v), and dry under reduced pressure at 50 °C to yield the title compound, which may be recrystallized as described above.

10

Preparation 1 A

(2-chlorophenyl)-[2-(2 hydroxy-2-pyridin-4-yl vinyl)pyridin-3-yl]methanone



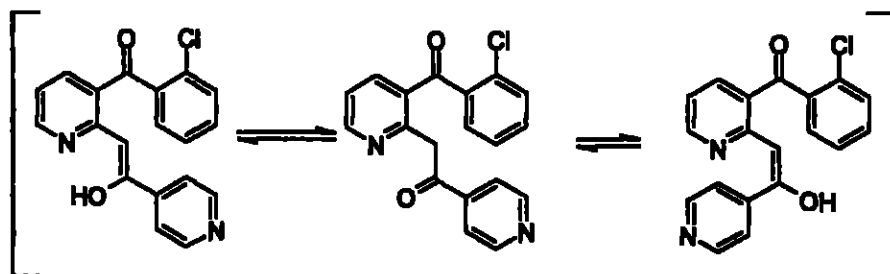
To a solution of (2-chloro-phenyl)-(2-fluoropyridin-3-yl)methanol (140 g, 0.59 mol) in dichloromethane (1.1 L) under an argon atmosphere, add 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (TEMPO) (1.43 g, 9.15 mmol) and potassium bromide (10% w/w in water 57.1 mL, 0.048 mol). To the resulting mixture add a solution of sodium hypochlorite (13% w/w active chlorine in water 403 mL, 0.85 mol) and sodium bicarbonate (20.3 g, 0.24 mol) in water (403 mL) while stirring vigorously and while maintaining the temperature below 20 °C. Continue stirring the reaction mixture for 30 min or until the reaction is complete. Separate the layers, and concentrate the organic layer to approximately 200 mL total volume. Add dimethylsulfoxide and concentrate until no dichloromethane remains in the solution. Add 4-acetylpyridine (107 g, 0.88 mol) and powdered lithium hydroxide (28.2 g, 1.17 mol) and stir at 60 °C for 2.5 h or until the reaction is complete. Cool to ambient temperature and add dichloromethane (1.4 L) and an aqueous solution of 10% sodium chloride (1.3 L) while maintaining the temperature between 20 °C and 24 °C. Separate the layers and extract the aqueous layer with

27

17

- dichloromethane (1.4 L). Separate the layers and combine the organic layers. Wash the combined organic layers with an aqueous solution of 10% sodium chloride (3 X 2.6 L). Concentrate the organic layer to approximately 500 mL total volume, then add methanol (1.0 L). Concentrate under vacuum until the weight of the resulting residue is
- 5 approximately 500 g, then add more methanol (207 mL). Heat the solution to 60 °C. When the temperature reaches 45 °C, add phosphoric acid (85% w/w in water, 67.4 g, 0.58 mol). Stir the resulting slurry at 22 °C for 16 h. Collect the resulting solid by filtration and wash with methanol (3 X 65 mL) and water (3 X 65 mL). Add the resulting solid to a solution of potassium carbonate (49.3 g, 0.356 mol) in water (714 mL) and stir
- 10 for 4 h. Collect the resulting solid by filtration, wash with water (50 mL) and dry under vacuum at 50 °C to afford the title compound as an orange solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.89 (s, 2H) 6.93 (d, *J*=7.33 Hz, 1H) 7.09 (s, 1H) 7.11-7.17 (m, 2H) 7.24 (dd, *J*=7.58, 5.31 Hz, 1H) 7.40-7.67 (m, 15H) 7.71-7.77 (m, 3H) 7.85 (d, *J*=7.83 Hz, 1H) 7.89 (d, *J*=6.06 Hz, 2H) 8.15 (d, *J*=7.58 Hz, 1H) 8.50 (d, *J*=3.79 Hz, 1H) 8.62 (d, *J*=3.79 Hz, 3H) 8.67 (d, *J*=5.81 Hz, 2H) 8.73 (dd, *J*=4.80, 1.52 Hz, 1H) 8.83 (d, *J*=5.81 Hz, 1H).
- 15

The title compound exists as a mixture of tautomers and geometric isomers. It is understood that each of these forms are encompassed within the scope of the invention.



20

Preparation 1-B

(2-chlorophenyl)-[2-(2-hydroxy-2-pyridin-4-ylvinyl)pyridin-3-yl]methanone phosphate

- Under nitrogen, combine sodium *tert*-butoxide (8.99 g, 93.5 mmol), palladium
- 25 acetate (0.36 g, 1.60 mmol), bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether (1.06 g, 1.97 mmol)

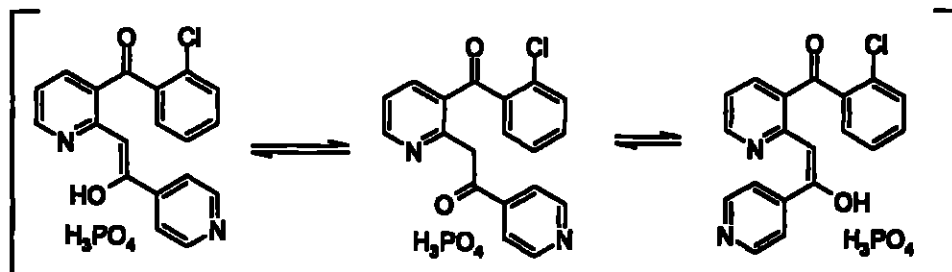
28

18-

magnesium sulfate (4.68 g, 38.9 mmol) and toluene (160 mL). To this mixture add a solution of 4-acetylpyridine (7.60 g, 62.7 mmol) and (2-bromopyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)methanone (9.31 g, 31.4 mmol) in toluene (40 mL). Heat the reaction mixture to 60 °C and stir for 3 h. Cool the reaction mixture to ambient temperature. Add the reaction mixture to a solution of glacial acetic acid (9.3 mL) and water (40 mL). Stir for approximately 30 min and filter through Hyflo®. Separate the layers and extract the aqueous layer with toluene (50 mL). Add 1,3,5-triazine-2,4,6-trithiol (1.7 g) to the combined organic layers. Heat to 60 °C and stir for approximately 1 h. Allow the reaction mixture to cool to ambient temperature, add Darco® (2.3 g) and stir at ambient temperature for 1 h. Filter through Hyflo®, and concentrate the solution to an oil. Dissolve the resultant oil in *n*-butanol (38 mL) and methanol (93 mL) and heat to 60 °C. Treat the solution with a mixture of 85% phosphoric acid (6.1 mL) in methanol (15 mL). Stir the mixture at 60 °C for approximately 1 h. Allow the mixture to cool to ambient temperature and stir for 13 h. Filter, rinse with methanol (26 mL) and dry to afford the title compound as an orange solid. LRMS (ES+) calcd for C₁₉H₁₄ClN₂O₂ (M + H⁺) 337.06, found 337.31 m/z. IR (solid) 2364 (broad), 1658, 1561, 1278, 1152, 1108, 1050.

The title compound may also be prepared by an alternative process, which is described below. Add (2-phenylsulfonyl pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)methanone (15 g) and 4-acetylpyridine (7.59 g, 1.5 eq) to DMSO (150 mL) under an inert atmosphere of N₂. Heat the solution to 70 °C, then add LiOH (4 g, 4 eq) in one portion. Stir the reaction mixture for 4 hours at that temperature. The mixture turns from red to dark brown during the reaction. Completion of the reaction may be checked by HPLC. After completion of the reaction, cool the reaction mixture to 15 °C with a cold water bath, and add CH₂Cl₂ (150 mL). Quench the reaction mixture in 10 min with 10 % NaCl (150 mL) containing acetic acid (9.58 mL, 4 eq). At the end of the addition, the temperature reaches approximately 27 °C. Re-extract the aqueous layer with CH₂Cl₂ (150 mL). Combine the organic layers and wash with 10% NaCl (3 x 300 mL). Concentrate the combined organic layers to dryness under vacuum and re-dissolve the residue in MeOH (4.3 volumes). Cool the reaction mixture to 20 °C, and add H₃PO₄ (85 % w/w in water; 2.88 mL, 1 eq). Stir the suspension for 4 h at 20 °C, filter, wash the precipitate with MeOH (2 x 15 mL) and dry under vacuum at 50 °C to yield the title compound as an orange solid.

The title compound exists as a mixture of tautomers and geometric isomers. It is understood that each of these forms are encompassed within the scope of the invention.



5

Preparation 1 C

(2-bromopyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)methanone

Add *n*-butyllithium (21.7 mL, 34.8 mmol, 1.6 M in hexanes) to a -70°C solution of diisopropylamine (4.9 mL, 34.8 mmol) in THF (75 mL). Allow the solution to cool back to -70°C and add 2-bromopyridine (5.0 g, 31.6 mmol) to the solution while maintaining the temperature below -65°C . Rinse contents of vessel that contained 2-bromopyridine with THF (10 mL) and add this solution to the reaction mixture. Stir the resulting solution for 15 min, and then add a solution of 2-chlorobenzaldehyde (3.55 mL, 31.6 mmol) in THF (15 mL) in a single portion. Stir the resulting solution for approximately 5 h at -70°C . Add MeOH (3.0 mL) and remove cooling. Add 3 N HCl (30 mL) to the reaction mixture followed by toluene (25 mL). Separate the layers, and wash the organic layer with H_2O (25 mL). Concentrate the organic layer to approximately 2 total volumes. Add toluene (50 mL) and concentrate the solution to approximately 2 total volumes. Add toluene (65 mL) again, and concentrate the solution to approximately 2 total volumes. Add DMSO (18 mL). Add *N,N*-diisopropylethylamine (14.5 mL, 83.1 mmol) to the resulting solution. In a separate reaction vessel, dissolve sulfur trioxide pyridine complex (11.6 g, 72.7 mmol) in DMSO (50 mL). Add a portion of the sulfur trioxide pyridine complex/DMSO solution (35 mL) to the reaction mixture and stir for 30 min. Add a second portion of the sulfur trioxide pyridine complex/DMSO solution (9 mL) to the reaction mixture and stir for 30 min.

-20-

Add a third portion of the sulfur trioxide pyridine complex/DMSO solution (9 mL) and stir for 30 min. Add a final portion of the sulfur trioxide pyridine complex/DMSO solution (approximately 9 mL) and stir for 30 min. Add ethyl acetate (50 mL) and 1 N HCl (100 mL). Separate the layers and extract the aqueous layer with ethyl acetate (25 mL). Separate the layers and extract the combined organic layers with H₂O (25 mL). Separate the layers and concentrate the organic layer to approximately 2 total volumes. Add isopropanol (50 mL) and concentrate the resulting solution to approximately 2 total volumes. Add isopropanol (50 mL) and concentrate the resulting solution to approximately 2 total volumes. Add isopropanol (5 mL), and then add heptane (40 mL) dropwise. Stir the resulting slurry for 15 min. Cool the slurry to 0 °C and stir for 1 h. Filter the slurry, rinse the filter cake with chilled heptane (20 mL), and dry to afford the title compound as an off white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (dd, *J* = 4.9, 2.0 Hz, 1 H), 7.78 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.49-7.36 (m, 4 H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 193.8, 152.0, 139.5, 139.1, 137.7, 136.7, 133.6, 133.3, 131.8, 131.2, 127.4, 123.0. LRMS (ES+) calcd for C₁₂H₉BrClNO (*M* + H⁺) 295.9 found 295.8 *m/z*.

Preparation 1 D

(2-Chlorophenyl)-(2-fluoropyridin-3-yl)-methanol

Add diisopropylamine (286.6 g, 2.83 mol) to a -63 °C solution of *n*-butyllithium (2.47 M in hexanes, 917 mL, 2.27 mol) while maintaining the temperature below -38 °C. Add tetrahydrofuran (1.20 L) while maintaining the temperature below -43 °C. To the resulting solution add 2-fluoropyridine (200.0 g, 2.06 mol) while maintaining the temperature between -66 °C and -57 °C. Stir the resulting solution between -72 °C and -57 °C for 45 min. To this solution add a solution of 2-chlorobenzaldehyde (318.5 g, 2.27 mol) in tetrahydrofuran (125 mL) while maintaining the temperature between -70 °C and -39 °C. Stir the resulting solution between -73 °C to -50 °C for 1 h, and then add methanol (198 g, 6.18 mol). Allow the solution to warm to -30 °C and stir for 30 min. Add the resulting solution to a -13 °C mixture of toluene (1.20 L) and 3 N hydrochloric acid (1.85 L, 5.55 mol). Separate the layers and extract the aqueous layer with toluene.

34

21-

(1.2 L) Extract the combined organic layers with water (1.8 L), and then concentrate this solution at 60 °C under reduced pressure to an approximate weight of 910 g. Cool the solution to 25 °C. Crystallization will occur. Stir the resulting slurry for 1 h. Add cyclohexane (2.0 L) over a period of 5 min, and then stir the resulting slurry for 14 h.

5 Collect the resulting solid by filtration and wash the solid with cyclohexane (500 mL). Dry the solid under vacuum at 45 °C for 4 h to afford the title compound as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.17 (d, J=4.80 Hz, 1H) 6.35 (d, J=4.80 Hz, 1H) 7.29-7.38 (m, 2H) 7.42 (t, J=7.71 Hz, 1H) 7.41-7.46 (m, 1H) 7.61-7.67 (m, 1H) 7.75-7.88 (m, 1H) 8.16 (d, J=4.55 Hz, 1H)

10

Preparation 1 E

(2-phenylsulfonyl-pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)methanone

To n-butyllithium (2.5 N in hexanes, 28 mL) which has been cooled to -65 °C,

15 add diisopropylamine while keeping the temperature between -65 and -52 °C. A precipitation occurs. Add THF (42 mL) to the lithium diisopropylamine (LDA) suspension. To the suspension, add a solution of 2-phenylsulfonyl pyridine (14 g) in THF (42 mL) while maintaining the temperature between -65 and -55 °C. Stir for approximately 15 min. A yellow to orange precipitate forms. Add a solution of 2

20 chlorobenzaldehyde (8.96 g) in THF (11 mL) to the suspension while keeping the temperature of the reaction mixture between -75 and -60 °C during the addition. A red solution is obtained. Stir the reaction mixture for 1 h at -70 °C, then warm the reaction mixture to -30 °C followed by a careful addition of 3N HCl (112 mL). The temperature is allowed to reach 0 °C at the end of the addition. Warm the reaction mixture to

25 approximately 20 °C and extract with toluene (2 x 140 mL).

Combine the organic layers, wash with water (100 mL) and concentrate to dryness under reduced pressure to yield a yellow solidifying oil. Dissolve the residue in CH₂Cl₂ (150 mL) and add a 10 % KBr solution in water (44 mL) and 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) (728 mg). Cool the reaction mixture to 10 °C with

30 an ice bath. Add a solution of 4 % NaOCl (728 mL) and NaHCO₃ (6.5 g) under vigorous stirring and maintain the temperature around 10 °C during the addition. At the end of the

32

22-

addition, warm the reaction mixture to 20°C and stir for 1 hour. The organic layer is decanted, separated and concentrated under vacuum to yield 25g of crude oil. Dissolve the oily residue in DMF (100 mL) and slowly add water (160 mL) to precipitate the title compound. Stir the suspension for 1 hour at room temperature, then 15 minutes at 0 °C.

5 Filter the suspension, wash the precipitate with DMF/H₂O and dry under vacuum at 50°C to yield the title compound as a white to off-white solid. ¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 7.38 (td, *J*=7.52, 1.28 Hz, 1 H) 7.47 (dd, *J*=7.80, 1.30 Hz, 1 H) 7.51 (td, *J*=7.79, 1.60 Hz, 1 H) 7.51 (t, *J*=7.89 Hz, 2 H) 7.50-7.54 (m, *J*=7.75, 4.63 Hz, 1 H) 7.60 (t, *J*=7.43 Hz, 1 H) 7.73 (dd, *J*=7.75, 1.60 Hz, 1 H) 7.81 (dd, *J*=7.79, 1.56 Hz, 1 H) 8.00 (dd, *J*=8.44, 1.10 Hz, 2 H) 8.76 (dd, *J*=4.63, 1.61 Hz, 1 H).

10

Example 2

(2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl]-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl)
(2-chlorophenyl)-methanone (Form IV)

15

Add (2-phenylsulfonyl pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)methanone (15 g) and 4-acetylpyridine (7.59 g; 1.5 eq) to DMSO (150 mL) under an inert atmosphere of N₂. Heat the solution to 70 °C, then add LiOH (4 g; 4 eq) in one portion. Stir the reaction mixture for 4 hours and check for completion of the reaction by HPLC. The mixture turns from red to dark brown during the reaction. After completion of reaction, cool the reaction mixture to 15 °C and add CH₂Cl₂ (150 mL). Quench the reaction mixture with 10 % NaCl (150 mL) containing acetic acid (9.58 mL, 4 eq). Separate the layers and re-extract the aqueous layer with CH₂Cl₂ (150 mL). Combine the organic layers and wash with 10% NaCl (3 x 300 mL). Concentrate the combined organic layers to dryness under vacuum and re-dissolve the residue in MeOH (4.3 volumes). Cool the reaction mixture to 20 °C and add H₃PO₄ (85 % w/w in water; 2.88 mL, 1 eq). Stir the suspension for 4 h at 20 °C, filter, and wash the precipitate with MeOH (2 x 15 mL).

20

25

To the wet precipitate suspended in water (35 mL), add THF (53 mL), K₂CO₃ (5.51 g; 1.5 eq) and stir the mixture for 10 min at ambient temperature. The mixture is allowed to decant and the layers are separated. Concentrate the organic layer to dryness, dissolve the residue in isopropyl alcohol (53 mL) and concentrate again. Re-dissolve the

30

33

-23-

residue in isopropyl alcohol (53 mL), add 1-azidomethyl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzene (5.23 mL, 1.05 eq) and K_2CO_3 (1.84 g) and heat the suspension to 82 °C for approximately 21 h. Check for completion of reaction by HPLC. Cool the reaction mixture to 20 °C and add water (35 mL) to precipitate. Filter, wash with isopropanol/water (1:1 v/v), and dry at 50 °C under reduced pressure to yield the title compound as a white to off-white solid.

Example 3

{2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl) methanone (Form IV)

A. {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone (400 mg) is dissolved in isopropanol (8 mL) at approximately 65 °C. Cool the temperature to 54 °C and add H_2O (20 mL) to induce crystallization. The solid product is isolated by vacuum filtration.

B. Alternatively {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone (600 mg) may be dissolved in isopropanol (4.5 mL) with heat. The solution is slowly cooled to RT and the solid product may be isolated by vacuum filtration and washed with heptane.

C. In another method, {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl) methanone (400 mg) is dissolved in ethyl acetate (2 mL) with heat. The temperature is held at approximately 62 °C and heptane (10 mL) is added to induce crystallization. The product is isolated by vacuum filtration.

D. In another method, {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone (400 mg) is dissolved in ethyl acetate (4 mL) at RT. Heptane (15 mL) is added to induce crystallization, and the product is isolated by vacuum filtration.

E. In another method, {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl) methanone (300 mg) is dissolved in

9/11

24-

dichloromethane (2 mL) at RT. The temperature is raised to 40 °C, at which time heptane (15 mL) is added to induce crystallization. The product is isolated by vacuum filtration.

Example 4

5 {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone (Form V)

A {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone (200 mg) is dissolved in hot MeOH (1 mL) or
10 hot EtOH (2 mL). Water (10 mL) is added to the solution to induce crystallization at approximately 68 to 71 °C. The suspension is cooled to RT, and the solid product is isolated by vacuum filtration.

B Alternatively, {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone (200 mg) is dissolved in
15 MeOH (7 mL) at RT. Water (10 mL) is added to the solution to induce crystallization. The solid product is isolated by vacuum filtration.

As used herein, the term "patient" refers to a mammal that is afflicted with one or more disorders associated with excess tachykinins. Guinea pigs, dogs, cats, rats, mice,
20 horses, cattle, sheep, and humans are examples of mammals within the scope of the meaning of the term. It will be understood that the most preferred patient is a human. It is also understood that this invention relates specifically to the inhibition of mammalian NK-1 receptors.

It is also recognized that one skilled in the art may affect the disorders by treating
25 a patient presently afflicted with the disorders or by prophylactically treating a patient afflicted with the disorders with an effective amount of the compound of Form IV or Form V. Thus, the terms "treatment" and "treating" are intended to refer to all processes wherein there may be a slowing, interrupting, arresting, controlling, or stopping of the progression of the disorders described herein, and is intended to include prophylactic
30 treatment of such disorders, but does not necessarily indicate a total elimination of all disorder symptoms.

25

-25

As used herein, the term "effective amount" of a compound of the present invention refers to an amount that is effective in treating the disorders described herein.

The compounds of the present invention can be administered alone or in the form of a pharmaceutical composition, that is, combined with pharmaceutically acceptable carriers or excipients, the proportion and nature of which are determined by the solubility and chemical properties of the compound selected, the chosen route of administration, and standard pharmaceutical practice.

Thus, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound of Form IV or Form V, and a pharmaceutically acceptable diluent.

The compounds of the present invention can be administered by a variety of routes. In effecting treatment of a patient afflicted with disorders described herein, a compound of Form IV or Form V can be administered in any form or mode that makes the compound bioavailable in an effective amount, including oral and parenteral routes. For example, compounds of Form IV or Form V can be administered orally, by inhalation, or by the subcutaneous, intramuscular, intravenous, transdermal, intranasal, rectal, ocular, topical, sublingual, buccal, or other routes. Oral administration is generally preferred for treatment of the neurological and psychiatric disorders described herein.

One skilled in the art of preparing formulations can readily select the proper form and mode of administration depending upon the particular characteristics of the compound selected, the disorder or condition to be treated, the stage of the disorder or condition, and other relevant circumstances (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 18th Edition, Mack Publishing Co (1990)).

The pharmaceutical compositions are prepared in a manner well known in the pharmaceutical art. The carrier or excipient may be a solid, semi-solid, or liquid material that can serve as a vehicle or medium for the active ingredient. Suitable carriers or excipients are well known in the art. The pharmaceutical composition may be adapted for oral, inhalation, parenteral, or topical use and may be administered to the patient in the form of tablets, capsules, aerosols, inhalants, suppositories, solutions, suspensions, or the like.

36

26-

The compounds of the present invention may be administered orally, for example, with an inert diluent or capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic administration, the compounds may be incorporated with excipients and used in the form of tablets, troches, capsules, elixirs, suspensions, syrups, wafers, chewing gums and the like. These preparations should contain at least 4% of the compound of the present invention, the active ingredient, but may be varied depending upon the particular form and may conveniently be between 4% to about 70% of the weight of the unit. The amount of the compound present in compositions is such that a suitable dosage will be obtained. Preferred compositions and preparations according to the present invention may be determined by a person skilled in the art.

The tablets, pills, capsules, troches, and the like may also contain one or more of the following adjuvants: binders such as povidone, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, maltodextrin, microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin, excipients such as dicalcium phosphate, starch, mannitol or lactose, disintegrating agents such as alginic acid, Primogel®, croscarmellose sodium, corn starch and the like, lubricants such as talc, stearic acid, magnesium stearate or Sterotex®, glidants such as colloidal silicon dioxide, and sweetening agents, such as sucrose, aspartame, or saccharin, or a flavoring agent, such as peppermint, methyl salicylate or orange flavoring, may be added. When the dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as polyethylene glycol or a fatty oil. Other dosage unit forms may contain other various materials that modify the physical form of the dosage unit, for example, coatings. Thus, tablets or pills may be coated with sugar, shellac, or other coating agents. A syrup may contain, in addition to the present compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings and flavors. Materials used in preparing these various compositions should be pharmaceutically pure and non-toxic in the amounts used.

In order to improve the solubility of the compounds of the present invention, preferred formulations for oral administration are those in which solubility of the compounds is enhanced by combination of the micronized compound with suitable excipients that enable ionic pair formation in combination with a proton donating source. Thus, a preferred formulation comprises an anionic surfactant and a suitable acid.

-

--

27-

Preferred anionic surfactants include, but are not limited to, sodium lauryl sulfate and dioctylsulfosuccinate sodium. Preferred acids include citric acid (anhydrous or monohydrate), succinic acid, and the like.

For the purpose of parenteral therapeutic administration, the compounds of the present invention may be incorporated into a solution or suspension. These preparations typically contain at least 0.001% of a compound of the invention, but may be varied to be between 0.001 and about 90% of the weight thereof. The amount of the compound of Form IV or Form V present in such compositions is such that a suitable dosage will be obtained. The solutions or suspensions may also include one or more of the following adjuvants: sterile diluents, such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents, antibacterial agents, such as benzyl alcohol or methyl paraben, antioxidants, such as ascorbic acid or sodium bisulfite, chelating agents, such as ethylenediaminetetraacetic acid, buffers, such as acetates, citrates or phosphates, and agents for the adjustment of tonicity, such as sodium chloride or dextrose. The parenteral preparation can be enclosed in ampoules, disposable syringes or multiple dose vials made of glass or plastic. Preferred compositions and preparations may be determined by one skilled in the art.

The compounds of the present invention may also be administered topically, and when done so, the carrier may suitably comprise a solution, ointment, or gel base. The base, for example, may comprise one or more of the following: petrolatum, lanolin, polyethylene glycols, bees wax, mineral oil, diluents such as water and alcohol, and emulsifiers, and stabilizers. Topical formulations may contain a concentration of a compound of Form IV or Form V from about 0.1 to about 10% w/v (weight per unit volume).

The following formulation example is illustrative and is not intended to limit the scope of the present invention.

30

38

Formulation 1**Form IV hard-gelatin capsules**

Ingredient	Quantity (mg/capsule)		
	100	1000	10000
Form IV	100	1000	10000
Mannitol	295.13	286.71	202.65
Microcrystalline Cellulose (inside)	52.08	50.60	35.76
Microcrystalline Cellulose (outside)	19.35	19.35	19.35
Sodium Laurylsulfate (inside)	0.09	0.49	4.95
Sodium Laurylsulfate (outside)	0.00	0.49	4.95
Hydroxypropylcellulose	12.91	12.91	12.91
Citric Acid	32.25	32.25	32.25
Colloidal Silicon Dioxide	4.30	4.30	4.30
Croscarmellose Sodium	8.60	8.60	8.60
Stearic Acid	4.30	4.30	4.30

Typically, the drug substance is in a micronized form and is combined with fillers, buffer surfactant and disintegrant. The formulation is wet-granulated with the binder solution in a high-shear mixer or alternatively, in a fluid-bed granulator. The drug substance is mixed with the excipients of the inner granule phase (mannitol, microcrystalline cellulose, citric acid, sodium laurylsulfate, hydroxypropylcellulose) and then granulated with the binder solution, typically comprising hydroxypropylcellulose and sodium laurylsulfate.

Alternatively, a direct compaction or compression process may be applied. After appropriate drying in a fluid-bed dryer or a tray oven, the granules are typically sieved through an appropriate screen (e.g., 1016 μm) and combined with the lubricant (stearic acid), glidant (colloidal silicon dioxide), filler (microcrystalline cellulose), and surfactant (sodium laurylsulfate) in a mixer. The mixture is blended for approximately 5 min.

The final mixture can be filled into size 0 hard-gelatin, HPMC, starch or other suitable capsules or formed into tablets.

39

29-

In one embodiment, the present invention provides methods of treating disorders selected from the group consisting of anxiety (including generalized anxiety disorder, panic disorder, obsessive compulsive disorder, and social phobia or social anxiety disorder), depression (including major depressive disorder), psychosis schizophrenia and other psychotic disorders such as bipolar disorder, neurodegenerative disorders (including senile dementia of the Alzheimer's type, Alzheimer's disease, AIDS-associated dementia, and Down's syndrome), seizure disorders (including generalized and partial seizures), demyelinating diseases (including multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis), neuropathological disorders (including peripheral neuropathy, diabetic and chemotherapy-induced neuropathy, and post herpetic and other neuralgias), acute and chronic obstructive airway diseases (including adult respiratory distress syndrome, bronchopneumonia, bronchospasm, chronic bronchitis, drivercough, and asthma), inflammatory diseases (including inflammatory bowel disease, psoriasis, fibrositis, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis), disorders of the musculo-skeletal system (such as osteoporosis), allergies (including eczema and rhinitis), hypersensitivity disorders (such as poison ivy), ophthalmic diseases (such as conjunctivitis, vernal conjunctivitis, and the like), cutaneous diseases (including contact dermatitis, atopic dermatitis, urticaria, or other forms of eczematoid dermatitis), addiction disorders (including alcoholism), stress-related somatic disorders, reflex sympathetic dystrophy (such as shoulder/hand syndrome), dysthymic disorders, adverse immunological reactions (such as rejection of transplanted tissues), disorders related to immune enhancement or suppression (such as systemic lupus erythematosus), gastrointestinal disorders, diseases associated with the neuronal control of viscera (such as ulcerative colitis, Crohn's disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome), disorders of bladder function (such as bladder detrusor hyper-reflexia and incontinence, including urge incontinence), atherosclerosis, fibrosis and collagen diseases (such as scleroderma and eosinophilic fasciitis), irritative symptoms of benign prostatic hypertrophy, disorders associated with blood pressure (such as hypertension), disorders of blood flow caused by vasodilation or vasospastic diseases (such as angina, migraine, and Reynaud's disease), hot flashes (hot flashes), emesis (including chemotherapy-induced nausea and acute or delayed emesis), and pain or nociception (including that attributable to or associated with any of the

20

30-

foregoing conditions), comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Form IV or Form V. That is, the present invention provides methods of treating disorders associated with an excess of tachykinins, comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Form IV or Form V.

The present invention contemplates the various disorders described to be treated herein and others that can be treated by such antagonists as appreciated by those skilled in the art.

The disorders associated with an excess of tachykinins are treated by administering an effective amount of a compound or pharmaceutical composition of Form IV or Form V. An effective amount can be readily determined by the attending diagnostician, as one skilled in the art, by the use of conventional techniques and by observing results obtained under analogous circumstances. In determining an effective amount, the dose of a compound of Form IV or Form V, a number of factors are considered by the attending diagnostician, including, but not limited to: the species of mammal – its size, age, and general health, the specific disorder involved, the degree of involvement or the severity of the disorder; the response of the individual patient; the mode of administration, the bioavailability characteristics of the preparation administered, the dose regimen selected, the use of other concomitant medication, and other relevant circumstances.

An effective amount of a compound of the present invention is expected to vary from about 0.001 milligram per kilogram of body weight per day (mg/kg/day) to about 100 mg/kg/day. Preferred amounts may be readily determined by one skilled in the art.

Of the disorders associated with an excess of tachykinins that are treated according to the present invention, the treatment of depression, anxiety, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome (including constipation-predominant, diarrhea-predominant, and mixed irritable bowel syndrome), and emesis (chemotherapy-induced nausea and acute or delayed emesis) are particularly preferred.

In a preferred embodiment, the present invention provides a method for treating major depressive disorder comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound, which is {2-[1-(3,5 bistrifluoromethylbenzyl)-5-

H1

pyridin-4-yl-1H [1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl) methanone (Form IV)

In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating generalized anxiety disorder, comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound, which is {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)-methanone (Form IV).

In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating panic disorder, comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound, which is {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)-methanone (Form IV).

In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating obsessive compulsive disorder, comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound, which is {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)-methanone (Form IV).

In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating social phobia or social anxiety disorder, comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound, which is {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)-methanone (Form IV).

In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating irritable bowel syndrome, comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound, which is {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)-methanone (Form IV).

In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating major depressive disorder, comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound, which is {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)-methanone (Form V).

42

In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating generalized anxiety disorder comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound, which is {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone (Form V)

In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating panic disorder comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound, which is {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone (Form V)

In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating obsessive compulsive disorder comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound, which is {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone (Form V)

In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating social phobia or social anxiety disorder, comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound, which is {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone (Form V)

In another preferred embodiment, the present invention provides a method for treating irritable bowel syndrome, comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound, which is {2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone (Form V)

Disorders of the central nervous system, including depressive and anxiety disorders, have been characterized in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994 American Psychiatric Association, Washington, D.C.). The DSM-IV™ provides clear descriptions of diagnostic categories. The skilled artisan will recognize that there are alternative nomenclatures, nosologies, and classification systems for these disorders and that these systems may evolve with medical scientific progress. For instance, the ICHPPC-2 (International Classification of Health Problems in Primary Care) (3rd edition, 1983, Oxford University Press, Oxford) provides an

H3

alternative classification system. Thus the terms "depression," "depressive disorders," "anxiety," and "anxiety disorders" are intended to include like disorders that are described in other diagnostic sources.

According to the fourth edition of the DSM IV™, major depressive disorders are characterized by one or more major depressive episodes, which consist of a period of at least two weeks of depressed mood or loss of pleasure, in addition to other symptoms. Thus, the skilled artisan will recognize that the present invention is useful for the treatment of either a single episode or recurrent episodes of major depressive disorder.

The skilled artisan will appreciate that other depressive disorders may also be treated by administering an effective amount of a compound of the present invention. Such other depressive disorders include dysthymic disorder and depressive disorders not otherwise specified (for example, premenstrual dysphoric disorder, minor depressive disorder, recurrent brief depressive disorder, or postpsychotic depressive disorder of schizophrenia). In addition, the treatment of depression by the compounds of the present invention may also include the treatment of mood disorders due to a general medical condition and substance-induced mood disorders.

The DSM IV™ also provides a diagnostic tool for anxiety and related disorders. These disorders include: panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobia, social phobia or social anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, acute stress disorder, generalized anxiety disorder, anxiety disorder due to a general medical condition, substance-induced anxiety disorder and anxiety disorder not otherwise specified. As used herein, the term "anxiety" includes treatment of those anxiety disorders and related disorders described in the DSM-IV.

JH

-34-

WHAT IS CLAIMED IS.

- 1 A crystalline Form IV (2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)-methanone characterized by a
5 solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance spectrum comprising peaks at the following
chemical shifts 52.3 ± 0.2 and 195.4 ± 0.2 ppm.
- 2 The crystalline Form IV of Claim 1 characterized by a solid-state ^{13}C
nuclear magnetic resonance spectrum further comprising peaks at the following chemical
shifts 123.5 ± 0.2 , 127.2 ± 0.2 , 131.4 ± 0.2 , 133.5 ± 0.2 , 136.9 ± 0.2 , 146.7 ± 0.2 , 149.3
10 ± 0.2 , and 151.4 ± 0.2 ppm.
- 3 The crystalline Form IV of Claim 2 characterized by a solid-state ^{13}C
nuclear magnetic resonance spectrum further comprising peaks at the following chemical
shifts 129.6 ± 0.2 and 135.4 ± 0.2 ppm.
- 4 The crystalline Form IV of any of Claims 1 to 3 characterized by an X-ray
15 powder diffraction pattern comprising at least one peak, which peak is at $12.1 \pm 0.1^\circ$ in
2 θ .
- 5 The crystalline Form IV of any of Claims 1 to 3 characterized by an X-ray
powder diffraction pattern comprising at least two peaks wherein one peak is $12.1 \pm 0.1^\circ$,
and the second peak is selected from the group consisting of $8.3 \pm 0.1^\circ$, $14.3 \pm 0.1^\circ$, 16.6
20 $\pm 0.1^\circ$, $16.9 \pm 0.1^\circ$, and $18.5 \pm 0.1^\circ$ in 2θ .
- 6 The crystalline Form IV of any of Claims 1 to 3 characterized by an X-ray
powder diffraction pattern comprising at least the following peaks $8.3 \pm 0.1^\circ$, $12.1 \pm 0.1^\circ$,
 $16.6 \pm 0.1^\circ$, $16.9 \pm 0.1^\circ$ and $18.5 \pm 0.1^\circ$ in 2θ .
- 7 The crystalline Form IV of any of Claims 1 to 3 characterized by an X-ray
25 powder diffraction pattern comprising at least the following peaks $7.7 \pm 0.1^\circ$, $8.3 \pm 0.1^\circ$,
 $12.1 \pm 0.1^\circ$, $12.7 \pm 0.1^\circ$, $13.5 \pm 0.1^\circ$, $14.3 \pm 0.1^\circ$, $14.9 \pm 0.1^\circ$, $16.6 \pm 0.1^\circ$, $16.9 \pm 0.1^\circ$, 18.5
 $\pm 0.1^\circ$, $21.9 \pm 0.1^\circ$ and $24.9 \pm 0.1^\circ$ in 2θ .
- 8 A crystalline Form V (2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)-methanone characterized by a
30 solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance spectrum comprising peaks at the following
chemical shifts 54.3 ± 0.2 and 196.6 ± 0.2 ppm.

HS

9 The crystalline Form V of Claim 8 characterized by a solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance spectrum further comprising peaks at the following chemical shifts 123.7 ± 0.2 , 127.4 ± 0.2 , 132.0 ± 0.2 , 134.3 ± 0.2 , 137.1 ± 0.2 , 145.8 ± 0.2 , and 151.0 ± 0.2 ppm.

5 10 The crystalline Form V of Claim 9 characterized by a solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance spectrum further comprising peaks at the following chemical shifts 130.1 ± 0.2 and 149.1 ± 0.2 ppm.

11 The crystalline Form V of any of Claims 8 to 10 characterized by an X ray powder diffraction pattern comprising at least one peak, which peak is at $12.5 \pm 0.1^\circ$ in 2θ

12 The crystalline Form V of any of Claims 8 to 10 characterized by an X ray powder diffraction pattern comprising at least two peaks wherein one peak is $12.5 \pm 0.1^\circ$, and the second peak is selected from the group consisting of $15.8 \pm 0.1^\circ$, $16.5 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, $19.7 \pm 0.1^\circ$, $21.5 \pm 0.1^\circ$, $25.3 \pm 0.1^\circ$, $27.7 \pm 0.1^\circ$ and $28.6 \pm 0.1^\circ$ in 2θ

15 13 The crystalline Form V of any of Claims 8 to 10 characterized by an X ray powder diffraction pattern comprising at least the following peaks $12.5 \pm 0.1^\circ$, $25.3 \pm 0.1^\circ$, $27.7 \pm 0.1^\circ$, and $28.6 \pm 0.1^\circ$ in 2θ

14 The crystalline Form V of any of Claims 8 to 10 characterized by an X ray powder diffraction pattern comprising at least the following peaks $12.5 \pm 0.1^\circ$, $15.8 \pm 0.1^\circ$, $16.5 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, and $19.7 \pm 0.1^\circ$ in 2θ

15 15 The crystalline Form V of any of Claims 8 to 10 characterized by an X ray powder diffraction pattern comprising at least the following peaks $7.9 \pm 0.1^\circ$, $12.5 \pm 0.1^\circ$, $13.1 \pm 0.1^\circ$, $14.0 \pm 0.1^\circ$, $15.8 \pm 0.1^\circ$, $16.5 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, $19.7 \pm 0.1^\circ$, and $25.6 \pm 0.1^\circ$ in 2θ

25 16 The crystalline Form V of any of Claims 8 to 10 characterized by an X-ray powder diffraction pattern comprising at least the following peaks $7.9 \pm 0.1^\circ$, $11.2 \pm 0.1^\circ$, $12.5 \pm 0.1^\circ$, $13.1 \pm 0.1^\circ$, $14.0 \pm 0.1^\circ$, $15.8 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, $19.7 \pm 0.1^\circ$, $20.9 \pm 0.1^\circ$, $21.5 \pm 0.1^\circ$, and $25.6 \pm 0.1^\circ$ in 2θ

30 17 A compound that is (2-chlorophenyl)-[2-(2 hydroxy-2 pyridin-4-yl-vinyl)pyridin-3-yl]methanone, or a salt thereof

26

36-

18 The compound of Claim 17 which is (2-chlorophenyl)-[2-(2-hydroxy 2
pyridin-4-yl vinyl)pyridin-3-yl]methanone phosphate

19 A process for preparing a compound that is {2-[1-(3,5
bistrifluoromethylbenzyl)-5-pyridin-4-yl 1H-[1,2,3]triazol-4-yl] pyridin-3-yl}-(2-
5 chlorophenyl)-methanone, comprising reacting (2-chlorophenyl)-[2-(2-hydroxy-2-
pyridin-4-yl vinyl)pyridin-3-yl]methanone or a phosphate salt thereof with 1-
azidomethyl-3,5-bistrifluoromethylbenzene in the presence of a suitable base and a
solvent.

20 The process of Claim 19 wherein the base is potassium carbonate

10 21 The process of Claim 19 or 20 wherein the solvent is selected from the
group consisting of dimethylsulfoxide, isopropanol, ethanol, tetrahydrofuran, and toluene

22 The process of Claim 21 wherein the solvent is dimethylsulfoxide or
isopropanol

15 23 A process for preparing a crystalline Form IV of any of Claims 1 to 7
comprising crystallization of {2-[1-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-
[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone from a solvent.

24 The process of Claim 23 wherein the solvent is selected from the group
consisting of isopropanol, acetone, acetonitrile, propanol, butanol, ethyl acetate, methyl
tertiary butyl ether, and dichloromethane

20 25 The process of Claim 24 wherein the solvent is isopropanol

26 A process for preparing a crystalline Form IV of any of Claims 1 to 7
comprising crystallization of {2-[1-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-
[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone by solution-mediated
phase transformation.

25 27 A process for preparing a crystalline form of any of Claims 8 to 16
comprising crystallization of {2-[1-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)-5-pyridin-4-yl 1H
[1,2,3]triazol-4-yl] pyridin-3-yl}-(2-chlorophenyl)-methanone from a mixture of a
solvent and an anti-solvent.

28 The process of Claim 27 wherein the solvent is a lower alcohol.

30 29 The process of Claim 28 wherein the solvent is methanol or ethanol.

30 The process of any of Claims 27 to 29 wherein the anti-solvent is water

- -

- - -

27

31 A method for treating a condition associated with an excess of tachykinins, comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of the crystalline compound of any of Claims 1 to 16

32 The method of Claim 31 wherein the condition associated with an excess of tachykinins is selected from the group consisting of major depressive disorder, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder, irritable bowel syndrome, and emesis

33 The method of Claim 32 wherein the condition is major depressive disorder

34 The method of Claim 32 wherein the condition is generalized anxiety disorder or social anxiety disorder

35 The method of Claim 32 wherein the condition is irritable bowel syndrome.

36 The crystalline compound of any of Claims 1-16 for use in therapy

37 Use of the crystalline compound of any of Claims 1-16 in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder associated with an excess of tachykinins

38 A pharmaceutical composition comprising a crystalline compound of any of Claims 1 to 16, in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, or diluents.

39 The composition of Claim 38 comprising an anionic surfactant.

40 The composition of Claim 39 wherein the anionic surfactant is sodium laurylsulfate

41 The composition of any of Claims 38 to 40 comprising an acid.

42 The composition of Claim 41 wherein the acid is citric acid.

43 The composition of Claim 38 comprising mannitol.

44 The composition of Claim 38 comprising microcrystalline cellulose.

45 The composition of Claim 38 comprising hydroxypropylcellulose.

46 The composition of Claim 38 comprising colloidal silicon dioxide.

47 The composition of Claim 38 comprising croscarmellose sodium.

48 The composition of Claim 38 comprising stearic acid.

H8

38-

49 The composition of any of Claims 39 to 48 comprising crystalline Form IV (2-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl]-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl)-(2-chlorophenyl)-methanone

1

•

r

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2004/030914

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/04 C07D213/46 A61K31/44 A61P25/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03/091226 A1 (ELI LILLY AND COMPANY AMEGADZIE ALBERT, KUDZOVI GARDINIER KEVIN, M) 6 November 2003 (2003-11-06) example 132	1-49
A	US 6 432 952 B1 (CROCKER LOUIS ET AL) 13 August 2002 (2002-08-13) the whole document	1-49



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

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

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

Date of the actual completion of the international search

3 February 2005

Date of mailing of the international search report

10/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 851 aps nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Lauro, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/030914

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03091226	A1	06-11-2003	CA	2483159 A1	06-11-2003
			CA	2484188 A1	06-11-2003
			EP	1501808 A1	02-02-2005
			EP	1501809 A1	02-02-2005
			HR	20041008 A2	31-12-2004
			WO	03091227 A1	06-11-2003
US 6432952	B1	13-08-2002	AU	1343901 A	14-05-2001
			CA	2388202 A1	10-05-2001
			EP	1228068 A1	07-08-2002
			JP	2003513095 T	08-04-2003
			WO	0132656 A1	10-05-2001

51

NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE {2-[1-(3,5-BIS-TRIFLUOROMETIL-BENCIL)-5-PIRIDIN-4-IL-1H-[1,2,3]TRIAZOL-4-IL]-PIRIDIN-3-IL)-(2-CLOROFENIL)-METANONA

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas de {2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-clorofenil)-metanona, procesos para su preparación y
10 aislamiento, nuevos intermediarios y composiciones farmacéuticas que comprenden las formas cristalinas de la invención Además, la presente invención proporciona métodos para tratar trastornos asociados con un exceso de taquiquininas, que comprende administrar a un paciente en
15 necesidad del mismo, una cantidad efectiva de un compuesto cristalino de la presente invención

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto {2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
20 5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-clorofenil)-metanona, fue primero descrito en la Solicitud Estadounidense No 60/376,121 (solicitud PCT publicada W003/091226) Debido a que el compuesto es un inhibidor del subtipo NK-1 del receptor de taquiquinina, el compuesto es
25 útil para el tratamiento de trastornos asociados con un

exceso de taquiquininas Por ejemplo, el compuesto es útil para depresión, que incluye trastorno depresivo mayor ansiedad, que incluye trastorno de ansiedad generalizado, trastorno por pánico, trastorno obsesivo compulsivo, y 5 trastorno de ansiedad social o fobia social esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, que incluyen trastorno bipolar trastornos neurodegenerativos tales como demencia, que incluye demencia senil del tipo Alzheimer o enfermedad de Alzheimer trastornos de la función de la vejiga tales como 10 hiper-reflexia detrusor de la vejiga e incontinencia, que incluye incontinencia urgente, emesis, que incluye náuseas inducida por quimioterapia y emesis aguda o retardada dolor o nocicepción trastornos asociados con la presión sanguínea, tales como hipertensión, trastornos del flujo sanguíneo 15 causados por vasodilatación y enfermedades vasoespásticas, tales como angina, migraña y enfermedad de Reynaud bochornos enfermedades de las vías respiratorias obstructivas agudas y crónicas tales como síndrome de angustia respiratoria en adultos, bronconeumonía, 20 broncoespasmos, bronquitis crónica, manejo de tos y asma enfermedades inflamatorias tales como enfermedad del intestino inflamatorio, trastornos gastrointestinales o enfermedades asociadas con el control neuronal de vísceras tales como colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, dispepsia 25 funcional, síndrome del intestino irritable (que incluye

constipación predominante, diarrea predominante y síndrome del intestino irritable combinado), y enfermedades cutáneas tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria y otras dermatitis eczematoides

5 Se desea y se encuentra ventajosa, una forma altamente cristalina del compuesto que puede ser reproduciblemente y eficientemente preparada a escala comercial Durante el desarrollo de un proceso mejorado para la síntesis de {2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-
10 piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, se descubrieron sorprendentemente, nuevas poliformas del compuesto, aquí posteriormente descritas como Forma IV y Forma V

15

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una forma cristalina de {2-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, Forma IV

20

En otra modalidad, la presente invención se refiere a una segunda forma cristalina de {2-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, Forma V

25

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente

SH

activo, la Forma IV o Forma V, en combinación con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En una modalidad preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la

5 Forma IV, en combinación con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables

En una modalidad adicional, la presente invención se refiere a un método para elaborar compuestos representados por la Forma IV o Forma V. Además, la presente invención

10 abarca intermediarios útiles en la elaboración de compuestos representados por la Forma IV o Forma V

En una modalidad adicional, la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de una condición asociada con un exceso de taquiquininas, que comprende

15 administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de Forma IV o Forma V. Esto es, la presente invención proporciona el uso de Forma IV para el tratamiento de un trastorno asociado con un exceso de taquiquininas. En otra modalidad, la presente invención se proporciona para el

20 uso de Forma V para el tratamiento de un trastorno asociado con un exceso de taquiquininas

En otro aspecto, la presente invención proporciona Forma IV o Forma V para uso en terapia. Además, la presente invención se proporciona para el uso de Forma IV o Forma V en

25 la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un

trastorno asociado con un exceso de taquiquininas

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos depresivos mayores, que comprende administrar a un paciente en
5 necesidad del mismo, una cantidad efectiva de Forma IV

En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno de ansiedad generalizado, que comprende administrar a un paciente en
necesidad del mismo, una cantidad de Forma IV

10 En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos por pánico, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de Forma IV

En otra modalidad preferida, la presente invención
15 proporciona un método para tratar trastornos obsesivos-compulsivos, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de Forma IV

En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos de ansiedad
20 social o fobia social, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de Forma IV

En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar síndrome del intestino
25 irritable, que comprende administrar a un paciente en

necesidad del mismo, una cantidad efectiva de Forma IV

En otro aspecto preferido, la presente invención proporciona un método para tratar trastorno depresivo mayor, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de Forma V

En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos de ansiedad generalizado, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de Forma V

10 En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos por pánico, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de Forma V

15 En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos obsesivo-compulsivos, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de Forma V

20 En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos de ansiedad social o fobia social, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de Forma V

25 En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar síndrome del intestino irritable, que comprende administrar a un paciente en

necesidad del mismo, una cantidad efectiva de Forma V

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Un número de métodos están disponibles para
5 caracterizar formas cristalinas de compuestos orgánicos. Por
ejemplo, estos métodos incluyen calorimetría de exploración
diferencial, análisis termogravimétrico, sorpción/desorpción
de humedad. Polarización cruzada de ^{13}C /espectroscopía de
resonancia magnética nuclear giratoria de ángulo mágico
10 (CP/MAS) (RMN de estado sólido o RMNES), y difracción en
polvo de rayos-X. De estos métodos, la difracción en polvo de
rayos-X y la espectroscopía de RMN de estado sólido, son muy
útiles para identificar y distinguir entre formas
cristalinas, basadas en su orden de intervalo largo y corto,
15 respectivamente.

El análisis de cada uno de estos parámetros indica
que la forma cristalina de {2-[1-(3,5-
bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-
il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, que originalmente
20 resulta de los procesos descritos en la Solicitud de Patente
Estadounidense No 60/376,121 (WO 03/091226) (Forma I), es
diferente que las dos nuevas formas cristalinas (Forma IV y
Forma V) descrita en este documento. Las variaciones en las
características de Forma I contra Forma IV o Forma V, se
25 discuten en mayor detalle abajo.

Difracción en Polvo de rayos-X

Se obtuvieron patrones de difracción en polvo de rayos X en un difractómetro en polvo de rayos X Siemens D5000, equipado con una fuente CuK_α ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$) y un
5 detector de estado sólido Si(Li) Kevex, que opera a 50 kV y 40 mA. Cada muestra se exploró entre 3° y 40° en 2θ y a una velocidad de exploración mínima de 9.0 segundo/etapa, con 1 mm de divergencia y que recibe ranuras y una ranura de detector 0.1 mm.

10 Es bien sabido en la técnica de cristalografía, que para una forma de cristal dado, las intensidades relativas y amplitudes del pico de los picos de difracción pueden variar debido a un número de factores, que incluyen los efectos de orientación preferida y/o tamaño de partícula. Los efectos de
15 orientación preferida pueden ser minimizados por métodos bien conocidos en la técnica, que incluyen trituration ligera de la muestra. En donde los efectos de orientación preferida y/o tamaño de partículas están presentes, las intensidades del pico pueden ser alteradas, pero las posiciones del pico
20 características de la polimorfa están sin cambio. Véase por ejemplo, Farmacopea Estadounidense #24, Formulario Nacional #19, páginas 1843-1844, 2000. Además, es bien sabido en la técnica de cristalografía, que para una forma de cristal
25 dada, las posiciones del pico angular pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones del pico pueden

cambiar debido al desplazamiento de la muestra o a una variación en la temperatura en la cual una muestra es analizada. Los errores de desplazamiento de muestra proporcionados son minimizados, y el análisis se conduce a temperatura ambiente, una variabilidad de posición del pico de $\pm 0.1^\circ$ en 2θ (la precisión angular de un difractómetro de laboratorio típico) no obstaculizará la identificación de las formas cristalinas de la presente invención.

Las posiciones del pico angular en 2θ y los datos de intensidad relativa correspondientes (I/I_0) para todos los picos en intensidades igual o mayor del 5% del pico más grande para {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, se listan en las tablas siguientes.

Por consiguiente, usando la metodología descrita anteriormente con radiación $\text{CuK}\alpha$, se generaron patrones de difracción en polvo de rayos X de Forma I, la forma cristalina que resulta del proceso descrito en la Solicitud Estadounidense No 60/376,121 (WO 03/091226), Ejemplo 132. La forma de cristal es caracterizada por las posiciones del pico angular en 2θ y los datos de intensidad relativa correspondientes en la Tabla I, la cual lista los valores 2θ ($\pm 0.1^\circ$ en 2θ) e intensidades relativas iguales o mayores de 5% del pico más grande de la Forma I {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona.

60

Tabla I (Forma I)

	Angulo ($^{\circ}$ 2 θ)	I/I _o (%)
	4.5	84.2
	11.7	10.1
	11.8	7.1
5	12.9	52.5
	13.1	40.3
	13.6	38.4
	15.1	6.4
	15.3	9.5
	15.8	7.2
	16.0	8.9
	17.0	11.1
	17.5	21.2
	18.2	6.3
10	19.8	6.8
	20.3	9.8
	20.8	100.0
	21.2	12.4
	21.4	6.0
	21.7	39.3
	22.0	12.0
	22.7	13.4
	23.2	9.1
	23.5	15.6
15	23.9	15.3
	24.1	6.2
	24.4	6.0
	24.6	7.8
	25.0	7.0
	25.8	10.8
	26.1	7.7
	27.4	17.3
	29.8	10.0
20	30.9	8.8
	36.1	6.1
	36.8	7.4

La presente invención se dirige a la Forma IV cristalina, caracterizada por las posiciones del pico angular en 2θ y los datos de intensidad relativa correspondientes en la Tabla II, la cual lista los valores 2θ ($\pm 0.1^{\circ}$ en 2θ) e

61

intensidades relativas iguales a o mayores de 5% del pico más grande de la Forma V de {2-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona

5

Tabla II (Forma IV)

10

15

20

25

Angulo (° 2θ)	I/I _o (%)
6.8	6.1
7.7	13.6
8.3	32.1
11.2	28.3
12.1	100.0
12.7	30.3
13.5	26.0
14.3	41.5
14.9	31.4
16.2	33.9
16.6	53.4
16.9	53.3
17.4	7.9
18.2	10.1
18.5	63.1
18.9	26.5
19.3	35.2
19.8	5.2
20.3	31.2
20.7	60.0
21.1	19.7
21.4	15.9
21.7	39.5
21.9	92.6
22.1	38.1
22.5	27.8
22.8	17.0
23.4	33.9
24.0	24.0
24.3	18.7
24.9	56.1
25.6	8.3
25.9	40.8
26.4	10.7
26.9	15.8
27.3	5.0

62

5

Angulo (° 2θ)	I/I _o (%)
28.1	5.5
28.5	7.7
29.0	13.2
29.3	14.7
29.9	5.4
30.2	10.3
31.3	14.5
31.5	13.9
32.6	7.5
33.3	6.6
35.4	6.0
36.1	5.5
36.4	5.8
36.8	10.0

10

En una segunda modalidad, la presente invención se dirige a la Forma V cristalina, caracterizada por las posiciones del pico angular en 2θ y datos de intensidad relativa correspondientes en la Tabla II, la cual lista los valores 2θ ($\pm 0.1^\circ$ en 2θ) e intensidades relativas iguales o mayores del 5% del pico más grande para la forma V de {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona

20

25

63

Tabla III (Forma V)

Angulo ($^{\circ}$ 2 θ)	I/I _o (%)
7.9	10.7
11.2	11.2
12.5	100.0
13.1	12.1
14.0	10.8
15.8	32.5
16.3	10.0
16.5	33.2
17.4	19.5
17.6	7.3
18.7	7.9
18.9	13.1
19.1	61.8
19.7	33.6
20.9	61.1
21.5	67.5
21.7	29.8
22.2	14.6
22.5	5.2
23.5	36.4
24.2	39.4
25.3	13.3
25.6	54.8
27.4	28.2
27.7	12.1
28.6	18.1
30.0	7.2
31.8	7.0
32.3	6.8
32.6	5.0
38.7	9.6

De este modo, una muestra cristalina apropiadamente preparada de Forma IV de {2-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, puede ser caracterizada por el patrón de difracción de rayos-X en valores 2 θ ($\pm$ 0.1 $^{\circ}$ en 2 θ) usando radiación CuK $_{\alpha}$ que tiene picos como se describe en la Tabla

64

II En particular, la Forma IV cristalina puede ser caracterizada por el patrón de difracción de rayos-X en valores 2θ ($\pm 0.1^\circ$ en 2θ), usando radiación CuK_α que comprende al menos un pico, en el cual, el pico está en $14.3 \pm 0.1^\circ$ en 2θ alternativamente, comprende al menos un pico, en el cual, el pico está en $12.1 \pm 0.1^\circ$ en 2θ más particularmente, que comprende al menos dos picos en donde un pico es $12.1 \pm 0.1^\circ$, y el segundo pico se selecciona del grupo que consiste de $7.7 \pm 0.1^\circ$, $8.3 \pm 0.1^\circ$, $12.7 \pm 0.1^\circ$, $13.5 \pm 0.1^\circ$, $14.3 \pm 0.1^\circ$, $14.9 \pm 0.1^\circ$, $16.6 \pm 0.1^\circ$, $16.9 \pm 0.1^\circ$, $18.5 \pm 0.1^\circ$, $21.9 \pm 0.1^\circ$, y $24.9 \pm 0.1^\circ$ en 2θ más particularmente, que comprende al menos dos picos, en donde un pico es $12.1 \pm 0.1^\circ$, y el segundo pico se selecciona del grupo que consiste de $8.3 \pm 0.1^\circ$, $14.3 \pm 0.1^\circ$, $14.9 \pm 0.1^\circ$, $16.6 \pm 0.1^\circ$, $16.9 \pm 0.1^\circ$, $18.5 \pm 0.1^\circ$, $19.3 \pm 0.1^\circ$, $21.9 \pm 0.1^\circ$, y $24.9 \pm 0.1^\circ$ en 2θ más particularmente, que comprende al menos dos picos, en donde un pico es $12.1 \pm 0.1^\circ$, y el segundo pico se selecciona del grupo que consiste de $8.3 \pm 0.1^\circ$, $14.3 \pm 0.1^\circ$, $16.6 \pm 0.1^\circ$, $16.9 \pm 0.1^\circ$, y $18.5 \pm 0.1^\circ$ en 2θ más particularmente, que comprende al menos los siguientes picos $12.1 \pm 0.1^\circ$, $14.3 \pm 0.1^\circ$, $16.6 \pm 0.1^\circ$, y $18.5 \pm 0.1^\circ$ en 2θ más particularmente, que comprende al menos los siguientes picos $8.3 \pm 0.1^\circ$, $12.1 \pm 0.1^\circ$, $16.6 \pm 0.1^\circ$, $16.9 \pm 0.1^\circ$, y $18.5 \pm 0.1^\circ$, más particularmente, que comprende al menos los

65

siguientes picos $8\ 3 \pm 0\ 1^\circ$, $12\ 1 \pm 0\ 1^\circ$, $12\ 7 \pm 0\ 1^\circ$, $13\ 5 \pm 0\ 1^\circ$, $14\ 3 \pm 0\ 1^\circ$, $14\ 9 \pm 0\ 1^\circ$, $16\ 9 \pm 0\ 1^\circ$, $18\ 5 \pm 0\ 1^\circ$, y $24\ 9 \pm 0\ 1^\circ$ en 2θ más particularmente que comprende al menos los siguientes picos $7\ 7 \pm 0\ 1^\circ$, $8\ 3 \pm 0\ 1^\circ$, $12\ 1 \pm 0\ 1^\circ$, $12\ 7 \pm 0\ 1^\circ$, $13\ 5 \pm 0\ 1^\circ$, $14\ 3 \pm 0\ 1^\circ$, $14\ 9 \pm 0\ 1^\circ$, $16\ 6 \pm 0\ 1^\circ$, $16\ 9 \pm 0\ 1^\circ$, $18\ 5 \pm 0\ 1^\circ$, $21\ 9 \pm 0\ 1^\circ$, y $24\ 9 \pm 0\ 1^\circ$ en 2θ

En una segunda modalidad de la presente invención, una muestra cristalina apropiadamente preparada de Forma V de
10 {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-clorofenil)-metanona, puede ser caracterizada por un patrón de difracción de rayos-X en valores 2θ ($\pm 0\ 1^\circ$ en 2θ) usando radiación CuK_α que tiene picos como se describe en la Tabla III, y en particular, que
15 comprende al menos un pico, en el cual el pico está en $12\ 5 \pm 0\ 1^\circ$ en 2θ más particularmente, que comprende al menos dos picos, en donde un pico es $12\ 5 \pm 0\ 1^\circ$, y el segundo pico se selecciona del grupo que consiste de $7\ 9 \pm 0\ 1^\circ$, $11\ 2 \pm 0\ 1^\circ$, $13\ 1 \pm 0\ 1^\circ$, $14\ 0 \pm 0\ 1^\circ$, $15\ 8 \pm 0\ 1^\circ$, $19\ 1 \pm 0\ 1^\circ$, $19\ 7 \pm 0\ 1^\circ$, $20\ 9 \pm 0\ 1^\circ$, $21\ 5 \pm 0\ 1^\circ$, y $25\ 6 \pm 0\ 1^\circ$ en 2θ , más particularmente, que comprende al menos dos picos, en donde un pico es $12\ 5 \pm 0\ 1^\circ$, y el segundo pico se selecciona del grupo que consiste de $15\ 8 \pm 0\ 1^\circ$, $16\ 5 \pm 0\ 1^\circ$, $19\ 1 \pm 0\ 1^\circ$, $19\ 7 \pm 0\ 1^\circ$, $21\ 5 \pm 0\ 1^\circ$, $25\ 3 \pm 0\ 1^\circ$, $27\ 7 \pm 0\ 1^\circ$, y $28\ 6 \pm$

66

0 1° en 2θ más particularmente, que comprende al menos los siguientes picos $12.5 \pm 0.1^\circ$, $25.3 \pm 0.1^\circ$, y $27.7 \pm 0.1^\circ$ en 2θ, más particularmente, que comprende al menos los siguientes picos $12.5 \pm 0.1^\circ$, $25.3 \pm 0.1^\circ$, $27.7 \pm 0.1^\circ$, y

5 $28.6 \pm 0.1^\circ$ en 2θ más particularmente, que comprende al menos los siguientes picos $12.5 \pm 0.1^\circ$, $15.8 \pm 0.1^\circ$, $16.5 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, y $19.7 \pm 0.1^\circ$ en 2θ, más particularmente que comprende al menos los siguientes picos $7.9 \pm 0.1^\circ$, $12.5 \pm 0.1^\circ$, $13.1 \pm 0.1^\circ$, $14.0 \pm 0.1^\circ$, $15.8 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$,

10 $19.7 \pm 0.1^\circ$, y $25.6 \pm 0.1^\circ$ en 2θ más particularmente, que comprende al menos los siguientes picos $7.9 \pm 0.1^\circ$, $12.5 \pm 0.1^\circ$, $13.1 \pm 0.1^\circ$, $14.0 \pm 0.1^\circ$, $15.8 \pm 0.1^\circ$, $16.5 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, $19.7 \pm 0.1^\circ$, y $25.6 \pm 0.1^\circ$ en 2θ más particularmente, que comprende al menos los siguientes picos $7.9 \pm 0.1^\circ$, $11.2 \pm 0.1^\circ$, $12.5 \pm 0.1^\circ$, $13.1 \pm 0.1^\circ$, $14.0 \pm 0.1^\circ$, $15.8 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, $19.7 \pm 0.1^\circ$, $20.9 \pm 0.1^\circ$, $21.5 \pm 0.1^\circ$, y $25.6 \pm 0.1^\circ$ en 2θ

Resonancia Magnética Nuclear de Estado Sólido ^{13}C (RMN)

20 Los espectros de polarización cruzada ^{13}C /RMN giratoria de ángulo mágico (CP/MAS) (RMN de estado sólido o RMNES), se obtuvieron usando un espectrómetro de RMN de 400 MHz Varian Unity Inova, que opera a una frecuencia de carbono de 100 573 MHz y equipado con un accesorio de sólidos

completos y una sonda T3 de Chemagnetics 4 0 mm Se usaron polarización cruzada de amplitud de rampa (RAMP-CP) a 62 kHz y dos pulsos de modulación de fase (TPPM) desacoplándose a 70 kHz Los parámetros de adquisición fueron como sigue
5 amplitud de pulso de frecuencia de radio de protón a 90° 4 0 μ s, tiempo de contacto 2 0 ms, tiempo de repetición de pulso 10s, frecuencia MAS a 10 kHz, amplitud espectral 50 kHz, y tiempo de adquisición 50 ms Los cambios químicos fueron referenciados al grupo metilo de hexametilbenceno ($\delta = 17.3$
10 ppm) por el reemplazo de muestra El análisis se condujo a temperatura ambiente Todos los valores se proporcionaron en partes por millón (ppm) y tienen una variabilidad de posición de pico de ± 0.2 ppm

El espectro para la Forma I {2-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, comprende picos isotrópicos en los siguientes cambios químicos 52.8 ± 0.2 , 121.0 ± 0.2 , 122.8 ± 0.2 , 125.4 ± 0.2 , 128.7 ± 0.2 , 130.9 ± 0.2 , 134.5 ± 0.2 , 136.4 ± 0.2 , 138.0 ± 0.2 , 139.6 ± 0.2 ,
20 145.3 ± 0.2 , 150.1 ± 0.2 , 151.0 ± 0.2 , y 194.1 ± 0.2 ppm

De este modo, la presente invención se dirige a la Forma IV de {2-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, la cual comprende picos isotrópicos en los
25 siguientes cambios químicos 52.3 ± 0.2 y 195.4 ± 0.2 ppm

Más preferiblemente, la invención se dirige a la Forma IV, la cual comprende picos isotópicos en los siguientes cambios químicos 52.3 ± 0.2 , 123.5 ± 0.2 , 127.2 ± 0.2 , 131.4 ± 0.2 , 133.5 ± 0.2 , 136.9 ± 0.2 , 146.7 ± 0.2 , 149.3 ± 0.2 , 151.4 ± 0.2 , y 195.4 ± 0.2 ppm. Más preferiblemente, la invención se dirige a la Forma IV, la cual comprende picos isotrópicos en los siguientes cambios químicos 52.3 ± 0.2 , 123.5 ± 0.2 , 127.2 ± 0.2 , 129.6 ± 0.2 , 131.4 ± 0.2 , 133.5 ± 0.2 , 135.4 ± 0.2 , 136.9 ± 0.2 , 146.7 ± 0.2 , 149.3 ± 0.2 , 151.4 ± 0.2 , y 195.4 ± 0.2 ppm.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a la Forma V de {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, la cual comprende picos isotrópicos en los siguientes cambios químicos 54.3 ± 0.2 y 196.6 ± 0.2 ppm. Más preferiblemente, la invención se dirige a la Forma V, la cual comprende picos isotópicos en los siguientes cambios químicos 54.3 ± 0.2 , 123.7 ± 0.2 , 127.4 ± 0.2 , 132.0 ± 0.2 , 134.3 ± 0.2 , 137.1 ± 0.2 , 145.8 ± 0.2 , 151.0 ± 0.2 , y 196.6 ± 0.2 ppm. Más preferiblemente, la invención se dirige a la Forma V, la cual comprende picos isotópicos en los siguientes cambios químicos 54.3 ± 0.2 , 123.7 ± 0.2 , 127.4 ± 0.2 , 130.1 ± 0.2 , 132.0 ± 0.2 , 134.3 ± 0.2 , 137.1 ± 0.2 , 145.8 ± 0.2 , 149.1 ± 0.2 , 151.0 ± 0.2 , y 196.6 ± 0.2 ppm.

Los siguientes ejemplos además ilustran procesos

para preparar el compuesto, {2-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, así como también la Forma IV y Forma V cristalina. Los ejemplos no están propuestos para ser limitantes al ámbito de estos procesos en cualquier sentido.

En la preparación del compuesto {2-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, la reacción se lleva a cabo mezclando el nuevo intermediario, (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona o una sal del mismo, preferiblemente, su sal de fosfato, con 1-azidometil-3,5,-bistrifluorometilbenceno y una base adecuada, en la presencia de un solvente. Las bases que pueden ser usadas en la reacción incluyen, hidróxido de potasio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, monohidrato fosfato de potasio, carbonato de sodio, dodecahidrato fosfato de sodio, o etóxido de sodio, con carbonato de potasio como una base preferida. Los solventes útiles para la reacción incluyen DMSO, isopropanol, etanol, THF y tolueno. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en DMSO e isopropanol. La temperatura de reacción no es crítica, pero puede preferiblemente, variar desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 80°C.

El producto de la reacción se puede aislar y

20

purificar por técnicas bien conocidas en el arte, tales como precipitación, filtración, extracción, evaporación, trituration, cromatografía o recristalización

En la preparación de las formas cristalinas de la presente invención, el uso de un anti-solvente puede ser ventajoso. Como se usa en el contexto del presente proceso, el término "anti-solvente" se refiere a un solvente en el cual, (2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-clorofenil)-metanona es significativamente menos soluble con relación al solvente seleccionado. Preferiblemente, cuando se usa un anti-solvente, es miscible con el solvente seleccionado.

De este modo, (2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-clorofenil)-metanona (Forma IV y Forma V), puede ser preparada por cristalización a partir de un solvente bajo condiciones controladas. La cristalización de la solución y/o por transformaciones de fase mediadas por solución (técnica de suspensión), se contempla para estar dentro del alcance del presente proceso.

En la práctica, un número de solventes y anti-solventes se han encontrado por ser útiles en la preparación de la Forma IV. Estos solventes incluyen alcoholes inferiores, éteres, ésteres, nitrilos y halocarbonos. Por ejemplo, la Forma IV de la presente invención puede ser

preparada por cristalización a partir de un solvente seleccionado del grupo que consiste de isopropanol, acetona, acetonitrilo, propanol, butanol, acetato de etilo, éter butílico terciario metílico, y dicloropropano. Un solvente
5 preferido a partir del cual la Forma IV puede ser cristalizada es isopropanol. Anti-solventes tales como hexano, heptano o agua, pueden también ser útiles para la cristalización de la Forma IV.

La Forma IV puede ser preparada durante un
10 intervalo de temperaturas. En la práctica, la Forma IV puede ser preparada a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 85°C.

La Forma V de la presente invención puede también ser preparada por cristalización de un solvente. Por ejemplo,
15 la Forma V puede ser cristalizada de una mezcla de solvente orgánico acuoso. En la práctica, el solvente orgánico útil para cristalización de la Forma V es un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, y el anti-solvente es agua.

La cristalización de la Forma V también se puede
20 llevar a cabo a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 76°C, más preferiblemente, desde 68-71°C.

Uno de habilidad ordinaria en la técnica, reconocerá que un nombre alternativo para los compuestos
25 cristalinos de Forma IV y Forma V es Metanona, [2-[1-[[3,5-

72

bis(trifluorometil)fenil]metil]-5-(4-piridin)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-piridin](2-clorofenilo)

Los términos y abreviaturas usadas en las preparaciones y ejemplos tienen sus significados normales a menos que se designen de otro modo. Por ejemplo, "C" se refiere a grados Celsius, "N" se refiere a normal o normalidad, "mol" se refiere a mol o moles, "eq" se refiere a equivalente, "g" se refiere a gramo o gramos, "h" se refiere a hora u horas, "CLAR" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución, "min" se refiere a minuto o minutos, "L" se refiere a litro o litros, "M" se refiere a molar o molaridad, "salmuera" se refiere a una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, "EM" se refiere a espectrometría de masas, "NMR" se refiere a espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "ppm" se refiere a partes por millón, "TA" se refiere a temperatura ambiente, "CCD" se refiere a cromatografía de capa delgada, "ACN" se refiere a acetonitrilo, "DMF" se refiere a N,N-dimetilformamida, "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido, "Et₂O" se refiere a éter dietílico, "EtOAc" se refiere a acetato de etilo, "MeOH" se refiere a metanol, "EtOH" se refiere a etanol, "iPrOH" se refiere a isopropanol, "TEA" se refiere a trietilamina, "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético, "THF" se refiere a tetrahidrofurano.

23

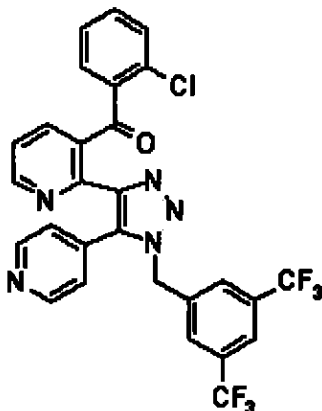
EJEMPLOSEjemplo 1

(2-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-clorofenil)-metanona

5

(Forma IV)

10



Se agregó 1-azidometil-3,5,-
 bistrifluorometilbenceno (3 73 g, 13 8 mmol) y carbonato de
 15 potasio (5 73 g, 41 4 mmol) a una solución de fosfato de (2-
 clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-
 il]metanona (6 0 g, 13 8 mmol) en DMSO (16 mL) Se calentó a
 40°C y se agitó por aproximadamente 20-24 h La mezcla de
 reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó la
 20 mezcla a CH₂Cl₂ (75 mL) y NaOH 1N (75 mL) Las capas se
 separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL) Las
 capas se separaron, las capas orgánicas se combinaron y las
 capas orgánicas combinadas se extrajeron con NaOH 1N (2 X 50
 mL) Se agregó MgSO₄ y carbono lavado con ácido (1 2 g), se
 25 agitó por 20 minutos y se filtró a través de Celite® Lo

filtrado se concentró a un peso total de aproximadamente 25 g. Se agregó heptano (75 mL) por goteo durante aproximadamente 45 minutos. Se sembró la solución con el compuesto del título si es necesario. Se agitó la suspensión resultante por 1 hora y después se filtró para obtener el compuesto del título. Se secó el compuesto del título, después se agregó a isopropanol (36 mL). Se calentó la mezcla hasta disolver los sólidos (aproximadamente 65°C). Se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión resultante por aproximadamente 3 horas. Se enfrió la suspensión en un baño maría/helado y se agitó por 2 horas. Se filtró y secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM (IS) 588 (M+1) CCD (3% MeOH/CH₂Cl₂) R_f = 0.17 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 5.46 (s, 2H) 7.19 (m, 5H) 7.36 (dd, 1H, J = 4.9, 7.8) 7.45 (s, 2H) 7.59 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8) 8.56 (dd, 1H, J = 1.5, 4.9) 8.70 (d, 2H, J = 5.9)

La reacción también se llevó a cabo usando (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona (30.0 g, 72.3 mmol, 1.0 equivalentes) en isopropanol (225 mL). Se agregaron 1-azidometil-3,5-bistrifluorometilbenceno (20.43 g, 76 mmol, 1.05 equivalentes) y carbonato de potasio (5.0 g, 36.2 mmol, 0.5 equivalentes), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 21-24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C, se

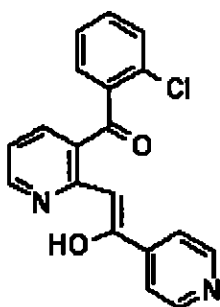
25

agregó agua (120 mL), y se agitó por aproximadamente 16 horas. Lo filtrado se lavó con 120 mL de isopropanol/agua (1:1 v/v), y se secó bajo presión reducida a 50°C para proporcionar el compuesto del título, el cual puede ser
5 recristalizado como se describe anteriormente.

Preparación 1-A

(2-clorofenil)-[2-(2-hidroxipiridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona

10



15

A una solución de (2-cloro-fenil)-(2-fluoropiridin-3-il)metanol (140 g, 0.59 mol) en diclorometano (1.1 L) bajo una atmósfera de argón, se agregó 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) (1.43 g, 9.15 mmol) y bromuro de potasio (10% p/p en agua, 57.1 mL, 0.048 mol). A la mezcla
20 resultante, se agregó una solución de hipoclorito de sodio (13% p/p de cloro activo en agua, 403 mL, 0.85 mol) y bicarbonato de sodio (20.3 g, 0.24 mol) en agua (403 mL), mientras se agitaba vigorosamente y mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20°C. La agitación se continuó de
25 la mezcla de reacción por 30 minutos o hasta que la reacción

76

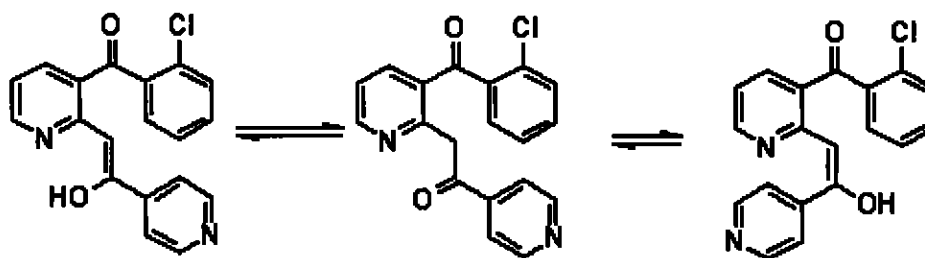
se completó Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró a aproximadamente un volumen total de 200 mL Se agregó dimetilsulfóxido y se concentró hasta que no permaneció diclorometano en la solución Se agregó 4-
5 acetilpiridina (107 g, 0.88 mol) e hidróxido de litio en polvo (28.2 g, 1.17 mol) y se agitó a 60°C por 2.5 horas, o hasta que la reacción se completó Se enfrió a temperatura ambiente y se agregó diclorometano (1.4 L) y una solución acuosa de cloruro de sodio al 10% (1.3 L), mientras se
10 mantiene la temperatura entre 20°C y 24°C Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con diclorometano (1.4 L) Las capas se separaron y combinaron las capas orgánicas Se lavaron las capas orgánicas combinadas con una solución acuosa de cloruro de sodio al 10% (3 x 2.6 L) La capa
15 orgánica se concentró a aproximadamente un volumen total de 500 mL, después se agregó metanol (1.0 L) Se concentró bajo vacío hasta que el peso del residuo resultante es aproximadamente 500 g, después se agregó más metanol (207 mL) Se calentó la solución a 60°C Cuando la temperatura
20 alcanzó 45°C, se agregó ácido fosfórico (85% p/p en agua, 67.4 g, 0.58 mol) Se agitó la suspensión resultante a 22°C por 16 horas Se colectó el sólido resultante por filtración y se lavó con metanol (3 x 65 mL) y agua (3 x 65 mL) Se agregó el sólido resultante a una solución de carbonato de
25 potasio (49.3 g, 0.356 mol) en agua (714 mL) y se agitó por 4

27

h Se colectó el sólido resultante por filtración, se lavó con agua (50 mL) y se secó bajo vacío a 50°C, para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.89 (s, 2H) 6.93 (d, $J=7.33$ Hz, 1H) 7.09 (s, 1H) 7.11-7.17 (m, 2H) 7.24 (dd, $J=7.58, 5.31$ Hz, 1H) 7.40-7.67 (m, 15H) 7.71-7.77 (m, 3H) 7.85 (d, $J=7.83$ Hz, 1H) 7.89 (d, $J=6.06$ Hz, 2H) 8.15 (d, $J=7.58$ Hz, 1H) 8.50 (d, $J=3.79$ Hz, 1H) 8.62 (d, $J=3.79$ Hz, 3H) 8.67 (d, $J=5.81$ Hz, 2H) 8.73 (dd, $J=4.80, 1.52$ Hz, 1H) 8.83 (d, $J=5.81$ Hz, 1H)

El compuesto del título existe como una mezcla de tautómeros e isómeros geométricos. Se entiende que cada una de estas formas está abarcada dentro del alcance de la invención.



Preparación 1-B

Fosfato de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona

Bajo nitrógeno, se combinó *tert*-butóxido de sodio (8.99 g, 93.5 mmol), acetato de paladio (0.36 g, 1.60 mmol),

20

bis(2-difenilfosfinofenil)éter (1 06 g, 1 97 mmol), sulfato de magnesio (4 68 g, 38 9 mmol) y tolueno (160 mL) A esta mezcla se agregó una solución de 4-acetilpiridina (7 60 g, 62 7 mmol) y (2-bromopiridin-3-il)-(2-clorofenil)metanona 5 (9 31 g, 31 4 mmol) en tolueno (40 mL) Se calentó la mezcla de reacción a 60°C y se agitó por 3 horas La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente Se agregó la mezcla de reacción a una solución de ácido glacial acético (9 3 mL) y agua (40 mL) Se agitó por aproximadamente 30 10 minutos y se filtró a través de Hyflo® Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tolueno (50 mL) Se agregó 1,3,5-triazin-2,4,6-tritíol (1 7 g) a las capas orgánicas combinadas Se calentó a 60°C y se agitó por aproximadamente 1 h Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 15 temperatura ambiente, se agregó Darco® (2 3 g) y se agitó a temperatura ambiente por 1 h Se filtró a través de Hyflo®, y la solución se concentró a un aceite El aceite resultante se disolvió en *n*-butanol (38 mL) y metanol (93 mL) y se calentó a 60°C Se trató la solución con una mezcla de ácido 20 fosfórico al 85% (6 1 mL) en metanol (15 mL) La mezcla se agitó a 60°C por aproximadamente 1 h Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó por 13 h Se filtró, enjuagó con metanol (26 mL) y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja LRMS (ES+) 25 calculado para C₁₉H₁₄ClN₂O₂ (M + H⁺) 337 06, encontrado 337 31

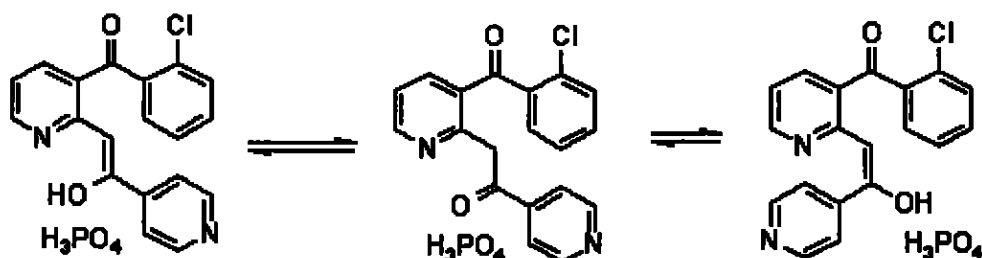
29

m/z IR (sólido) 2364 (amplio), 1658, 1561, 1278, 1152, 1108, 1050

El compuesto del título puede también ser preparado por un proceso alternativo, el cual es descrito abajo. Se
5 agregó (2-fenilsulfonil-piridin-3-il)-(2-clorofenil)metanona (15 g) y 4-acetilpiridina (7.59 g, 1.5 eq) a DMSO (150 mL) bajo una atmósfera inerte de N₂. La solución se calentó a 70°C, después se agregó LiOH (4 g, 4 eq) en una porción. La
mezcla de reacción se agitó por 4 horas a tal temperatura. La
10 mezcla cambió de rojo a marrón oscura durante la reacción. La terminación de la reacción puede ser verificada por CLAR. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se enfrió a 15°C con un baño maría-enfriante, y se agregó CH₂Cl₂ (150 mL). La mezcla de reacción se apagó en 10 min con NaCl al 10%
15 (150 ml) que contiene ácido acético (9.58 mL, 4 eq). Al final de la adición, la temperatura alcanzó aproximadamente 27°C. La capa acuosa se extrajo nuevamente con CH₂Cl₂ (150 ml). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con NaCl al 10% (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a
20 sequedad abajo vacío y se redisolvió nuevamente el residuo en MeOH (4.3 volúmenes). La mezcla de reacción se enfrió a 20°C, y se agregó H₃PO₄ (85% p/p en agua, 2.88 mL, 1 eq). La suspensión se agitó por 4 h a 20°C, filtró y se lavó lo precipitado con MeOH (2 x 15 mL) y se secó bajo vacío a 50°C,
25 para dar el compuesto del título como un sólido naranja.

El compuesto del título existe como una mezcla de tautómeros e isómeros geométricos. Se entenderá que cada una de estas formas está abarcada dentro del alcance de esta invención.

5



10

Preparación 1-C

(2-bromopiridin-3-il)-(2-clorofenil)metanona

Se agregó n-butililitio (21.7 ml, 34.8 mmol, 1.6 M en hexanos) a una solución de diisopropilamina a -70°C (4.9 ml, 34.8 mmol) en THF (75 ml). La solución se dejó enfriar a -70°C, y se agregó 2-bromopiridina (5.0 g, 31.6 mmol) a la solución mientras la temperatura se mantiene por debajo de -65°C. Se enjuagaron los contenidos del recipiente que contienen 2-bromopiridina con THF (10 ml) y esta solución se agregó a la mezcla de reacción. La solución resultante se agitó por 15 minutos, y después se agregó una solución de 2-clorobenzaldehído (3.55 ml, 31.6 mmol) en THF (15 ml) en una porción única. La solución resultante se agitó por aproximadamente 5 horas a -70°C. Se agregó MeOH (3.0 ml) y se

81

removió el enfriamiento Se agregó 3 N de HCl (30 ml) a la mezcla de reacción seguida por tolueno (25 ml) Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con H₂O (25 ml) La capa orgánica se concentró a aproximadamente 2 volúmenes totales

5 Se agregó tolueno (50 ml) y la solución se concentró a aproximadamente 2 volúmenes totales Se agregó tolueno (65 ml) nuevamente, y la solución se concentró a aproximadamente 2 volúmenes totales Se agregó DMSO (18 ml) Se agregó N,N-diisopropiletilamina (14.5 ml, 83.1 mmol) a la solución

10 resultante En un recipiente de reacción separado, se disolvió complejo de azufre trióxido-piridina (11.6 g, 72.7 mmol) en DMSO (50 ml) Se agregó una porción del complejo de azufre trióxido-piridina/solución DMSO (35 ml) a la mezcla de reacción y se agitó por 30 minutos Se agregó una segunda

15 porción del complejo azufre trióxido-piridina/solución de DMSO (9 ml) a la mezcla de reacción y se agitó por 30 minutos Se agregó una tercera porción del complejo azufre trióxido-piridina/solución DMSO (9 ml) y se agitó por 30 minutos Se agregó una porción final del complejo azufre

20 trióxido-piridina/solución DMSO (aproximadamente 9 ml) y se agitó por 30 minutos Se agregó acetato de etilo (50 ml) y 1N de HCl (100 ml) Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml) Las capas se separaron y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con H₂O (25

25 ml) Las capas se separaron y las capas orgánicas se

concentraron a aproximadamente 2 volúmenes totales. Se agregó isopropanol (50 ml) y la solución resultante se concentró a aproximadamente 2 volúmenes totales. Se agregó isopropanol (50 ml) y la solución resultante se concentró a aproximadamente 2 volúmenes totales. Se agregó isopropanol (5 ml) y después se agregó heptano (40 ml) por goteo. La suspensión resultante se agitó por 15 minutos. La suspensión se enfrió a 0°C y se agitó por 1 hora. La suspensión se filtró, se enjuagó y la pasta se filtró con heptano enfriado (20 ml), y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.49-7.36 (m, 4 H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 193.8, 152.0, 139.5, 139.1, 137.7, 136.7, 133.6, 133.3, 131.8, 131.2, 127.4, 123.0. LRMS (ES+) calculado para C₁₂H₈BrClNO (M + H⁺) 295.9, encontrado 295.8 m/z.

Preparación 1-D

(2-Clorofenil)-(2-fluoropiridin-3-il)-metanol

Se agregó diisopropilamina (286.6 g, 2.83 mol) a una solución a -63°C de n-butililitio (2.47 M en hexanos, 917 ml, 2.27 mol) mientras se mantenía a temperatura por debajo de -38°C. Se agregó tetrahidrofurano (1.20 l) mientras la



temperatura se mantiene por debajo de -43°C Se agregó a la solución resultante 2-fluoropiridina (200.0 g, 2.06 mol) mientras la temperatura se mantenía entre -66°C y -57°C La solución resultante se agitó entre -72°C y -57°C por 45 minutos A esta solución se agregó una solución de 2-clorobenzaldehído (318.5 g, 2.27 mol) en tetrahidrofurano (125 ml) mientras la temperatura se mantenía entre -70°C y -39°C La solución resultante se agitó entre -73°C a -50°C por 1 hora, y después se agregó metanol (198 g, 6.18 mol) La solución se dejó calentar a -30°C y se agitó por 30 minutos Se agregó la solución resultante a una mezcla de tolueno a -13°C (1.20 l) y 3N de ácido clorhídrico (1.85 l, 5.55 mol) Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tolueno (1.2 l) Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con agua (1.8 l), y después esta solución se concentró a 60°C bajo presión reducida a un peso aproximado de 910 g La solución se enfrió a 25°C Debe ocurrir la cristalización La suspensión resultante se agitó por 1 hora Se agregó ciclohexano (2.0 l) durante un periodo de 5 minutos, y después la suspensión resultante se agitó por 14 horas El sólido resultante se colectó por filtración y lo sólido se lavó con ciclohexano (500 ml) Lo sólido se secó bajo vacío a 45°C por 4 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6.17 (d, $J=4.80$ Hz, 1H) 6.35 (d, $J=4.80$ Hz, 1H) 7.29–7.38 (m, 2H)

84

7 42 (t, $J=7.71$ Hz, 1H) 7 41-7 46 (m, 1H) 7 61-7 67 (m, 1H)
7 75-7 88 (m, 1H) 8 16 (d, $J=4.55$ Hz, 1H)

Preparación 1-E

5 (2-fenilsulfonil-piridin-3-il)-(2-clorofenil)metano

A n-butililitio (2.5 N en hexanos, 28 ml), el cual se ha enfriado a -65°C , se agregó diisopropilamina mientras se mantiene la temperatura entre -65 y -52°C . Se origina una precipitación. Se agregó THF (42 ml) a la suspensión de diisopropilamina de litio (LDA). A la suspensión se agregó una solución de piridina de 2-fenilsulfonilo (14 g) en THF (42 ml) mientras la temperatura se mantiene entre -65 y -55°C . Se agitó por aproximadamente 15 minutos. Se formó un precipitado amarillo a naranja. Se agregó una solución de 2-clorobenzaldehído (8.96 g) en THF (11 ml) a una suspensión mientras se mantuvo la temperatura de la mezcla de reacción entre -75 y -60°C durante la adición. Se obtuvo una solución roja. La mezcla de reacción se agitó por 1 hora a -70°C , después la mezcla de reacción se calentó a -30°C , seguido por una adición cuidadosa de 3N de HCl (112 ml). La temperatura se dejó alcanzar 0°C al final de la adición. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 20°C y se extrajo con tolueno (2 x 140 ml).

25 Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con

OS

agua (100 ml) y se concentraron a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un aceite solidificado amarillo. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (150 ml) y se agregó a una solución de KBr al 10% en agua (44 ml) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil (TEMPO) (728 mg). La mezcla de reacción se enfrió a 10°C con un baño helado. Se agregó una solución de NaOCl al 4% (728 ml) y NaHCO_3 (6.5 g) bajo agitación vigorosa y la temperatura se mantuvo alrededor de 10°C durante la adición. Al final de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 20°C y se agitó por 1 hora. La capa orgánica se decantó, se separó y concentró bajo vacío para proporcionar 25 g de aceite crudo. El residuo aceitoso se disolvió en DMF (100 ml) y se agregó agua lentamente (160 ml) al compuesto del título precipitado. La suspensión se agitó por 1 hora a temperatura ambiente, después 15 minutos a 50°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco a blanco. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.38 (td, $J=7.52, 1.28$ Hz, 1 H) 7.47 (dd, $J=7.80, 1.30$ Hz, 1 H) 7.51 (td, $J=7.79, 1.60$ Hz, 1 H) 7.51 (t, $J=7.89$ Hz, 2 H) 7.50 - 7.54 (m, $J=7.75, 4.63$ Hz, 1 H) 7.60 (t, $J=7.43$ Hz, 1 H) 7.73 (dd, $J=7.75, 1.60$ Hz, 1 H) 7.81 (dd, $J=7.79, 1.56$ Hz, 1 H) 8.00 (dd, $J=8.44, 1.10$ Hz, 2 H) 8.76 (dd, $J=4.63, 1.61$ Hz, 1 H).

80

Ejemplo 2

2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-clorofenil)-metanona

(Forma IV)

5

Se agregó (2-fenilsulfonil-piridin-3-il)-(2-clorofenil)metanona (15 g) y 4-acetilpiridina (7.59 g, 1.5 eq) a DMSO (150 ml) bajo una atmósfera inerte de N₂. La solución se calentó a 70°C, después se agregó LiOH (4 g, 4 eq) en una porción. La mezcla de reacción se agitó por 4 horas y se verificó para la terminación de la reacción por CLAR. La mezcla se tornó de roja a café oscura durante la reacción. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 15°C y se agregó CH₂Cl₂ (150 ml). La mezcla de reacción se apagó con NaCl al 10% (150 ml) que contiene ácido acético (9.58 ml, 4 eq). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo nuevamente con CH₂Cl₂ (150 ml). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con NaCl al 10% (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad bajo vacío y el residuo se disolvió nuevamente en MeOH (4.3 volúmenes). La mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se agregó H₃PO₄ (85% p/p en agua, 2.88 ml, 1 eq). La suspensión se agitó por 4 horas a 20°C, se filtró, y lo precipitado se lavó con MeOH (2 x 15 ml).

25

A lo precipitado húmedo suspendido en agua (35 ml),

27

se agregó THF (53 ml), K_2CO_3 (5.51 g, 1.5 eq) y la mezcla se agitó por 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se dejó decantar y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró a sequedad, el residuo se disolvió en alcohol isopropílico (53 ml) y nuevamente se concentró. El residuo se disolvió nuevamente en alcohol isopropílico (53 ml), se agregó 1-azidometil-3,5-bistrifluorometilbenceno (5.23 ml, 1.05 eq) y K_2CO_3 (1.84 g) y la suspensión se calentó a 82°C por aproximadamente 21 horas. Se verificó para la terminación de reacción por CLAR. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se agregó agua (35 ml) a lo precipitado. Se filtró, se lavó con isopropanol/agua (1:1 v/v), y se secó a 50°C bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco a blanco.

15

Ejemplo 3

(2-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-clorofenil)-metanona
(Forma IV)

20

A Se disolvió (2-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-clorofenil)-metanona (400 mg) en isopropanol (8 ml) a aproximadamente 65°C. La temperatura se enfrió a 54°C y se agregó H_2O (20 ml) para inducir la cristalización. El

25

88

producto crudo se aisló por filtración a vacío

B Alternativamente, puede ser disuelta {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona (600 mg) en
5 isopropanol (4 5 ml) con calor La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente, y el producto sólido puede ser aislado por filtración a vacío y se lavó con heptano

C En otro método, se disolvió {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona (400 mg) en acetato
10 de etilo (2 ml) con calor La temperatura es sostenida a aproximadamente 62°C, y se agregó heptano (10 ml) para inducir la cristalización El producto se aisló por filtración a vacío

D En otro método, se disolvió {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona (400 mg) en acetato
15 de etilo (4 ml) a temperatura ambiente Se agregó heptano (15 ml) para inducir cristalización, y el producto se aisló por
20 filtración a vacío

E En otro método, se disolvió {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona (300 mg) en
diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente La temperatura
25 se elevó a 40°C, tiempo en el cual se agregó heptano (15 ml)

para inducir la cristalización El producto se aisló por filtración a vacío

Ejemplo 4

5 {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona
(Forma V)

A Se disolvió {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-
10 5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona (200 mg) en MeOH caliente (1 ml) o EtOH caliente (2 ml) Se agregó agua (10 ml) a la solución para inducir la cristalización a aproximadamente 68 a 71°C La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, y el producto
15 sólido se aisló a vacío por filtración a vacío

B Alternativamente, se disolvió {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona (200 mg) en MeOH (7 mL) a temperatura ambiente Se agregó agua (10 ml) a la
20 solución para inducir la cristalización El producto sólido se aisló por filtración a vacío

Como se usa en este documento, el término "paciente" se refiere a un mamífero que es afligido con uno o más trastornos asociados con un exceso de taquiquininas
25 Cobayos, perros, gatos, ratas, ratones, caballos, ganado,

ovejas y humanos son ejemplos de mamíferos dentro del alcance del significado del término. Se entenderá que el paciente más preferido es un humano. También se entenderá que la invención se refiere específicamente a la inhibición receptores de NK-1

5 en mamíferos

También se reconocerá que un experto en la técnica puede afectar el trastorno tratando a un paciente actualmente afligido con los trastornos o tratando profilácticamente a un paciente afligido con los trastornos con una cantidad

10 efectiva del compuesto de Forma IV, o Forma V. Así, los términos "tratamiento" y "tratar" están propuestos para referirse a todos los procesos en donde puede haber una disminución, interrupción, arresto, control o detención del progreso de los trastornos descritos en este documento, y se

15 presente incluir tratamiento profiláctico de tales trastornos, pero no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas del trastorno.

Como se usa en este documento, el término "cantidad efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere

20 a una cantidad que es efectiva en el tratamiento de trastornos descritos en este documento.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos o en la forma de una composición farmacéutica, esto es, combinada con portadores o excipientes

25 farmacéuticamente aceptables, la proporción y naturaleza de

a1

dicho tratamiento se determina por la solubilidad y propiedades químicas del compuesto seleccionado, la ruta escogida de administración, y práctica farmacéutica estándar

Así, la presente invención proporciona
5 composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Forma IV, o Forma V, y un diluyente farmacéuticamente aceptable

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados por una variedad de rutas. En tratamiento
10 efectivo de un paciente afligido con trastornos descritos en este documento, puede ser administrado un compuesto de Forma IV o Forma V en cualquier forma o manera, eso hace al compuesto biodisponible en una cantidad efectiva, que incluye rutas orales y parenterales. Por ejemplo, los compuestos de
15 Forma IV o Forma V pueden ser administrados oralmente, por inhalación, o por rutas subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, rectal, ocular, tópica, sublingual, bucal u otras. La administración oral es generalmente preferida para el tratamiento de los trastornos
20 neurológicos y psiquiátricos descritos en este documento

Un experto en la técnica de preparación de formulaciones puede fácilmente seleccionar la forma o manera apropiada de administración dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el
25 trastorno o condición a ser tratada, la etapa del trastorno o

a2

condición, y otras circunstancias relevantes (Remington's
Pharmaceutical Sciences, 18th Edición, Mack Publishing Co
(1990))

Las composiciones farmacéuticas se prepararon en
5 una manera bien conocida en la técnica farmacéutica El
portador o excipiente puede ser un material sólido, semi-
sólido o líquido que puede servir como un vehículo o medio
para el ingrediente activo Son bien conocidos en la técnica
portadores o excipientes adecuados La composición
10 farmacéutica puede ser adaptada para uso oral, por
inhalación, parenteral o tópica y puede ser aplicada al
paciente en la forma de tabletas, cápsulas, aerosoles,
inhalantes, supositorios, soluciones, suspensiones o
similares

15 Los compuestos de la presente invención pueden ser
administrados oralmente, por ejemplo con un diluyente inerte
o cápsula o comprimido en tabletas Para el propósito de
administración terapéutica oral, los compuestos pueden ser
incorporados con excipientes y usados en la forma de
20 tabletas, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones,
jarabes, obleas, gomas de mascar y similares Estas
preparaciones deben contener al menos 4% del compuesto de la
presente invención, el ingrediente activo, pero puede variar
dependiendo de la forma y puede convenientemente ser entre 4%
25 hasta aproximadamente 70% del peso de la unidad La cantidad

del presente compuesto en composiciones es tal que se puede obtener una dosis adecuada Pueden ser determinadas composiciones y preparaciones preferidas de conformidad con la presente invención por una persona experta en la técnica

5 Las tabletas, píldoras, trociscos y similares pueden también contener uno o más de los siguientes adyuvantes aglutinantes tales como povidona, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, maltodextrina, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina
10 excipientes tales como fosfato de dicalcio, almidón, manitol o lactosa agentes desintegrantes tal como ácido algínico, Primogel®, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz y similares lubricantes tales como talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o Sterotex® deslizantes tales como
15 dióxido de silicio coloidal, y agentes endulzantes, tales como sacarosa, aspartame o sacarina, o un agente saborizante, tal como menta, salicilato de metilo o saborizante a naranja, pueden ser agregados Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de
20 materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como polietilen glicol o un aceite graso Otras formas de unidad de dosificación pueden contener otros varios materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos Así, las tabletas o píldoras pueden
25 ser revestidas con azúcar, laca u otros agentes de

recubrimiento Un jarabe puede contener, además de los compuestos presente, sacarosa como un agente endulzante y ciertos preservativos, tintes y colorante y saborizantes Materiales usados en la preparación de estas composiciones
5 varias deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas

Para mejorar la solubilidad de los compuestos de la presente invención, formulaciones preferidas para administración oral son aquellas en las cuales la solubilidad
10 de los compuestos se mejora por combinación del compuesto micronizado con excipientes adecuados para mejorar la formación del par iónico en combinación con la fuente de donación del protón Así, una formulación preferida comprende un tensoactivo aniónico y un ácido adecuado Tensoactivos
15 aniónicos preferidos incluyen, pero no se limitan a, lauril sulfato de sodio y dioctilsulfosuccinato de sodio Ácido preferidos incluyen ácido cítrico (anhidro o monohidrato), ácido succínico y similares

Para propósitos de administración terapéutica
20 parenteral, los compuestos de la presente invención pueden ser incorporados en una solución o suspensión Estas preparaciones típicamente contienen al menos 0.001% de un compuesto de la invención, pero pueden ser variadas para estar entre 0.01 y aproximadamente 90% del peso de la misma
25 La cantidad del compuesto de Forma IV o Forma V presente en



tales composiciones es tal que se puede obtener una dosificación Las soluciones o suspensiones pueden también incluir uno o más de los siguientes adyuvantes diluyente estériles, tales como agua para inyecciones, solución salina, aceite fijos, propilen glicoles, glicerina, propilen glicol u otros solventes sintéticos agentes antibacterianos, tales como alcohol bencílico o metil parabeno, antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, agentes quelantes, tales como ácido etilen diamintetraacético amortiguadores, tales como acetatos, citratos o fosfatos y reactivos para el ajuste de tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextrosa La preparación parenteral puede ser incluida en ampolletas, jeringas desechables o viales de dosis múltiple hechos de vidrio o plástico Composiciones y preparaciones preferidas pueden ser determinadas por un experto en la técnica

Los compuestos de la presente invención también pueden ser administrados tópicamente, y cuando se hace así, el portador puede adecuadamente comprender una solución, ungüento, o base de gel La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de lo siguientes petróleo, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsificadores y estabilizadores Formulaciones tópicas pueden contener una concentración de un compuesto de Forma IV o Forma V de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10% p/v (peso por

ab

unidad de volumen)

El siguiente ejemplo de formulación es ilustrativo y no pretende limitar el alcance de la presente invención

5

Formulación 1

Forma IV, cápsulas de gelatina dura

10

15

20

Ingrediente		Cantidad (mg/cápsula)		
Forma IV		1 00	10 00	100 00
10	Manitol	295 13	286 71	202 65
	Celulosa Microcristalina (dentro)	52 08	50 60	35 76
	Celulosa Microcristalina (fuera)	19 35	19 35	19 35
15	Laurilsulfato de Sodio (dentro)	0 09	0 49	4 95
	Laurilsulfato de Sodio (fuera)	0 00	0 49	4 95
	Hidroxipropilcelulosa	12 91	12 91	12 91
	Ácido Cítrico	32 25	32 25	32 25
	Dióxido de Silicio Coloidal	4 30	4 30	4 30
	Croscarmelosa de Sodio	8 60	8 60	8 60
20	Ácido esteárico	4 30	4 30	4 30

Típicamente, la sustancia del fármaco está en una forma micronizada y se combina con rellenos, amortiguadores, tensoactivos y desintegrantes La formulación es granulada en húmedo con la solución aglutinante en una mezcladora de alto corte o alternativamente, en un granulador

97

de lecho fluidizo La sustancia del fármaco es mezclada con los excipientes de la fase de gránulo interno (manitol, celulosa microcristalina, ácido cítrico, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilcelulosa) y después es granulada con
5 solución aglutinante, típicamente que comprende hidroxipropilcelulosa y laurilsulfato de sodio

De forma alternativa, puede ser aplicado un proceso de compresión o compactación directa Después de secado apropiado en un secador de lecho fluidizo o un horno de
10 bandeja, los gránulos son típicamente tamizados a través de un tamiz apropiado (por ejemplo, 1016 μm) y combinados con el lubricante (ácido esteárico), deslizante (dióxido de silicio coloidal), rellenedor (celulosa microcristalina) y tensoactivo (laurilsulfato de sodio) en una mezcladora La
15 mezcla es combinada por aproximadamente 5 minutos

La mezcla final puede ser llenada en gelatina dura de tamaño 0, HPMC, almidón u otras cápsulas adecuadas o formadas en tabletas

En una modalidad, la presente invención proporciona
20 métodos para tratar trastornos seleccionados del grupo que consiste de ansiedad (que incluye trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por pánico, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de fobia social o ansiedad social), depresión que incluye trastorno depresivo mayor), psicosis,
25 esquizofrenia y otros trastornos sicóticos, tales como

trastorno bipolar, trastornos neurodegenerativos (que incluyen demencia senil del tipo Alzheimer, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada a SIDA, y síndrome de Down), trastornos epilépticos (que incluyen epilepsia generalizada y
5 parcial), enfermedades desmielinizantes (que incluyen esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica), trastornos neuropatológicos (que incluyen neuropatía periférica, neuropatía inducida por quimioterapia y diabética, y post-herpética y otras neuralgias), enfermedades
10 de vías respiratorias obstructivas crónicas y agudas (que incluyen síndrome de angustia respiratoria en adulto bronconeumonía, broncoespasmos, bronquitis crónica, manejo de la tos y asma), enfermedades inflamatorias (que incluyen enfermedad del intestino inflamatorio, psoriasis, fibrositis,
15 osteoartritis y artritis reumatoide), trastornos del sistema músculo esquelético (tal como osteoporosis), alergias (que incluyen eczema y rinitis), trastornos de hipersensibilidad (tales como hiedra venenosa), enfermedades oftálmicas (tales como conjuntivitis, conjuntivitis vernal y similares),
20 enfermedades cutáneas (que incluyen dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria u otras formas de dermatitis eczematoide), trastornos por adicción (que incluyen alcoholismo), trastornos somáticos relacionados con estrés, distrofia simpatética reflexiva (tal como síndrome
25 hombro/mano), trastorno distímico, reacciones inmunológicas

94

adversas (tales como rechazo de tejido transplantados),
trastornos relacionados a mejoramiento o supresión inmune
(tales como lupus eritematoso sistémico), trastornos
gastrointestinales, enfermedades asociadas con el control
5 neuronal de vísceras (tales como colitis ulcerativa,
enfermedad de Crohn, dispepsia funcional y síndrome del
intestino irritable) trastornos de función de la vejiga
(tales como hiper-reflexia pretusor de la vejiga e
incontinencia, que incluye incontinencia urgente),
10 ateroescclerosis, fibrosis y enfermedades de colágeno (tales
como escleroderma y fascioliasis eosinofílica), síntomas
irritantes de hipertrofia prostática benigna, trastornos
asociados con presión sanguínea (tales como hipertensión),
trastornos del flujo sanguíneo causado por vasodilatación o
15 enfermedades vasoespásticas (tales como angina, migraña y
enfermedad de Reynaud), bochornos (bochornos calientes)
emesis (que incluye náuseas inducidas por quimioterapia y
emesis aguda o tardía), y dolor o nocicepción (que incluye
aquel atribuible a o asociado con cualquiera de las
20 condiciones antes mencionadas), que comprende administrar a
un paciente en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de
un compuesto de Forma IV o Forma V Eso es, la presente
invención proporciona métodos para tratar trastornos
asociados con un exceso de taquiquininas, que comprende
25 administrar a un paciente en necesidad del mismo, una

100

cantidad efectiva de un compuesto de Forma IV o Forma V

La presente invención contempla varios trastornos descritos para ser tratados en este documento y otros que pueden ser tratados por tales antagonistas, como se apreciará
5 por aquellos expertos en la técnica

Los trastornos asociados con un exceso de taquiquininas son tratados administrando una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de Forma IV o Forma V Una cantidad efectiva puede ser fácilmente
10 determinada por el especialista que diagnostica, como un experto en la técnica, por el uso de técnicas convencionales y observando resultados obtenidos bajo circunstancias análogas En la determinación de una cantidad efectiva, la dosis de un compuesto de Forma IV o Forma V, un número de
15 factores son considerados por especialistas que diagnostican, que incluyen pero no se limitan a las especies de mamífero, su tamaño, edad y salud general trastornos específicos involucrados grado de complicación o la severidad del trastorno respuesta individual del paciente, forma de
20 administración características de biodisponibilidad de la preparación administrada regímenes de dosis seleccionados, uso de otra medicación concomitante y otras circunstancias relevantes

Una cantidad efectiva de un compuesto de la
25 presente invención se espera variar de aproximadamente 0 001

miligramo por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) hasta aproximadamente 100 mg/kg/día Pueden ser fácilmente determinadas cantidades preferidas por un experto en la técnica

5 De los trastornos asociados con un exceso de taquiquinina que son tratados de conformidad con la presente invención, el tratamiento de depresión, ansiedad, enfermedad del intestino inflamatorio, síndrome del intestino irritable (que incluye constipación predominante, diarrea predominante
10 y síndrome del intestino irritable combinado), emesis (náuseas inducidas por quimioterapia y emesis aguda o tardía) son particularmente preferidos

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno depresivo
15 mayor, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto, el cual es {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona (Forma IV)

20 En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno de ansiedad generalizada, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto, el cual es {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-
25 1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona

102

(Forma IV)

En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno por pánico, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto, el cual es {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona

(Forma IV)

En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno obsesivo compulsivo, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto, el cual es {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona

(Forma IV)

En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno por fobia social o ansiedad social, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto, el cual es {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona (Forma IV)

En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar el síndrome del intestino irritable, que comprende administrar a un paciente en

necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto, el cual es {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona (Forma IV)

5 En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno depresivo mayor, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto, el cual es {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-
10 [1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona (Forma V)

 En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno de ansiedad generalizada, que comprende administrar a un paciente en
15 necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto, el cual es {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona (Forma V)

 En otra modalidad preferida, la presente invención
20 proporciona un método para tratar un trastorno por pánico, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto, el cual es {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-
[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona
25 (Forma V)

104

En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno obsesivo compulsivo, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto, el cual es {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona (Forma V)

En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno por fobia social o ansiedad social, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto, el cual es {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona (Forma V)

En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para tratar el síndrome del intestino irritable, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto, el cual es {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona (Forma V)

Trastornos del sistema nervioso central, que incluyen trastornos depresivos y de ansiedad, se han caracterizado en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric

105

Association, Washington, D C) El DSM-IV™ proporciona descripciones claras de categorías de diagnóstico El experto en la técnica reconocerá que hay nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación para estos trastornos, y que estos sistemas pueden ser desarrollados con progresos científicos médicos Por ejemplo, la ICHPPC-2 (International Classification of Health Problems in Primary Care) (3rd edición, 1983, Oxford University Press, Oxford), proporciona un sistema de clasificación alternativo Así, los términos "depresión", "trastorno depresivo", "ansiedad", y "trastornos por ansiedad" están propuestos para incluir trastornos similares a aquellos que se describe en otras fuentes de diagnóstico

De conformidad con la cuarta edición de la DSM-IV™, los trastornos depresivos mayores están caracterizados por uno o más episodios depresivos mayores, los cuales consisten de un periodo de al menos dos semanas de depresión o pérdida de alegría, además de otros síntomas Así, el experto en la técnica reconocerá que la presente invención es útil para el tratamiento de ya sea un episodio solo o episodios recurrentes de trastornos depresivos mayores

El experto en la técnica apreciará que otros trastornos depresivos pueden también ser tratados administrando una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención Tales otros trastornos depresivos

incluyen trastorno distímico y trastornos depresivos no especificados de otra forma (por ejemplo, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo menor, trastorno depresivo breve recurrente o trastorno depresivo post-psicótico de esquizofrenia) Además, el tratamiento de depresión por los compuestos de la presente invención, puede también incluir el tratamiento de trastornos de humor debido a una condición médica general y a trastornos de humor inducidos por sustancias

10 La DSM-IV™ también proporciona una herramienta de diagnóstico para ansiedad y trastornos relacionados Estos trastornos incluyen trastorno por pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno por pánico, fobia específica, fobia social o trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de angustia pos-traumática, trastorno de angustia aguda, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a una condición médica general, trastorno de ansiedad inducido por sustancia y trastorno de ansiedad no especificado de otro modo Como se usa en este documento, el término "ansiedad" incluye tratamiento de aquellos trastornos de ansiedad y trastornos relacionados descritos en la DSM-IV

10X

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones

5

1 Una Forma IV cristalina de {2-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, caracterizada por un espectro de resonancia magnética nuclear ^{13}C de estado sólido, que comprende picos en los siguientes cambios químicos 52.3 ± 0.2 y 195.4 ± 0.2 ppm

2 La Forma IV cristalina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada por un espectro de resonancia magnética nuclear ^{13}C de estado sólido, que además comprende 15 picos en los siguientes cambios químicos 123.5 ± 0.2 , 127.2 ± 0.2 , 131.4 ± 0.2 , 133.5 ± 0.2 , 136.9 ± 0.2 , 146.7 ± 0.2 , 149.3 ± 0.2 , y 151.4 ± 0.2 ppm

3 La Forma IV cristalina de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada por un espectro de resonancia magnética nuclear ^{13}C de estado sólido, que además comprende 20 picos en los siguientes cambios químicos 129.6 ± 0.2 y 135.4 ± 0.2 ppm

4 La Forma IV cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por 25 un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende al

108

menos un pico, en el cual el pico está en $12\ 1 \pm 0\ 1^\circ$ en 2θ

5 La Forma IV cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende al menos dos picos, en donde un pico es $12\ 1 \pm 0\ 1^\circ$, y el segundo pico se selecciona del grupo que consiste de $8\ 3 \pm 0\ 1^\circ$, $14\ 3 \pm 0\ 1^\circ$, $16\ 6 \pm 0\ 1^\circ$, $16\ 9 \pm 0\ 1^\circ$, y $18\ 5 \pm 0\ 1^\circ$ en 2θ

6 La Forma IV cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende al menos, los siguientes picos $8\ 3 \pm 0\ 1^\circ$, $12\ 1 \pm 0\ 1^\circ$, $16\ 6 \pm 0\ 1^\circ$, $16\ 9 \pm 0\ 1^\circ$, y $18\ 5 \pm 0\ 1^\circ$ en 2θ

7 La Forma IV cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende al menos, los siguientes picos $7\ 7 \pm 0\ 1^\circ$, $8\ 3 \pm 0\ 1^\circ$, $12\ 1 \pm 0\ 1^\circ$, $12\ 7 \pm 0\ 1^\circ$, $13\ 5 \pm 0\ 1^\circ$, $14\ 3 \pm 0\ 1^\circ$, $14\ 9 \pm 0\ 1^\circ$, $16\ 6 \pm 0\ 1^\circ$, $16\ 9 \pm 0\ 1^\circ$, $18\ 5 \pm 0\ 1^\circ$, $21\ 9 \pm 0\ 1^\circ$, y $24\ 9 \pm 0\ 1^\circ$ en 2θ

8 Una Forma V cristalina de (2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-clorofenil)-metanona, caracterizada por un espectro de resonancia magnética nuclear ^{13}C de estado sólido, que comprende picos en los siguientes cambios

109

químicos 54.3 ± 0.2 y 196.6 ± 0.2 ppm

9 La Forma V cristalina de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada por un espectro de resonancia magnética nuclear ^{13}C de estado sólido, que comprende picos en
5 los siguientes cambios químicos 123.7 ± 0.2 , 127.4 ± 0.2 , 132.0 ± 0.2 , 134.3 ± 0.2 , 137.1 ± 0.2 , 145.8 ± 0.2 , y 151.0 ± 0.2 ppm

10 La Forma V cristalina de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada por un espectro de resonancia magnética nuclear ^{13}C de estado sólido, que comprende picos en
los siguientes cambios químicos 130.1 ± 0.2 y 149.1 ± 0.2 ppm

11 La Forma V cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizada por
15 un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende al menos un pico en el cual, el pico está en $12.5 \pm 0.1^\circ$ en 2θ

12 La Forma V cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende al
20 menos dos picos, en donde un pico es $12.5 \pm 0.1^\circ$, y el segundo pico se selecciona del grupo que consiste de $15.8 \pm 0.1^\circ$, $16.5 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, $19.7 \pm 0.1^\circ$, $21.5 \pm 0.1^\circ$, $25.3 \pm 0.1^\circ$, $27.7 \pm 0.1^\circ$ y $28.6 \pm 0.1^\circ$ en 2θ

13 La Forma V cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizada por
25

110

un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende al menos, los siguientes picos $12.5 \pm 0.1^\circ$, $25.3 \pm 0.1^\circ$, $27.7 \pm 0.1^\circ$, y $28.6 \pm 0.1^\circ$ en 2θ

14 La Forma V cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende al menos, los siguientes picos $12.5 \pm 0.1^\circ$, $15.8 \pm 0.1^\circ$, $16.5 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, y $19.7 \pm 0.1^\circ$ en 2θ

15 La Forma V cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende al menos, los siguientes picos $7.9 \pm 0.1^\circ$, $12.5 \pm 0.1^\circ$, $13.1 \pm 0.1^\circ$, $14.0 \pm 0.1^\circ$, $15.8 \pm 0.1^\circ$, $16.5 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, $19.7 \pm 0.1^\circ$, y $25.6 \pm 0.1^\circ$ en 2θ

15 16 La Forma V cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende al menos, los siguientes picos $7.9 \pm 0.1^\circ$, $11.2 \pm 0.1^\circ$, $12.5 \pm 0.1^\circ$, $13.1 \pm 0.1^\circ$, $14.0 \pm 0.1^\circ$, $15.8 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, $19.7 \pm 0.1^\circ$, $20.9 \pm 0.1^\circ$, $21.5 \pm 0.1^\circ$, y $25.6 \pm 0.1^\circ$ en 2θ

17 Un compuesto, caracterizado porque es (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxil-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona o una sal del mismo

18 El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque es fosfato de (2-

M1

clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona

19 Un proceso para preparar un compuesto, que es (2-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-clorofenil)-metanona, caracterizado porque comprende hacer reaccionar (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona o una sal de fosfato del mismo, con 1-azidometil-3,5,-bistrifluorometilbenceno en la presencia de una base adecuada y un solvente

20 El proceso de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque la base es carbonato de potasio

21 El proceso de conformidad con la reivindicación 19 ó 20, caracterizado porque el solvente se selecciona del grupo que consiste de dimetilsulfóxido, isopropanol, etanol, tetrahidrofurano y tolueno

22 El proceso de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el solvente es dimetilsulfóxido o isopropanol

23 Un proceso para preparar una Forma IV cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque comprende la cristalización de (2-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-clorofenil)-metanona a partir de un solvente

119

24 El proceso de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque el solvente se selecciona del grupo que consiste de isopropanol, acetona, acetonitrilo, propanol, butanol, acetato de etilo, éter butílico terciario metílico y
5 diclorometano

25 El proceso de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el solvente es propanol

26 Un proceso para preparar una Forma IV cristalina de conformidad con cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque comprende cristalización de {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona por transformación de fase mediada por
solución

15 27 Un proceso para preparar una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16, caracterizado porque comprende cristalización de {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona a partir de una
20 mezcla de un solvente y un anti-solvente

28 El proceso de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque el solvente es un alcohol inferior

29 El proceso de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque el solvente es metanol o etanol

25 30 El proceso de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 27 a 29, caracterizado porque el anti-solvente es agua

31 Un método para tratar una condición asociada con un exceso de taquiquininas, caracterizado porque
5 comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad efectiva del compuesto cristalino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16

32 El método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque la condición asociada con un exceso
10 de taquiquininas se selecciona del grupo que consiste de trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad social, síndrome del intestino irritable, y emesis

33 El método de conformidad con la reivindicación
15 32, caracterizado porque la condición es trastorno depresivo mayor

34 El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque la condición es trastorno de ansiedad generalizado o trastorno de ansiedad social

20 35 El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque la condición es síndrome del intestino irritable

36 El compuesto cristalino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para uso en terapia

25 37 Uso del compuesto cristalino de conformidad con

1128

cualquiera de las reivindicaciones 1-16 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado con un exceso de taquiquininas

38 Una composición farmacéutica, caracterizada
5 porque comprende un compuesto cristalino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en combinación con uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables

39 La composición de conformidad con la
10 reivindicación 38, caracterizada porque comprende un tensoactivo aniónico

40 La composición de conformidad con la
reivindicación 39, caracterizada porque el tensoactivo aniónico es laurilsulfato de sodio

15 41 La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, caracterizada porque comprende un ácido

42 La composición de conformidad con la
reivindicación 41, caracterizada porque el ácido es ácido
20 cítrico

43 La composición de conformidad con la
reivindicación 38, caracterizada porque comprende manitol

44 La composición de conformidad con la
reivindicación 38, caracterizada porque comprende celulosa
25 microcristalina

115

45 La composición de conformidad con la
reivindicación 38, caracterizada porque comprende
hidroxipropilcelulosa

46 La composición de conformidad con la
5 reivindicación 38, caracterizada porque comprende dióxido de
silicio coloidal

47 La composición de conformidad con la
reivindicación 38, caracterizada porque comprende
croscarmelosa de sodio

10 48 La composición de conformidad con la
reivindicación 38, caracterizada porque comprende ácido
esteárico

49 La composición de conformidad con cualquiera de
las reivindicaciones 39 a 48, caracterizada porque comprende
15 la Forma IV cristalina de {2-[1-(3,5-
bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-
il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona

20

25

116

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas de {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, composiciones de las mismas, intermediarios de las mismas, métodos de uso de las mismas, procesos para elaborar las mismas, y procesos para elaborar intermediarios de las mismas

10

15

20

25

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X-16289	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below	
International application No. PCT/US2004/030914	International filing date (day/month/year) 12/10/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24/10/2003
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/030914

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/04 C07D213/46 A61K31/44 A61P25/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P X	✓ WO 03/091226 A1 (ELI LILLY AND COMPANY AMEGADZIE ALBERT KUDZOVI GARDINIER KEVIN M) 6 November 2003 (2003-11-06) example 132	1-49
A	✓ US 6 432 952 B1 (CROCKER LOUIS ET AL) 13 August 2002 (2002-08-13) the whole document	1-49

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

B document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 February 2005

Date of mailing of the international search report

10/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-3040, Tx: 31 851 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Lauro P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/030914

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03091226	A1	06-11-2003	CA 2483159 A1
			06-11-2003
			CA 2484188 A1
			06-11-2003
			EP 1501808 A1
			02-02-2005
			EP 1501809 A1
			02-02-2005
			HR 20041008 A2
			31-12-2004
			WO 03091227 A1
			06-11-2003
US 6432952	B1	13-08-2002	AU 1343901 A
			14-05-2001
			CA 2388202 A1
			10-05-2001
			EP 1228068 A1
			07-08-2002
			JP 2003513095 T
			08-04-2003
			WO 0132656 A1
			10-05-2001

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

To

see form PCT/ISA220

X16289

Date of mailing
(day/month/year) 24 July 2003 see form PCT/ISA210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/US2004/030914	International filing date (day/month/year) 12 10 2004	Priority date (day/month/year) 24 10 2003	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D401/04 C07D213/48 A61K31/44 A61P25/00			
Applicant ELI LILLY AND COMPANY			

1 This opinion contains indications relating to the following items

☒ Box No. I Basis of the opinion

☐ Box No. II Priority

☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability

☐ Box No. IV Lack of unity of invention

☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement

☐ Box No. VI Certain documents cited

☐ Box No. VII Certain defects in the international application

☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA220

3 For further details, see notes to Form PCT/ISA220

Name and mailing address of the ISA.	Authorized Officer
 European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2399 0 Tx. 523858 epmu d Fax. +49 89 2399 4485	Lauro P Telephone No. +49 89 2399-8288 

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2004/030914

121

Box No. I Basis of the opinion

- 1 With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- 2 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of
 - a. type of material
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
- 3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments

122

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1-49
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-49
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-30,36-49
	No	Claims	31-35

2 Citations and explanations

see separate sheet

123

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

- 1 Reference is made to the following documents
D1 WO-A-03 091226
D2 US A 6 432 952
- 2 The document D1 which was published on 06 11 2003 and therefore after the priority date of the present application is not taken into consideration for the purpose of the present opinion
- 3 The present application is directed to two different crystalline forms of a triazole derivative the method for their production (in which the Intermediate is claimed per se) and their use as pharmaceutical agents for the treatment of conditions associated with an excess of tachykinins
- 4 Polymorphic forms of triazole derivatives are disclosed in D2 however due to the number of structural differences compared to the compounds of the current application novelty and inventive step re D1 is acknowledged
- 5 Claims 31 to 34 are directed to a method for treatment of the human or animal body by therapy
- 6 Further observation

Claim 19 should refer back to the product as claimed per se in the previous claims otherwise a non unity problem arises (namely the presence of two inventions 1) the provision of crystalline form IV and V 2) the provision of a process for the preparation of the triazole derivative

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

129

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE**

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud		()	()
Descripción de la invención.		()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.		()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud		()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.		()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	()
Representación gráfica del Esquema Trazado.		()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable

Fecha

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá
 2020

Doctor(a)
 OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
 Apoderado(a) y/o Representante de
 ELI LILLY AND COMPANY

REFERENCIA	Radicación No	06 38099
	Solicitud internacional	US2004/030914
	Fecha inicio fase nacional	24/05/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No	8441

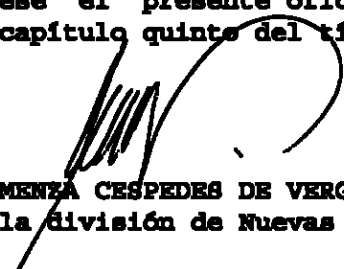
Como resultado del examen de forma realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio se le comunica que

1 La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k) Decisión 486

2 Debe aclarar el nombre del autor TIMPE Carsten por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486 se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001.


 ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
 Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 Mayo 2006 jramos