Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-129572

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACION DE INHIBIDORES DE PRX7

SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC

DIRECCIÓN EASTERN POINT ROAD GROTON CONNECTICUT 06340 E.U.A

A61K 31/53, C12D 253/06, A61P 19/02, 29/00

APODERADO CARLOS R OLARTE

BOGOTÁ 27 de diciembre de 2006

P2006/000271

OLARTERAISBECK

06/271

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-129572 -00000-0000
Fec 2006-12-27 16:52:16 Dep 2020 NUEVACREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Cla 579 FASENACIONALE
Act 411 PRESENTACION Folios 205

PETITORIO FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE

(1) [X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[ ] Capitulo I [X] Capitulo II

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre PFIZER PRODUCTS INC
Dirección Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E U A
Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución Delaware, Estados Unidos de América
Teléfono _____ **Fax** _____
E-mail _____

IDENTIFICACIÓN
C C [ ] NIT [ ]
C E [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE APODERADO

Nombre CARLOS R OLARTE
Dirección World Trade Center Torre A, Calle 100 No 8A 37 Piso 10
Teléfono 601 7700 **Fax** 601 7799
E-mail office@olarteraisbeck com

IDENTIFICACIÓN
C C [X] NIT [ ]
C E [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74 295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre JASON ALBERT LEONARD; ZHENG JANE LI; ZHENGONG BRYAN LI; FRANK JOHN URBAN
Dirección Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E U A
Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No PCT/IB2005/002102 Fecha Junio 17, 2005

Publicación Internacional No WO 2006/003513 Fecha Enero 12, 2006

(6) **Título (54)** **PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACION DE INHIBIDORES DE PRX7.**

Clasificación Internacional (51) C12D 253/06, A61K 31/53, A61P 19/02, 29/00

Prioridad
SI [X] NO [ ]

(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
US	Junio 29, 2004	60/583 813
US	Abril 8, 2005	60/669 756

(9) **Comprobante de pago No** 06 –97 318 **Fecha** Diciembre 19, 2006

(10) **ANEX S**

- [x] 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
- [x] Poderes si fuere el caso Adjunto copia simple ver expediente No 06-051 744
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- [x] Traduccion 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
- [x] Otros Busqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA**

(12) Solicito la concesion de la patente

NOMBRE CARLOS R. OLARTE FIRMA

C C 79 782 747 Btá T P 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radi 06-129572 -00000-0000
de: 2006-12-27 15:52:16 Dep 2020 NUECREACIONES
Fra. 11 PATENTEIYN
Sre 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 205

SUPER NTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001 6087-

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 97, 18
FECHA : D C EMBRE 9 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOS TANTE	IPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CLAR'E RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00 10 6	4177869'	18/1 /2006	4,286,000 00

***** C O N E P T O *****

CANT	REN'ISTICO	CONCEP'O	TO'AL CONCEPTO
1	50003-0 -0 SOL CITUDES	1 TRANI'ES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		'OTAL : $	463,000 00

CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE _____

REC BO DE CAJA APL CADO AL EXPED EN'E No _____

TRADUCCION OFICIAL No 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005 de un documento escrito en Inglés al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS INC** a **Carlos R Olarte y/o J Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** documento este que viene en español se explica por sí solo y fue firmado por Grover F Fuller Jr el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York Estados Unidos de América

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F Fuller Jr** así como la existencia legal de la compañía Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z Killian Notario Público de Nueva York cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008 segun consta en su correspondiente sello notarial

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005

(Fdo) Susan Z Killian

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL
RESOLUCION No 0138
MINISTERIO DE JUSTICIA

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No 467518

El suscrito Norman Goodman Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York tribunal éste provisto de sello por ley por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z Killian cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo desempeñaba en el momento de tomar el mismo las funciones de Notario Público en y para el Estado de Nueva York estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina y creo en conciencia que la misma es auténtica

EN FE DE LO CUAL firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial el día 22 de noviembre de 2005

(Fdo) Norman Goodman Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York

TRADUCTION ESPAGNOL OFFICIEL
ACCUSATION DE FAUX

APOSTILLA

(Convencion de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1 País Estados Unidos de América

El presente documento público

2 Fue firmado por Norman Goodman

3 Que actuó en su calidad de Escribano del Condado

4 Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó

5 En Nueva York Nueva York

6 El 22 de noviembre de 2005

7 Por parte del Secretario de Estado (Encargado) del Estado de Nueva York

8 Bajo el Numero **NYC-10404952A**

9 Aparece Sello del Estado de Nueva York

10 Firmado por James Bizzarri Secretario de Estado Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por

Sergio Andrés Rueda Iglesias
c c 80 424 773 de Bogotá

7

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1 Country **United States of America**

This public document

2 has been signed by **Norman Goodman**

3 acting in the capacity of **County Clerk**

4 bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5 At New York New York 6 the 22nd day of November 2005

7 by Special Deputy Secretary of State State of New York

8 No NYC 10404952A

9 Seal/Stamp 10 Signature

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

041356BLRSL (REV· 2/8/96)

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA

Carlos R. Olarte
J Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Zaava Ra zi
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Camilo Alvarez
Felipe Mendoza
Camilo Rodríguez
Santiago Pardo

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela M lo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito

PFIZER PRODUCTS INC

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road Groton State of Connecticut 06340 United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain defend and enforce any and all of the company s **Patents for Inventions Utility Models Layout Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer s Certificates, Copyrights Registration of Domain Names, Health Registrations or any other intellectual property right** 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, recourses, 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 revoke such substitutions

por medio del presente otorga a **Carlos R Olarte y/o J Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial amplio y suficiente para presentar tramitar obtener defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención Modelos de Utilidad Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados Diseños Industriales Marcas Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen Protección de Secretos Empresariales, Certificados d Obtentor Derechos de Autor Registro de Nombres de Dominio Registros Sanitarios o cualquier otro bien de propiedad intelectual** 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 recursos respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades solicitar testimonios recibir documentos y valores, desistir 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

PFIZER PRODUCTS INC

Signature/Firma

By _____
Grover F Fuller Jr
Vice President, Attorney In Fact

Date/Fecha 17 November 2005

City Country/Ciudad País New York, NY USA

St te of N w Yo k
Co ty of New Yo k, } ss

COUNTY CLERK NEW YORK NY

467518

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, C unty Clerk nd Cl k of th Supreme Court of tl St t of N w Y k in nd f tl C ty f N w Y k, g C urt of R ord h ing by law s l
DO HEREBY CERTIFY pu nt to the Ex cutiv L w of the Stat f New Yo k, th t

Helena Z Killiam

m la l ribed to l n d fid lt, d pos t o ce ificat of acknowledgment or proof w t th tl of kl g tl m NOTARY PUBLIC in nd fo h Stat of N w Yo k d ly ommi l ned worn nd qualified to act uch th t pn nt to law commissio o rtificat of hi Stil l ch acte with hi au og h sign h h fil l y office h l im of aking uch p oof knowledgment o oath, he w d ly tl orix l o tak h m l t l m w ll eq ain d with the handwri ing of s ch NOTARY PUBLIC l compa ed tl sign tu n h uncxed instrum nt with hl tograph ign t d posited in my office, and l b li e tl t ch ign is g n l

IN WITNESS WHERI OF I l ve nto my hand fixed my offici l se l this

MAY 2 2005

FEE PAID $3.00

County Clerk and Clerk of the Supreme Court New York County

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies

1 That

Grover F Fuller Jr

of legal age and domiciled in

Street 150 East 42nd Street
City New York
State New York 10017 5612 USA

signed the foregoing document.

2 That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney In Fact of PFIZER PRODUCTS INC

3 That PFIZER PRODUCTS INC having its principal place of business located in Groton State of Connecticut 06340 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

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 encuentra dentro de los que comprenden su objeto social

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

NOTARY PUBLIC (Signature) _____

SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01K5016521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York,
County of New York,
SWORN to and SUBSCRIBED before me
This 17 day of NOV 2006

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
12 January 2006 (12.01.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/003513 A1

(51) International Patent Classification C07D 253/06, A61K 31/53 A61P 19/02, 29/00

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/002102

(22) International Filing Date: 17 June 2005 (17.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data.
60/583,813 29 June 2004 (29.06.2004) US
60/669,756 8 April 2005 (08.04.2005) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US] Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors, and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): LEONARD, Jason, Albert [US/US] Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road Groton, CT 06340 (US). LI, Zheng, Jane [US/US] Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). LI Zhengong, Bryan [US/US] Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). URBAN, Frank, John [US/US] Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

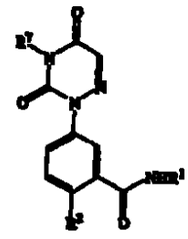
(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al., Pfizer Inc P.O. Box 1027 St. Louis MO (US)

(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, HR, HU ID, IL, IN IS JP KE, KG KM KP KR, KZ, LC LK, LR, LS LT LU LV MA, MD MG MK, MN MW MX MZ, NA, NG NI NO NZ, OM PG PH PL PT RO RU SC SD, SE, SG SK, SL SM SY TJ TM, TN TR, TT TZ, UA, UG US UZ, VC, VN YU ZA, ZM ZW

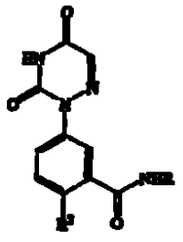
(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW GH,

[Continued on next page]

(54) Title: METHOD FOR PREPARING 5 4-(2 HYDROXY ETHYL)-3,5 DIOXO-4,5-DIHYDRO-3H 1 ,4] TRIAZIN-,-YL BENZAMIDE DERIVATIVES WITH P2X7 INHIBITING ACTIVITY BY REACTION OF THE DERIVATIVE UNSUBSTITUTED IN 4 POSITION OF THE TRIAZINE WITH AN OXIRAN IN THE PRESENCE OF A LEWIS ACID



(I)



(II)

(VIII)

(57) Abstract: The present invention relates to methods of preparing compounds of formula (I), R is $-CH_2-C(R^{10}R)-OH$, wherein R^{10} and R are independently selected from the group consisting of hydrogen, phenyl, and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with one to three halos, hydroxy -CN (C_1-C_6)alkoxy- ((C_1-C_6)alkyl)$_n$-N ,(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-,(C_3-C_6)cycloalkyl-(C=O) 5 or 6-membered heterocycloalkyl-(C=O)-,phenyl-(C=O)-,naphthyl-(C=O)-,5- or 6-membered heteroaryl-(C=O)-,(C_1-C_6)alkyl-(C=O)O-,(C_1-C_6)alkyl-O(C=O)-,(C_3-C_6)cycloalkyl phenyl, naphthyl, 5 or 6-membered heterocycloalkyl and 5 or 6-membered heteroaryl or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R R^1 and R have any of the values as defined in the specification. Wherein said method comprises reacting a compound of formula (II) with compound of formula (VIII) in the presence of at least one Lewis acid The compounds are useful as agents in the treatment of diseases including inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. Also provided are compositions of crystalline 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide comprising less than 2.5% residual organic solvent, and methods for preparing said compositions. Further provided are methods for crystallizing 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide.

WO 2006/003513 A1

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, IS IT I T I U MC, NI PI PT RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF BJ CF CG, CI, CM GA, GN GQ GW MI MR, NE, SN TD, TG).

Published.

— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

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

METHOD FOR PREPARING 5- 4-(2-HYDROXY-ETHYL)-3 5-DIOXO-4 5-DIHYDRO-3H- 1 2 4]-TRIAZIN-2-YL]BENZAMIDE DERIVATIVES WITH P2X7 INHIBITING ACTIVITY BY REACTION OF THE DERIVATIVE UNSUBSTITUTED IN 4-POSITION OF THE TRIAZINE WITH AN OXIRAN IN THE PRESENCE OF A LEWIS ACID

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority from U S Provisional Patent Application No 60/583 813 filed June 29 2004

BACKGROUND OF THE INVENTION

The $P2X_7$ purinergic receptor (previously known as P2Z receptor) which is a ligand gated ion channel is present on a variety of cell types, largely those known to be involved in inflammatory/immune process specifically macrophages mast cells and lymphocytes (T and B) Activation of the $P2X_7$ receptor by extracellular nucleotides in particular adenosine triphosphate, leads to the release of interleukin 1β (IL-1β) and giant cell formation (macrophages/microglial cells) degranulation (mast cells) and proliferation (T cells) apoptosis and L-selectin shedding (lymphocytes) $P2X_7$ receptors are also located on antigen presenting cells (APC) keratinocytes salivary acinar cells (parotid cells) hepatocytes and mesangial cells

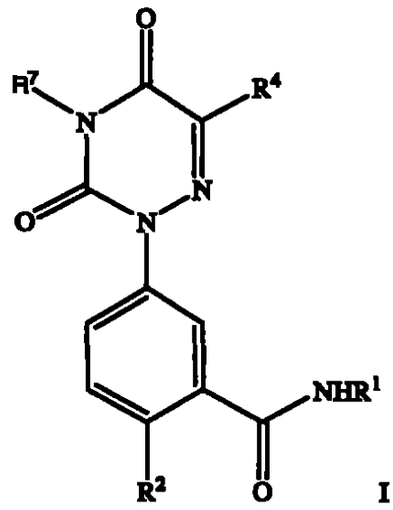
$P2X_7$ antagonists are known in the art, such as those described in International Patent Publications WO 01/46200 WO 01/42194 WO 01/44213 WO99/29660 WO 00/61569 WO 99/29661 WO 99/29686 WO 00/71529 and WO 01/44170 as well as in WO2003/042191

Benzamides, heteroarylamides and reverse amides for uses other than inhibition of the $P2X_7$ receptor are described in various publications such as International Patent Publications WO 97/22600 EP 138 527 WO 00/71509 WO 98/28269 WO 99/17777 and WO 01/58883

Antagonists of the $P2X_7$ receptor are being identified for the treatment of human disease (see e g. Alcaraz et al (2003) *Bioorg Med Chem Lett.* 13(22) 4043-4046 Baxter et al (2003) *Bioorg Med Chem Lett* 13(22) 4047 4050) There is a need for additional compositions, and methods of preparing compounds that can inhibit the $P2X_7$ receptor for use as pharmaceutical agents

SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect, the present invention provides for methods of preparing a compound of formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof

wherein R^1 is (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by (C_3-C_8)cycloalkyl phenyl naphthyl, 5 or 6-membered heterocycloalkyl, or a 5 or 6-membered heteroaryl, wherein each of said (C_1-C_6)alkyl (C_3-C_8)cycloalkyl phenyl naphthyl 5 or 6-membered heterocycloalkyl or 5- or 6 membered heteroaryl are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydroxy halo CN (C_1-C_6)alkyl HO(C_1-C_6)alkyl (C_1-C_6)alkyl NH(C=O)- NH_2(C=O)- (C_1-C_6)alkoxy or (C_3-C_8)cycloalkyl,

R^2 is hydrogen, halo, -CN or (C_1-C_6)alkyl, wherein said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of halo, hydroxy amino -CN (C_1-C_6)alkyl (C_1-C_6)alkoxy $-CF_3$ CF_3O- (C_1-C_6)alkyl NH- $[(C_1-C_6)alkyl]_2$-N (C_1-C_6)alkyl-S (C_1-C_6)alkyl-(S=O)- (C_1-C_6)alkyl (SO_2)- (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)- formyl (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_3-C_6)cycloalkyl

wherein R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo hydroxy -CN HO-(C_1-C_6)alkyl (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with one to three fluoro, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with one to three fluoro, HO_2C-(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)- $R^5R^6N(O_2S)$- (C_1-C_6)alkyl-(O_2S)-NH (C_1-C_6)alkyl-O_2S-[(C_1-C_6)alkyl N] $R^5R^6N(C=O)$- $R^5R^6N(CH_2)_m$- phenyl, naphthyl (C_3-C_8)cycloalkyl, 5- or 6-membered heteroaryl 5 or 6-membered heterocycloalkyl, phenyl-O- naphthyl-O- (C_3-C_8)cycloalkyl-O- 5- or 6-membered heteroaryloxy and 5 or 6-membered heterocycloalkyl-O- and

R^7 is $-CH_2-C(R^{10}R^{11})-OH$, wherein R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of

hydrogen phenyl and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with one to three halos hydroxy -CN (C_1-C_6)alkoxy ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ N (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- (C_3-C_8)cycloalkyl-(C=O)- 5 or 6-membered heterocycloalkyl-(C=O)- phenyl-(C=O)- naphthyl (C=O)- 5 or 6-membered heteroaryl-(C=O)- (C_1-C_6)alkyl (C=O)O- (C_1-C_6)alkyl-O(C=O)- (C_3-C_8)cycloalkyl phenyl naphthyl, 5 or 6-membered heterocycloalkyl and 5 or 6-membered heteroaryl

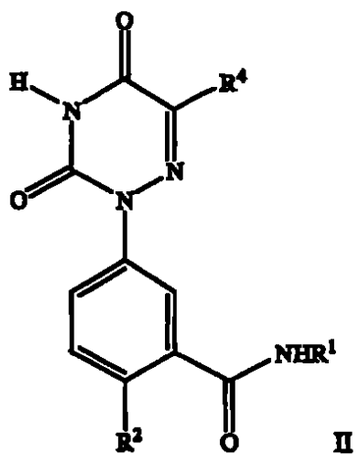
R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of hydrogen (C_1-C_6)alkyl, HO-(C_2-C_6)alkyl and (C_3-C_8)cycloalkyl or R^5 and R^6 may optionally be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5 or 6-membered heterocycloalkyl

n is one or two and

m is one or two

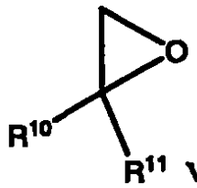
wherein said method comprises reacting a compound of formula II

-4-



II

with a compound of Formula VIII

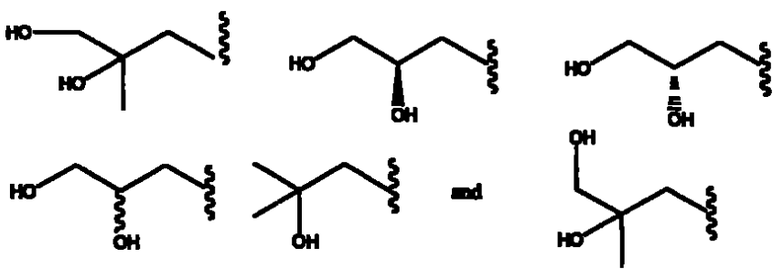


VIII

in the presence of at least one Lewis acid. In certain embodiments the Lewis acid is an inorganic Lewis acid. In other embodiments the Lewis acid is boron trifluoride diethyl etherate. In still other embodiments the Lewis acid is Al_2O_3 $Ti(O\text{-}Pr^i)_4$, $LiClO_4$, or $Zn(OAc)_2$ In yet another embodiment, the Lewis acid is selected from (a) $Eu(OTf)_3$ $Dy(OTf)_3$ $Ho(OTf)_3$ $Er(OTf)_3$ $Lu(OTf)_3$ $Yb(OTf)_3$ $Nd(OTf)_3$ $Gd(OTf)_3$ $Lu(OTf)_3$ $La(OTf)_3$ $Pr(OTf)_3$ $Tm(OTf)_3$ $Sc(OTf)_3$ $Sm(OTf)_3$ AgOTf or $Y(OTf)_3$ (b) $AlCl_3$, AlI_3 AlF_3 $AlBr_3$, $AsCl_3$ AsI_3, AsF_5, $AsBr_3$ BCl_3 BBr_3, BI_3 BF_3, $FeCl_3$ $FeBr_3$ FeI_3, FeF_3 $FeCl_2$, $FeBr_2$, FeI_2 FeF_2, $GaCl_3$ GaI_3 GaF_3 $GaBr_3$ $MgCl_2$, MgI_2, MgF_2, $MgBr_2$, $NbCl_5$ $SbCl_3$ SbI_3, SbF_3 $SbBr_3$ $SbCl_5$ SbI_5 SbF_5 $SbBr_5$ $SnCl_2$, SnI_2, SnF_2, $SnBr_2$, $SnCl_4$, SnI_4, SnF_4, $SnBr_4$ $TiBr_4$, $TiCl_2$, $TiCl_3$, $TiCl_4$, TiF_3 TiF_4, TiI_4, $ZnCl_2$, ZnI_2 ZnF_2, or $ZnBr_2$ (c) BF_3BCl_3 SMe_2, BI_3 SMe_2, BF_3 SMe_2, BBr_3 SMe_2, $BF_3\text{-}OEt_2$, Et_2AlCl, $EtAlCl_2$, $MgCl_2\text{-}OEt_2$, $MgI_2\text{-}OEt_2$ MgF_2 OEt_2 $MgBr_2\text{-}OEt_2$, Et_2AlCl $EtAlCl_2$, or $Zn(OAc)_2$, and (d) $(CH_3CO_2)_2Co$ $CoBr_2$, $CoCl_2$, CoF_2, CoI_2, $Co(NO_3)_2$ cobalt (II) triflate cobalt (II) tosylate, $(CH_3CO_2)_2Cu$, $CuBr_2$, $CuCl_2$, CuF_2, CuI_2, $Cu(NO_3)_2$, copper (II) triflate, copper (II) tosylate, $(CH_3CO_2)_2Ni$ $NiBr_2$, $NiCl_2$, NiF_2, NiI_2, $Ni(NO_3)_2$, nickel (II) triflate or nickel (II) tosylate. In still other embodiments,

the Lewis acid is a silica gel In certain embodiments, the reaction is carried out in N,N-dimethylformamide, N,N-dimethyl acetamide, or N methylpyrrolidinone or mixtures thereof In particular embodiments less than 6 moles of a compound of formula VIII is present per 1 mole of a compound of formula II, less than 5 moles of a compound of formula VIII is present per 1 mole of a compound of formula II, or between 1 to 2 moles of a compound of formula VIII is present per 1 mole of a compound of formula II. In other embodiments, the compound of formula VIII is (R)-( )-glycidyl methyl ether In additional embodiments, the compound of formula II is 2-Chloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl) N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide. In particular embodiments, the compound of formula I is 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3 methoxy propyl)-3 5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1 2,4]triazin 2-yl] benzamide In certain embodiments are provided methods of preparing 2-Chloro-N (1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R-hydroxy-3 methoxy-propyl) 3 5 dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide wherein said method comprises reacting 2-Chloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl)-N (1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide with (R)-( )-glycidyl methyl ether in the presence of a silica gel wherein the reaction is carried out in N,N dimethylformamide, N,N-dimethyl acetamide, or N methylpyrrolidinone or mixtures thereof The method also includes embodiments where R^1 is a (C_1 C_4)alkyl, optionally substituted by (C_3-C_8)cycloalkyl wherein said (C_1-C_4)alkyl or (C_3-C_8)cycloalkyl are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydroxy halo, CN (C_1 C_6)alkyl HO(C_1-C_6)alkyl (C_1-C_6)alkyl NH(C=O)- NH_2(C=O)- (C_1-C_6)alkoxy or (C_3-C_8)cycloalkyl R^2 may be chloro, methyl or ethyl in certain embodiments R^4 is hydrogen and R^7 is -CH_2-C($R^{10}R^{11}$)-OH, wherein R^{10} and R^{11} may be independently selected from the group consisting of hydrogen and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with (C_1-C_6)alkoxy- or -OH, in other embodiments. R^7 may be selected from the group consisting of

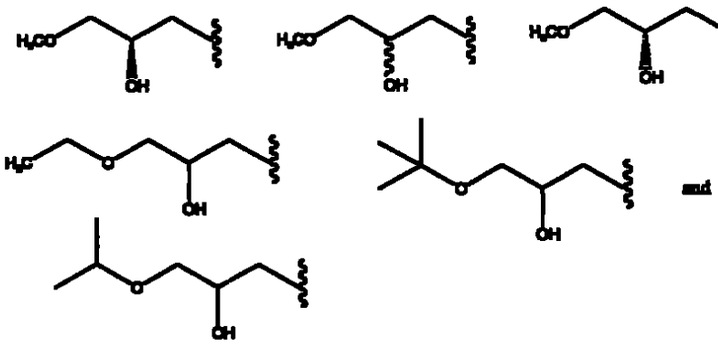
(a)



and

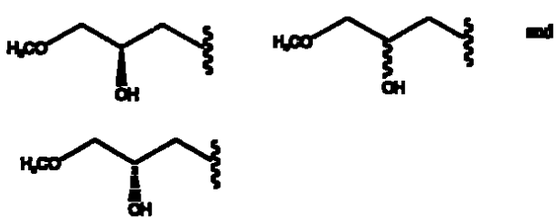
m still

other embodiments R^7 may be selected from the group consisting of



and

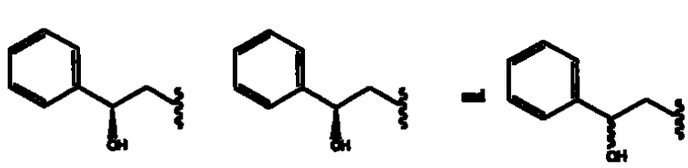
(b)



and

and

(c)



and

In another aspect, the present invention provides for compositions of 2-Chloro-N (1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3 methoxy-propyl)-3 5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2 4]triazin 2-yl]-benzamide comprising: crystalline 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl] benzamide, and less than 2.5 % residual organic solvent. In certain embodiments the compositions comprise less than 2.0% (w/w) residual organic solvent; between 0 1

and 2.0% (w/w) residual organic solvent between 0 1 and 0.5% (w/w) residual organic solvent, or between 0 05 and 0 5% (w/w) residual organic solvent. In certain embodiments, the residual organic solvent is acetone In particular embodiments, the composition has a melting point onset of between 108 °C ± 0 5 and 112 °C ± 0 5 as measured by Differential Scanning Calorimetry In particular embodiments the composition has a melting point onset of between 110 °C± 0 5 and 112 °C± 0.5 as measured by Differential Scanning Calorimetry In certain embodiments the composition has an X ray powder diffraction comprising the following 2-theta values ± 0.2 measured using CuK_{α} radiation 8 1 16.4, 19 7 21.2, 22.2, and 27 1 In still other embodiments the composition has an X ray powder diffraction comprising the following 2-theta values ± 0 2 measured using CuK_{α} radiation. 8 1 11 7 14.9 16.4, 18.3 19 7 21.2, 21.6 22.2, 22 6 and 27 1 In additional embodiments, the composition has an X ray powder diffraction comprising the following 2 theta values ± 0 2 measured using CuK_{α} radiation 7 8 8 1 10 5 11 7 13.2, 13 7 14.3 14.9 15.6, 16 4 17 3 17 7 18 3 18 9 19 1 19 7 20 3 20 9 21 2, 21 6 22.2, 22 6, 22 8 23.3 23 9 24.3 24 6, 25 1 25 9 26 2, 27 1 27 6 28.2 28 7 28 8 29.4 30 0 30.3 30.9 31 1 31 9 33.4 33 8 34 3 35.2, and 37 1 In certain embodiments compositions may also be characterized by a solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance comprising the following chemical shift differences between the lowest ppm resonance and other resonances 150 6, 137 6 119.5 and 54 8 In certain embodiments, the composition is characterized by a solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance comprising the following chemical shift differences between the lowest ppm resonance and other resonances 150 6, 137 6, 130 1 129.2 121.4 120 5 119.5 117 7 113 112 7 111 6 110.3 109.5 107 3 106 54 8 53 9 47 7 45 9 41.2, 38 34.2 31.2, 24 7 20 8 19 0 18 1 17.4 12.2, 10 1 4.0, 3 5 and 1.2. In certain embodiments the composition is characterized by a solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance comprising the following chemical shifts expressed in parts per million 169 8, 156 8 138 7 and 74 0 In certain embodiments, the composition is characterized by a solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance comprising the following chemical shifts expressed in parts per million 169 8 156 8 149.3 148 4 140 6 139 7 138 7 136 9 132.2 131.9 130 8 129 5 128 7

126 5 125.2, 74 0 73 1 66 9 65 1 60 4, 57.2 53.4 50 4 43 9 40 0, 38.2 37 3 36 6, 31.4 29.3 23.2, 22 7 20 4 and 19.2.

In another aspect, the present invention provides for processes for preparing a composition of 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy 3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl] benzamide comprising less than 2.5% residual organic solvent comprising: combining n heptane with a solution of acetone comprising 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4 (2R-hydroxy 3 methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5 dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl]-benzamide to generate crystals of 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy 3 methoxy propyl)-3 5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl]-benzamide, and isolating crystals of 2-Chloro-N (1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R-hydroxy-3 methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl]-benzamide comprising less than 2.5 % (w/w) residual organic solvent. In certain embodiments, isolating comprises comprises filtering crystals from the solvent, and drying the crystals In other embodiments, the composition has less than 2.0% (w/w) residual organic solvent. In still other embodiments the composition has between 0 1 and 2 0% (w/w) residual organic solvent. In yet other embodiments, the composition has between 0 1 and 0.5% (w/w) residual organic solvent. The residual organic solvent may be acetone. In particular embodiments, the composition has a melting point onset of between 108 °C ± 0 5 and 112 °C ± 0 5 as measured by Differential Scanning Calorimetry In particular embodiments the composition has a melting point onset of between 110 °C± 0.5 and 112 °C± 0 5 as measured by Differential Scanning Calorimetry In certain embodiments the composition has an X ray powder diffraction comprising the following 2-theta values ± 0.2 measured using CuK_{α} radiation 8 1 16.4, 19 7 21 2 22.2 and 27 1 In still other embodiments, the composition has an X ray powder diffraction comprising the following 2-theta values ± 0.2 measured using CuK_{α} radiation 8 1 11 7 14.9 16.4 18 3 19 7 21 2, 21 6, 22.2, 22.6, and 27 1 In additional embodiments the composition has an X ray powder diffraction comprising the following 2-theta values ± 0.2 measured using CuK_{α} radiation 7 8 8 1 10 5 11 7 13.2, 13 7 14.3 14.9 15 6 16.4 17 3 17 7 18.3 18 9 19 1 19 7 20.3 20 9 21.2, 21 6, 22.2 22 6, 22 8 23.3 23 9 24.3 24.6,

25 1 25.9 26.2, 27 1 27 6 28.2 28 7 28 8 29.4 30 0 30 3 30.9 31 1 31.9 33.4 33 8 34.3 35.2, and 37 1 In certain embodiments compositions may also be characterized by a solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance comprising the following chemical shift differences between the lowest ppm resonance and other resonances 150 6 137 6 119 5 and 54 8 In certain embodiments, the composition is characterized by a solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance comprising the following chemical shift differences between the lowest ppm resonance and other resonances 150 6 137 6 130 1 129.2, 121.4 120.5 119 5 117 7 113 112.7 111 6 110 3 109 5 107.3 106 54 8 53 9 47 7 45 9 41.2, 38 34.2 31 2, 24 7 20 8 19 0 18 1 17 4 12.2, 10 1 4 0 3 5 and 1.2. In certain embodiments the composition is characterized by a solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance comprising the following chemical shifts expressed in parts per million 169 8 156 8 138 7 and 74 0 In certain embodiments the composition is characterized by a solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance comprising the following chemical shifts expressed in parts per million 169 8 156 8 149 3 148 4 140 6 139 7 138 7 136 9 132 2, 131 9 130 8 129.5 128 7 126 5 125 2, 74.0 73 1 66 9 65 1 60.4 57.2 53.4, 50.4 43 9 40.0 38.2 37.3 36 6, 31.4 29.3 23.2 22 7 20.4 and 19 2

In another aspect, the invention relates to processes for preparing a composition of crystalline 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3 methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2 4]triazin 2-yl] benzamide comprising less than 2 5% residual organic solvent comprising: combining n heptane with a solution of acetone comprising 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy 3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl] benzamide to generate crystals of 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy 3 methoxy propyl)-3 5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide, and

isolating crystals of 2-Chloro-N (1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3 methoxy propyl) 3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl]-benzamide comprising less than 2.5 % (w/w) residual organic solvent. In certain embodiments the process comprises filtering crystals from the solvent, and drying the crystals In certain embodiments the composition has less than 2 0% (w/w)

residual organic solvent, between 0 1 and 2.0% (w/w) residual organic solvent; or between 0 1 and 0.5% (w/w) residual organic solvent.

In another aspect, the present invention provides for methods of treating a subject suffering from a disease selected from the group consisting of rheumatoid arthritis ankylosing spondylitis, osteoarthritis psoriatic arthritis psoriasis, inflammatory diseases and autoimmune diseases the method comprising: administering a therapeutically effective amount of a composition comprising crystalline 2-Chloro-N (1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl] benzamide comprising less than 2 5 % residual organic solvent. In certain embodiments, the disease is rheumatoid arthritis The disease may also be an IL-1 mediated disease. As defined herein a "IL-1 mediated disease" includes but is not limited to a disease or disorder selected from the group consisting of arthritis (including psoriatic arthritis Reiter's syndrome, rheumatoid arthritis gout, traumatic arthritis rubella arthritis rheumatoid spondylitis osteoarthritis gouty arthritis and acute synovitis) inflammatory bowel disease, Crohn s disease, emphysema, acute respiratory distress syndrome, adult respiratory distress syndrome, asthma, bronchitis chronic obstructive pulmonary disease, chronic pulmonary inflammatory disease silicosis pulmonary sarcoidosis allergic reactions, allergic contact hypersensitivity eczema, contact dermatitis psoriasis sunburn, cancer tissue ulceration restenosis, periodontal disease epidermolysis bullosa, osteoporosis, bone resorption disease, loosening of artificial joint implants atherosclerosis aortic aneurysm, congestive heart failure, myocardial infarction stroke cerebral ischemia, head trauma, neurotrauma, spinal cord injury neuro-degenerative disorders, Alzheimer's disease, Parkinson s disease, migraine, depression peripheral neuropathy pain cerebral amyloid angiopathy nootropic or cognition enhancement, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis ocular angiogenesis, corneal injury macular degeneration, corneal scarring, scleritis, abnormal wound healing, burns, autoimmune disorders, Huntington s disease, diabetes, AIDS cachexia, sepsis, septic shock, endotoxic shock, conjunctivitis shock, gram negative sepsis toxic shock syndrome, cerebral malaria, cardiac and renal reperfusion injury thrombosis glomerularonephritis graft vs host reaction

allograft rejection organ transplant toxicity ulcerative colitis or muscle degeneration

In another aspect, the present invention provides for pharmaceutical compositions comprising: a therapeutically effective amount of a crystalline 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R-hydroxy-3 methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2 4]triazin 2-yl]-benzamide comprising less than 2 5% residual organic solvent admixed with at least one pharmaceutically acceptable carrier

In another aspect, the present invention provides for processes for preparing a pharmaceutical composition comprising:
admixing crystalline 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy 3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide comprising less than 2.5% residual organic solvent with at least one pharmaceutically acceptable carrier

In another aspect, the present invention provides for compositions of 2-Chloro-N (1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4 5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide comprising:
crystalline 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy-3-methoxy-propyl)-3 5-dioxo-4 5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide, having a melting point onset of between 108 °C ± 0.5 and 112 °C ± 0 5 as measured by Differential Scanning Calorimetry In certain embodiments, the composition has a melting point onset of between 110 °C± 0 5 and 112 °C± 0.5 as measured by Differential Scanning Calorimetry

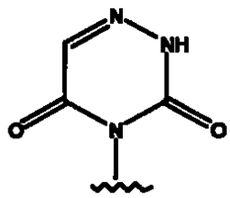
In another aspect, the present invention provides for processes for preparing a pharmaceutical compositions comprising admixing a 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy 3 methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5 dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide having a melting point onset of between 108 °C ± 0.5 and 112 °C ± 0 5 as measured by Differential Scanning Calorimetry with at least one pharmaceutically acceptable carrier

In another aspect, the present invention provides for processes for preparing crystalline 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy 3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl]-

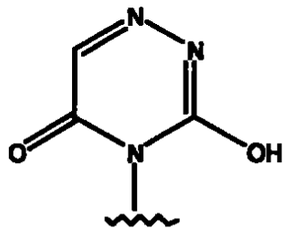
benzamide comprising: crystallizing 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide from a solution of acetone, diisopropyl ether n butyl acetate, n-heptane, methanol tetrahydrofuran, or methylethyl ketone.

The compounds of this invention include all stereoisomers (e.g. cis and trans isomers) and all optical isomers of compounds of formula I (e.g. R and S enantiomers) as well as racemic, diastereomeric and other mixtures of such isomers.

The compounds and salts of the present invention can exist in several tautomeric forms including the enol and imine form and the keto and enamine form and geometric isomers and mixtures thereof All such tautomeric forms are included within the scope of the present invention. Tautomers exist as mixtures of a tautomeric set in solution In solid form, usually one tautomer predominates Even though one tautomer may be described the present invention includes all tautomers of the present compounds. One example of a tautomeric structure is a group of



One skilled in the art will appreciate that this group can also be drawn as its tautomer



The present invention also includes atropisomers Atropisomers refer to compounds of formula I that can be separated into rotationally restricted isomers

The compounds of this invention may contain olefin like double bonds. When such bonds are present, the compounds of the invention exist as cis and trans configurations and as mixtures thereof

DEFINITIONS

The term "alkyl group" or "alkyl" includes straight and branched carbon chain radicals The term "alkylene" refers to a diradical of an unsubstituted or substituted alkane. For example, a "C_{2-6} alkyl" is an alkyl group having from 2 to 6 carbon atoms Examples of C_2-C_6 straight-chain alkyl groups include, but are not limited to, ethyl n propyl n butyl n pentyl and n hexyl. Examples of branched-chain alkyl groups include, but are not limited to isopropyl *tert* butyl isobutyl etc Examples of alkylene groups include, but are not limited to -CH_2-CH_2-CH_2- -CH_2-CH(CH_3)-CH_2- and -$(CH_2)_{1-3}$ Alkylene groups can be substituted with groups as set forth below for alkyl

The term alkyl includes both "unsubstituted alkyls" and "substituted alkyls the latter of which refers to alkyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone Such substituents are independently selected from the group consisting of halo I, Br Cl F -OH, -COOH, trifluoromethyl NH_2 -OCF_3 and O-C_1-C_3

Typical substituted alkyl groups thus are 2,3-dichloropentyl 3-hydroxy-5-carboxyhexyl 2-aminopropyl pentachlorobutyl trifluoromethyl methoxyethyl 3 hydroxypentyl 4-chlorobutyl 1,2-dimethyl propyl and pentafluoroethyl

'Halo' includes fluoro, chloro, bromo, and iodo.

The term "C_3-C_8cycloalkyl" refers to a cycloalkyl group containing from 3 to 8 carbons Thus the term "C_3-C_8cycloalkyl" encompasses monocyclic cycloalkyl groups containing from 3 to 8 carbons and bicyclic cycloalkyl groups containing 7 or 8 carbons Examples of "C_3-C_8cycloalkyls" include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl cyclopentyl cyclohexyl, cycloheptyl, and bicyclo[2.2 1]heptyl the cycloalkyl group may optionally contain 1 or 2 double bonds (i.e. a cycloalkylenyl) including, but not limited to cyclopentenyl, cyclohexenyl and cycloheptenyl. A 'C_3-C_8cycloalkyl" may be substituted with 1 or 2 groups independently selected from C_1-C_3alkyl (e.g. methyl) and –O-C_1 C_3alkyl (e g. methoxy) Examples of substituted cycloalkyl groups include, but are not limited to methyl-cyclopropyl dimethyl-cyclohexyl, 2-methyl-cyclohexyl, 3-methyl-cyclohexyl 3,5-dimethyl-cyclohexyl and 4-methyl-cyclohexyl

A 5 membered heterocycloalkyl" is a stable 5 membered, monocyclic cycloalkyl ring having from 2 to 4 carbon atoms and from 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of 1 O 1 S 1 N 2 N 3 N 1 S and 1 N 1 S and 2 N 1 O and 1 N and 1 O and 2 N Illustrative examples of stable 5 membered heterocycloalkyls include tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl tetrahydrothienyl dihydrothienyl imidazolidinyl oxazolidinyl imidazolinyl isoxazolidinyl pyrrolidinyl 2-pyrrolinyl and 3-pyrrolinyl

A '6-membered heterocycloalkyl" is a stable 6-membered monocyclic cycloalkyl ring having from 3 to 5 carbon atoms and from 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of 1 O 2 O 1 S 2 S 1 N 2 N 3 N 1 S 1 O and 1 N 1 S and 1 N 1 S and 2 N 1 S and 1 O 1 S and 2 O 1 O and 1 N and 1 O and 2 N Illustrative examples of stable 6-membered heterocycloalkyls include tetrahydropyranyl dihydropyranyl dioxanyl 1 3-dioxolanyl 1,4-dithianyl hexahydropyrimidine, morpholinyl piperazinyl piperidinyl 2H pyranyl 4H pyranyl pyrazolidinyl pyrazolinyl 1,2,3 6-tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiopyranyl 1 1-dioxo-hexahydro-1λ^6 thiopyranyl, 1 1-dioxo-1λ^6 thiomorpholinyl thiomorpholinyl thioxanyl and trithianyl

The foregoing heterocycloalkyls can be C-attached or N-attached. For example, piperidinyl can be piperidin 1 yl (N-attached) or piperidin-4-yl (C-attached)

Embraced within the term "5 or 6 membered heterocycloalkyl" are 5 membered rings having one carbon-carbon or one carbon nitrogen double bond in the ring (e g. 2-pyrrolinyl 3 pyrrolinyl etc) and 6 membered rings having one carbon-carbon or one carbon nitrogen double bond in the ring (e g. dihydro-2H pyranyl 1,2,3 4-tetrahydropyridine, 3,4-dihydro-2H [1,4]oxazine, etc.) "5 or 6-membered heterocycloalkyls" may be substituted such as those set out above for C_3-C_8cycloalkyls, where possible.

The term "phenyl" refers to unsubstituted and substituted phenyl groups A phenyl group may be substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_1-C_3alkyl, -O-C_1-C_3alkyl -OCF_3 halo, and a C_5-C_6 cycloalkyl

Typical substituted phenyl groups include, but are not limited to, 3-chlorophenyl, 2,6-dibromophenyl 2,4,6-tribromophenyl, 2,6-dichlorophenyl 4-trifluoromethylphenyl 3 methyl phenyl 4-methyl phenyl, 3,5-dimethyl phenyl 3,4,5-trimethoxy-phenyl 3,5-dimethoxy-phenyl 3,4-dimethoxy-phenyl 3-methoxy-phenyl 4-methoxy-phenyl, 3,5-difluoro-phenyl 4-chloro-phenyl 3-trifluoromethyl phenyl, 3,5-dichloro-phenyl, 2-methoxy-5 methyl phenyl 2-fluoro-5 methyl phenyl 4-chloro-2-trifluoromethyl phenyl and the like.

A '5 membered heteroaryl" is a stable 5-membered, monocyclic aromatic ring radial having from 1 to 4 carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of 1 O· 1 S 1 N 2 N 3 N 4 N 1 S and 1 N 1 S and 2 N 1 O and 1 N and 1 O and 2 N Illustrative examples of stable 5 membered heteroaryls include, but are not limited to furanyl 2-furanyl 3 furanyl imidazolyl isoxazolyl isothiazolyl oxadiazolyl oxazolyl pyridinyl 2- 3 or 4-pyridinyl pyrimidinyl 2-, 4- or 5-pyrimidinyl pyrazolyl pyrrolyl 2- or 3 pyrrolyl pyrazinyl pyridazinyl, 3 or 4-pyridazinyl, 2-pyrazinyi, thienyl, 2-thienyl, 3 thienyl tetrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl triazinyl and triazolyl

A "6 membered heteroaryl" is a stable 6-membered, monocyclic, aromatic ring radical having from 3 to 5 carbon atoms and from 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of 1 N 2 N and 3 N Illustrative examples of stable 6-membered heteroaryl include pyridin 2-yl pyridin-4-yl pyrimidin 2-yl, pyridazin-4-yl, and pyrazin 2-yl

A 5- or 6- membered heteroaryl group may be optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_1 C_3alkyl, -O-C_1-C_3alkyl -OCF_3 and halo

A 'naphthyl group" refers to unsubstituted and substituted naphthyl groups A naphthyl group may be substituted with 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of C_1-C_3alkyi -O-C_1-C_3alkyl, OCF_3 halo, and a C_3-C_6 cycloalkyl

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1

Differential Scanning Calorimetry thermal profile of 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R-hydroxy 3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5 dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl] benzamide (Example 4 Sample D)

Figure 2

Solid-State ^{13}C-NMR spectrum of 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy-3 methoxy-propyl)-3 5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl] benzamide (Example 4 Sample D)

Figure 3

Powder X ray Diffraction (PXRD) spectrum of 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy 3 methoxy-propyl)-3 5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1 2 4]triazin 2-yl] benzamide (Example 4 Sample D)

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

I. INTRODUCTION

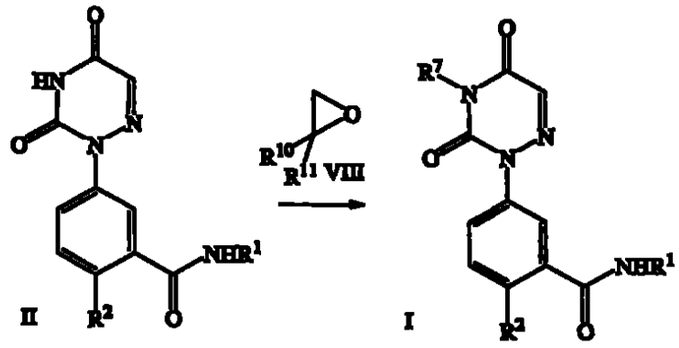
The present invention relates to the preparation of compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof that are useful as agents in the treatment of diseases including inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis Also provided are compositions of crystalline 2-Chloro-N (1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy 3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl] benzamide comprising less than 2 5% residual organic solvent, and methods for preparing said compositions Further provided are methods for crystallizing 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3 methoxy propyl) 3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2 4]triazin 2-yl] benzamide

II. PROCESS OF PREPARING COMPOUNDS

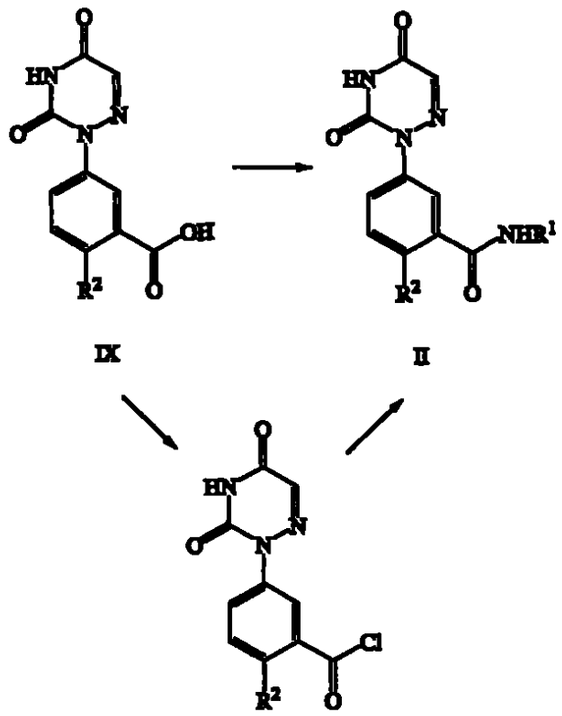
Compounds of Formula I can be prepared by applying synthetic methodology known in the art and synthetic methodology outlined in the schemes

set forth below as well as using methods described in United States Patent Application Serial Number 10/748,340 which is hereby incorporated by reference in its entirety

Scheme 1

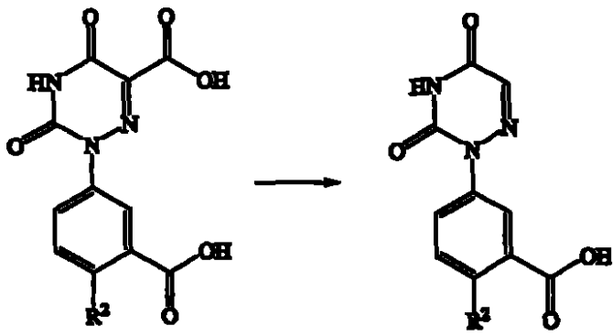


Scheme 2



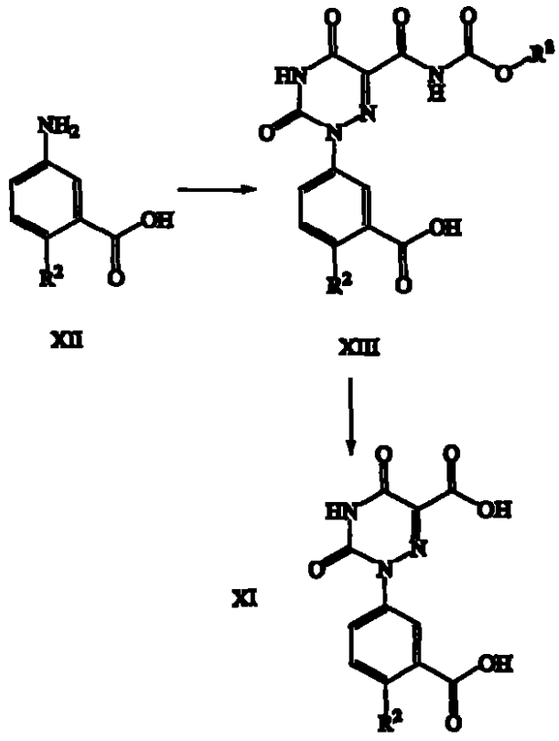
IX II X

Scheme 3



XI IX

Scheme 4



XII XIII XI

5

Scheme 1 refers to the preparation of compounds of formula I. Compounds of formula I (e.g. 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide) can be prepared from compounds of formula II (e g. 2-Chloro-5-(3,5 dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl)-N (1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide) by reaction with an appropriately substituted oxirane (e.g. (R)-( )-glycidyl methyl ether) of formula VIII in the presence of a catalytically effective amount of a Lewis acid, and a polar solvent including but not limited to N,N dimethylformamide, N,N-dimethyl acetamide, or N methylpyrrolidinone, dimethylsulfoxide, and tetrahydrofuran. The aforesaid reaction can be performed at temperatures ranging from 0 °C to 100 °C for a period of 2 to 72 hours, where the preferred conditions are dimethylformamide at 60 °C for 24 hours In certain embodiments, the reaction can be carried out under inert reaction conditions using an inert solvent (e.g. an anhydrous solvent) under an inert gas atmosphere (e.g. nitrogen gas) Examples of Lewis acids include compounds having the formula MX_t, where M is selected from the group containing Al As B Fe, Fe, Ga, Mg, Nb Sb, Sn, Ti and Zn. X is a halide selected from the group consisting of Cl, I, F and Br Those of skill in the art will recognize that t is an integer from 2 to 5 depending on the valence state of M. Examples of compounds of formula MX_t include, but are not limited to $AlCl_3$, AlI_3 AlF_3 $AlBr_3$ $AsCl_3$ AsI_3 AsF_3 $AsBr_3$ BCl_3 BBr_3 BI_3 BF_3 $FeCl_3$ $FeBr_3$ FeI_3 FeF_3 $FeCl_2$, $FeBr_2$, FeI_2, FeF_2 $GaCl_3$ GaI_3 GaF_3 $GaBr_3$ $MgCl_2$, MgI_2, MgF_2, $MgBr_2$, $NbCl_5$ $SbCl_3$ SbI_3 SbF_3, $SbBr_3$ $SbCl_5$ SbI_5 SbF_5 $SbBr_5$ $SnCl_2$ SnI_2, SnF_2, $SnBr_2$, $SnCl_4$, SnI_4, SnF_4, $SnBr_4$, $TiBr_4$, $TiCl_2$ $TiCl_3$ $TiCl_4$, TiF_3, TiF_4, TiI_4, $ZnCl_2$, ZnI_2 ZnF_2, and $ZnBr_2$. In addition, Lewis acids such as Al_2O_3 BF_3BCl_3 SMe_2, BI_3 SMe_2 BF_3 SMe_2, BBr_3 SMe_2, BF_3 OEt_2, Et_2AlCl, $EtAlCl_2$, $MgCl_2$-OEt_2 MgI_2-OEt_2, MgF_2-OEt_2, $MgBr_2$-OEt_2, Et_2AlCl, $EtAlCl_2$, $LiClO_4$ (lithium perchlorate) $Ti(O\text{-}Pr^i)_4$ (titanium tetraisopropoxide), and $Zn(OAc)_2$ may be employed. In another embodiment, Cobalt (II), Copper (II) and Nickel (II) salts such as $(CH_3CO_2)_2Co$, $CoBr_2$, $CoCl_2$, CoF_2, CoI_2, $Co(NO_3)_2$ cobalt (II) triflate, cobalt (II) tosylate, $(CH_3CO_2)_2Cu$, $CuBr_2$, $CuCl_2$ CuF_2, CuI_2, $Cu(NO_3)_2$, copper (II) triflate, copper (II) tosylate, $(CH_3CO_2)_2Ni$ $NiBr_2$, $NiCl_2$, NiF_2 NiI_2, $Ni(NO_3)_2$ nickel (II) triflate, and nickel (II) tosylate can be used in the reaction of VIII and II. Monoalkyl boronhalides

dialkyl boronhalides monoaryl boronhalides and diaryl boronhalides may be employed as Lewis acids Rare earth metal trifluoromethanesulfonates such as $Eu(OTf)_3$ $Dy(OTf)_3$ $Ho(OTf)_3$ $Er(OTf)_3$ $Lu(OTf)_3$ $Yb(OTf)_3$ $Nd(OTf)_3$ $Gd(OTf)_3$ $Lu(OTf)_3$, $La(OTf)_3$ $Pr(OTf)_3$ $Tm(OTf)_3$ $Sc(OTf)_3$ $Sm(OTf)_3$ AgOTf $Y(OTf)_3$ and polymer resins thereof (e.g. Scandium triflate polystyrene resin PS-$Sc(OTf)_2$) can be used in a solution such as one part water and four to nine parts tetrahydrofuran Furthermore, silica gels may be employed in the reaction such as silica gel (CAS 112926-00-8) used for column chromatography preferably in the range of 80 – 500 mesh particle size In certain embodiments the Lewis Acid is a silica gel and the reaction is carried out in a solvent such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethyl acetamide, or N methylpyrrolidinone, or mixtures thereof The aforementioned Lewis acids also include heteropoly acids or their salts, zeolite-type molecular sieve, Lewis conjugate acid-type super acid, or Lewis acid (such as $AlCl_3$ BF_3 or XF_5 (X = P As, Sb, or Bi))- treated oxide or molecular sieve, and loaded with porous inorganic carrier (such as activated C SiO_2, Al_2O_3 MgO TiO_2 natural or synthetic aluminosilicate-type zeolite)

Scheme 2 refers to the preparation of compounds of formula II. Compounds of formula II can be prepared from compounds of formula IX (e.g., 2-Chloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl)-benzoic acid) by reacting with a compound of formula XIV $H_2N\ R^1$ (e.g. 1-aminomethyl-cycloheptanol HCl), in the presence of a coupling reagent such as 1 [3-(dimethylamino)propyl] 3-ethylcarbodiimide (EDCI) dicyclohexylcarbodiimide (DCC) 1 1 carbonyldiimidazole (CDI) and a base such as dimethylaminopyridine (DMAP) or triethylamine in an aprotic solvent, such as methylene chloride, dimethylformamide, or dimethylsulfoxide, preferably 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide and dimethylaminopyridine in dimethyl formamide. The aforesaid reaction may be run at a temperature from 22 °C to 60 °C, for a period of 1 hour to 20 hours, preferably 22 °C for 18 hours

Compounds of formula V may also be prepared from compounds of formula X (e.g. 2-Chloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl)-benzoyl chloride) by reaction by reacting with a compound of formula XIV in the presence of a base including but not limited to dimethylaminopyridine (DMAP),

triethylamine, aqueous sodium hydroxide or aqueous potassium hydroxide in an aprotic solvent, such as methylene chloride, ethyl acetate, dichloroethane, dimethylformamide, or dimethylsulfoxide, preferably aqueous sodium hydroxide and dichloroethane. The aforesaid reaction may be run at a temperature from 22 °C to 60 °C, for a period of 1 hour to 24 hours preferably at ambient temperature for 3 hours

Compound X can be prepared from compound IX by reaction with a reagent capable of generating an acid chloride such as thionyl chloride or oxalyl chloride in the presence of a polar aprotic solvent such as ethyl acetate, methylene chloride, or dichloroethane at a temperature of 22 °C to 60 °C for a period of 1 hour to 24 hours preferably oxalyl chloride in methylene chloride at ambient temperature for 16 hours

Scheme 3 refers to the preparation of compounds of formula IX, which can be converted into compounds of formula V by the methods described in Scheme 2 Compounds of formula IX can be prepared from compounds of formula XI using decarboxylation conditions preferably mercaptoacetic acid in water containing a base such as sodium hydroxide at a temperature from 22 °C to 160 °C for a period of 1 hour to 24 hours preferably 100 °C for 18 hours

Scheme 4 refers to the preparation of compounds of formula XIII and XI, Compounds of formula XI can be converted into compounds of formula IX by the methods described in Scheme 3

A compound of formula XI can be prepared from a compound of formula XIII, wherein R^8 is a (C_1-C_2)alkyl, by reaction with an acid such as 50% sulfuric acid at a temperature between 60°C and 120°C generally for a period between 30 minutes and 6 hours, preferably 2 hours at 120°C

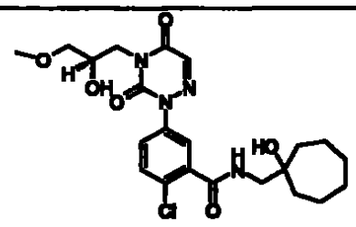
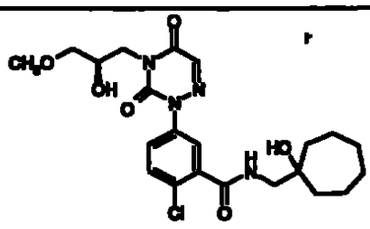
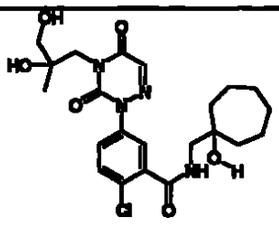
A compound of formula XIII, wherein R^8 is a (C_1-C_2)alkyl, can be prepared from the diazonium intermediate derived from a compound of formula XII The diazonium intermediate is prepared by reaction of a compound of formula XII with an acid such as hydrochloric acid and/or glacial acetic acid, followed by treatment with sodium nitrite in a solvent such as water at a temperature from 0°C to 25 °C and the reaction is generally run from a period of 30 minutes to about 2 hours, preferably 10 °C for 30 minutes A compound of

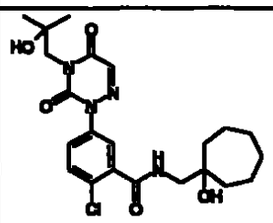
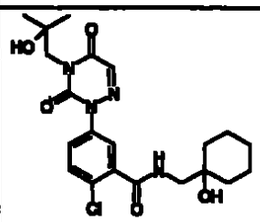
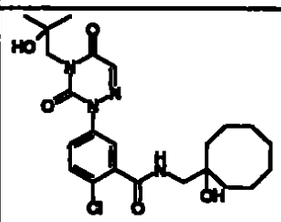
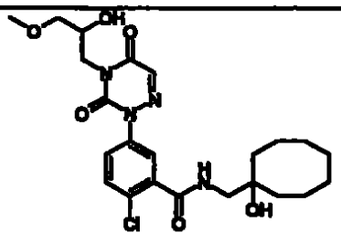
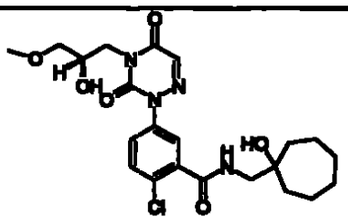
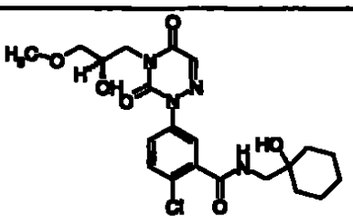
formula XII is prepared by the reaction of above diazonium intermediate with a compound of formula XVII. $R^8O(C=O)N(C=O)CH_2(C=O)N(C=O)OR^8$ under basic conditions. The reaction is typically carried out with sodium acetate as the base at a temperature from 0°C to 120°C, preferably 10°C, then warmed to 120 °C, and the reaction is generally run for a period of 1 hour to 24 hours, preferably 4 hours (Carrool et.al J. Med. Chem., 1983, 26, 96-100).

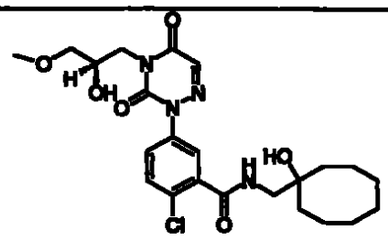
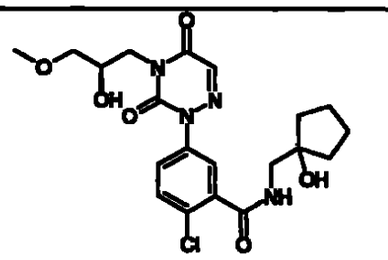
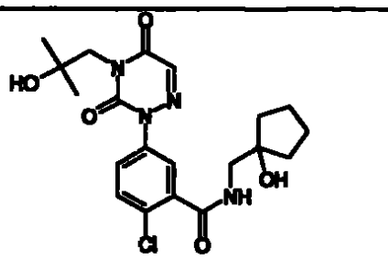
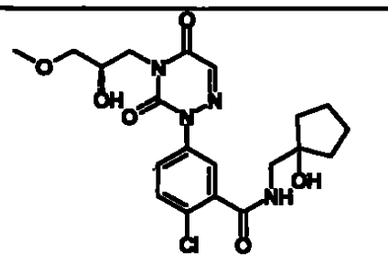
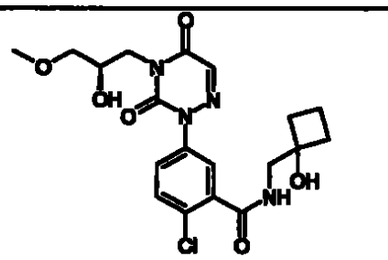
One of ordinary skill in the art will appreciate that in some cases protecting groups may be required during preparation. After the target molecule is made, the protecting group can be removed by methods well known to those of ordinary skill in the art, such as described in Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (3rd Ed, John Wiley & Sons 1999).

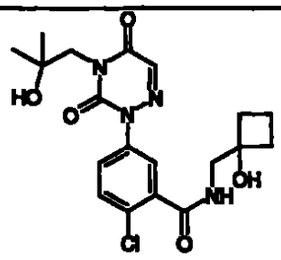
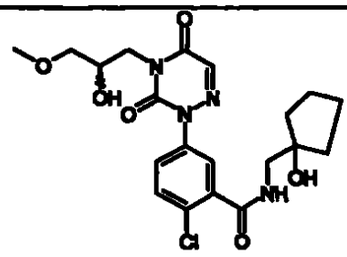
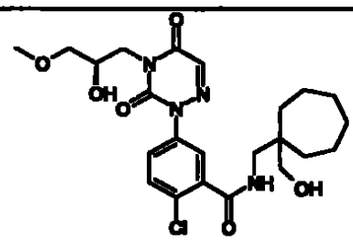
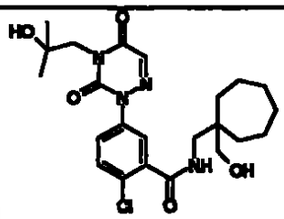
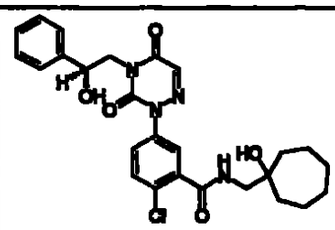
Examples of compounds which may be made using the foregoing schemes and description include those in Table 1.

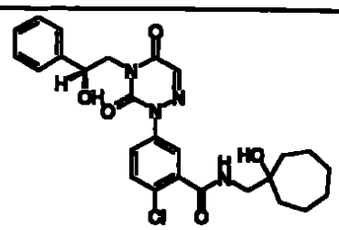
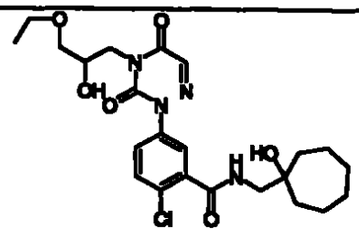
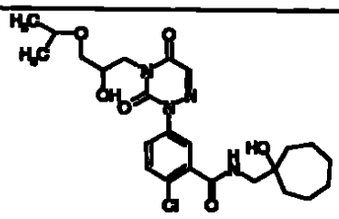
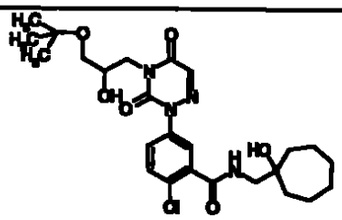
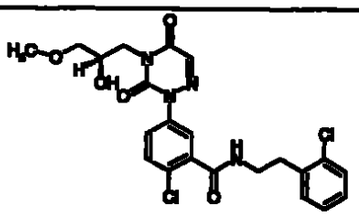
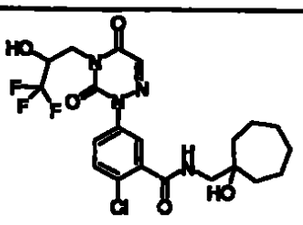
Table 1

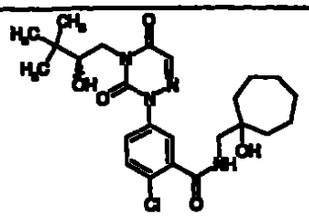
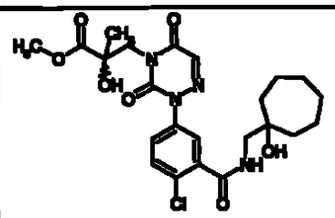
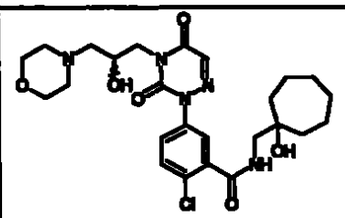
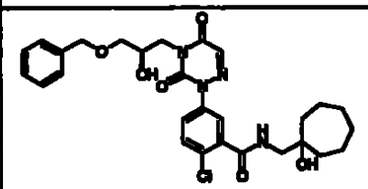
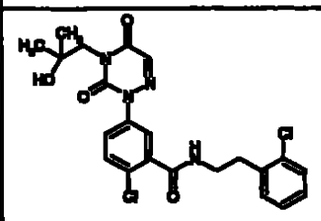
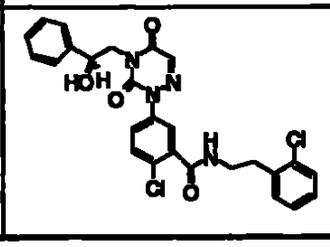
#	STRUCTURE	NAME
1		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
2		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
3		2-Chloro-5-[4-(2,3-dihydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide

#	STRUCTURE	NAME
4		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
5		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
6		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclooctylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
7		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclooctylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
8		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
9		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide

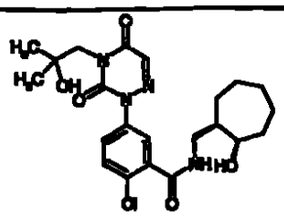
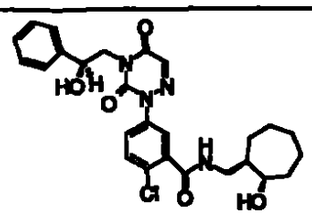
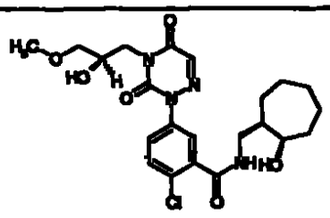
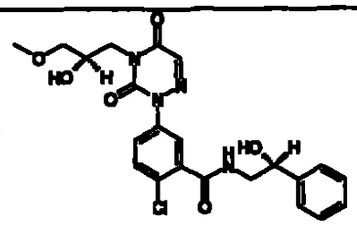
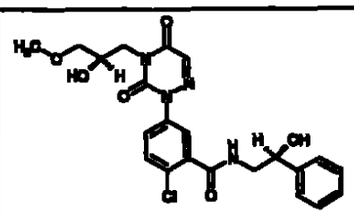
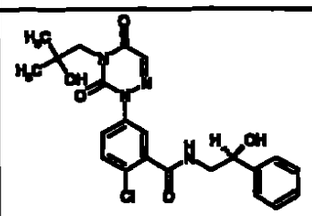
#	STRUCTURE	NAME
10		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclooctylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
11		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclopentylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
12		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclopentylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
13		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclopentylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
14		2-Chloro-N-(1 hydroxy-cyclobutylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5 dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide

#	STRUCTURE	NAME
15		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclobutylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
16		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclopentylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy- propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
17		2-Chloro-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H- [1,2,4]triazin-2-yl]-N (1-hydroxymethyl-cycloheptylmethyl)- benzamide
18		2-Chloro-N-(1-hydroxymethyl-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2- methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
19		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide

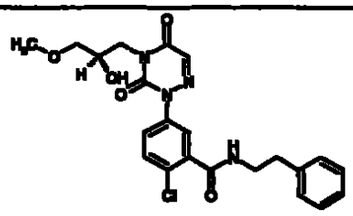
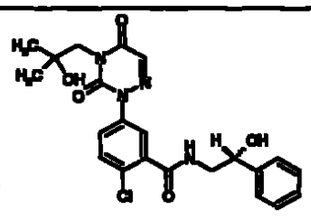
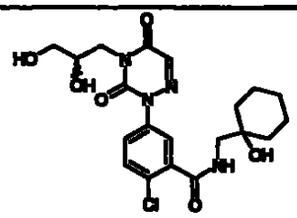
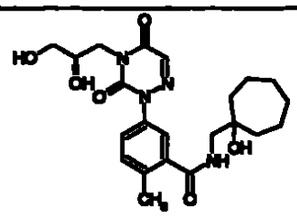
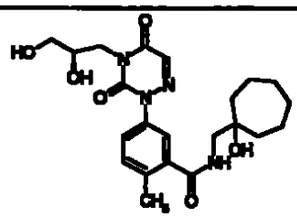
#	STRUCTURE	NAME
20		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
21		2-Chloro-5-[4-(3-ethoxy-2-hydroxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide
22		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-isopropoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
23		5-[4-(3-tert-Butoxy-2-hydroxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide
24		2-Chloro-N-[2-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
25		2-Chloro-5-[3,5-dioxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propyl)-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide

#	STRUCTURE	NAME
26		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
27		3-(2-[4-Chloro-3-[(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-carbamoyl]-phenyl}-3,5-dioxo-2,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-4-yl)-2-hydroxy-2-methyl-propionic acid methyl ester
28		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-morpholin-4-yl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide
29		5-[4-(3-Benzyloxy-2-hydroxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide
30		2-Chloro-N-[2-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H -[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
31		2-Chloro-N-[2-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-5 [4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide

42
41

#	STRUCTURE	NAME
32		2-Chloro-N-(2-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3 H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
33		2-Chloro-N-(2-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
34		2-Chloro-N-(2-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
35		2-Chloro-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-benzamide
36		2-Chloro-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-benzamide
37		2-Chloro-5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl] N-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-benzamide

AB
42

#	STRUCTURE	NAME
38		2-Chloro-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-phenethyl-benzamide
39		2-Chloro-5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-benzamide
40		2-Chloro-5-[4-(2,3-dihydroxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-benzamide
41		5-[4-(2,3-Dihydroxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-2-methyl-benzamide
42		5-[4-(2,3-Dihydroxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-2-methyl-benzamide

III. PREPARATION OF CRYSTALLINE 2-CHLORO-N-(1 HYDROXY CYCLOHEPTYLMETHYL)-5 [4-(2R-HYDROXY-3-METHOXY PROPYL)-3,5 DIOXO-4,5-DIHYDRO-3H [1,2,4]TRIAZIN 2-YL]-BENZAMIDE

Various crystalline forms of a pharmaceutically active compound can be obtained by crystallizing the compound from one or more organic solvents The

resulting isolated crystalline form may contain one or more organic solvents "residual organic solvent." In certain cases, the amount of residual organic solvent in the crystalline form may need to be reduced to a level acceptable to a regulatory agency (See e.g. Dwivedi (November 2002) *Pharmaceutical Tech.* pages 42-46 and *Guidance for Industry Q3C Impurities Residual organic solvents*, U.S Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, December 1997) and that is compatible with characteristics such as stability handling, etc involved in producing the finished unit dosage form.

Example 61 of United States Patent Application Serial Number 10/748,340 discloses a crystalline preparation of 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R-hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide having a single melting endotherm at an onset of 105 8°C as measured using differential scanning calorimetry (DSC), carried out at a heating rate of 5°C/min from 30 300°C. In certain embodiments of the present invention, crystalline preparations of 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin 2-yl] benzamide of the present invention have a melting point onset of between 108 °C ± 0.5 and 112 °C ± 0.5 as measured by Differential Scanning Calorimetry

In certain embodiments, a crystalline form of 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl] benzamide is produced by generating crystals of 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3 methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl] benzamide in solution comprising one or more organic solvents. Those of skill in art can vary factors including the concentration of 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide in solution solvent composition, the addition of a crystalline seed of 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R-hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide, time and temperature at each step, the purity of the starting material of 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3 methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]

benzamide that is in solution, purity of the solvent(s) being employed, etc. to obtain the desired crystalline material

In certain embodiments, the starting material is 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl]-benzamide that has been crystallized previously and then is dissolved into solution In addition, techniques such as the heating and then cooling of a solution of 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl] benzamide can be employed to obtain crystalline material. In certain embodiments the solution is cooled to 20-27 °C 10-22 °C 0-12°C or 10 to 2 °C, etc In certain embodiments, the solution is heated to a temperature that is between 40-60 °C 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy 3-methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl]-benzamide may be added to a solution of one or more solvents and heated followed by one or more steps comprising concentrating the solution, cooling the solution to a lower temperature (e.g. 20-27 °C, 10-22 °C, 0-12°C, 10 to 2 °C, etc) and addition of a crystalline seed.

The crystallization of 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy-3-methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide may be carried out at ambient, elevated or reduced temperatures and varying lengths of time depending on conditions such as the nature of the technique and the nature of the organic solvent(s) to achieve the desired results Crystallization may be induced by steps that include changes in temperature (e.g. lowering the temperature), addition of solvents and the addition of a small amount (e.g. a seed) of crystalline 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide to the crystallization solution.

2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl] benzamide may be crystallized from a solution comprising a single organic solvent. 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl] benzamide may be dissolved in a solvent such as

acetone, acetonitrile, N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, chloroform, ethyl acetate, and methanol by heating (e.g to a temperature of between 50 and 70 °C) and then cooling the solution to a lower temperature until crystalline materials appears in solution.

In addition, 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy 3-methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide may be obtained from a solvent system comprising two or more solvents that are relatively miscible. Further 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2 4]triazin 2-yl] benzamide may be crystallized from a first solution of one or more organic solvents in which the solvents are relatively miscible with each other and in which the compound is reasonably soluble and then combining it with one or more second solvents that are relatively miscible with the first solution, in which 2-Chloro-N (1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide is much less soluble than in the first solution. Examples of solvents in which 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R-hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide is reasonably soluble include acetone, acetonitrile, N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, dichloromethane, chloroform, ethanol, ethyl acetate, methylethyl ketone, methanol, and tetrahydrofuran In certain embodiments 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide is soluble at less than about 1 to about 20 mg/ml in the second solvent. In other embodiments, 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide is soluble at about 5 to about 20 mg/ml in the second solvent. In other embodiments, 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide is reasonably soluble in a solvent at about 50 to greater than 190 mg/ml In certain embodiments, 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl] benzamide is reasonably soluble in a solvent at

about 20 to greater than 190 mg/ml. In other embodiments, 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl] benzamide is reasonably soluble in a solvent at about 50 to about 180 mg/ml. Examples of suitable second solvents include cyclohexane, n heptane, benzyl alcohol, hexane, isopropyl alcohol, diisopropyl ether methylisobutyl ketone, toluene, and water The second solvent may be combined with the first solution in a slow medium, or rapid addition rate.

2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide can be dissolved in a solvent such as acetone by heating to a temperature such as 55° C The acetone solution comprising 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy 3-methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl] benzamide can then be cooled to ambient temperature and crystallization induced with the addition of a crystalline seed of 2-chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin 2-yl]-benzamide, followed by the addition of n heptane.

Crystalline 2-chloro-N (1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide may be isolated from solution using one or more techniques, or combinations thereof such as filtration, subjecting the sample to a stream of air or inert gas (e.g., nitrogen or argon) centrifugation, evaporation, and drying (e g. under ambient conditions or in a vacuum oven at ambient or elevated temperatures (e.g. 40-50°C)) In certain embodiments, the crystalline material so prepared has less than 2.5% residual organic solvent. In certain embodiments the crystalline material so prepared has composition has a melting point onset of between 108 °C ± 0.5 and 112 °C ± 0 5 as measured by Differential Scanning Calorimetry

Characterization Of Crystalline 2-Chloro-N-(1 Hydroxy-Cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R Hydroxy-3-Methoxy Propyl)-3,5-Dioxo-4,5-Dihydro-3H [1,2,4]Triazin 2-yl]-Benzamide

Crystalline material can be characterized using one more techniques including polarized light microscopy differential scanning calorimetry thermogravimetric analysis and/or x-ray powder diffraction ("XPRD") methods

For example, differential scanning calorimetry may be used to determine the thermal transitions of a sample with respect to temperature, including the melting point onset of the sample.

To perform an X-ray powder diffraction measurement on a XPRD instrument such as a Shimadzu or Bruker instrument, the sample is typically placed into a holder which has a cavity The sample powder is pressed by a glass slide or equivalent to ensure a random surface and proper sample height. The sample holder is then placed into the instrument. The source of the X-ray beam is positioned over the sample, initially at a small angle relative to the plane of the holder and moved through an arc that continuously increases the angle between the incident beam and the plane of the holder Measurement differences associated with such X ray powder analyses result from a variety of factors including: (a) errors in sample preparation (e.g. sample height) (b) instrument errors (e.g. flat sample errors) (c) calibration errors (d) operator errors (including those errors present when determining the peak locations), and (e) preferred orientation. Calibration errors and sample height errors can result in a shift of all the peaks in the same direction and by the same amount. Small differences in sample height on a flat holder lead to large displacements in XRPD peak positions A systematic study showed that, using a Shimadzu XRD-6000 in the typical Bragg Brentano configuration, sample height differences of 1 mm led to peak shifts as high as 1 °2θ (Chen, *et al. J Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2001,26:63). These shifts can be identified from the X-ray diffractogram and can be corrected for by compensating for the shift (applying a systematic correction factor to all peak position values) or recalibrating the instrument.

Powder x ray diffraction patterns may also be analyzed out on an Inel (capillary) diffractometer (e.g. an Inel XRG-3000 diffractometer equipped with a Curved Position Sensitive (CPS) detector with a 2θ range of 120 degrees) Real time data can be collected using CuK_{α} radiation starting at approximately 4 °2θ at a resolution of 0.03 °2θ The tube voltage and amperage can be set to values such as 40 kV and 30 mA respectively Samples are typically prepared for analysis by packing them into thin-walled glass capillaries Each capillary is generally

mounted onto a goniometer head that is motorized to permit spinning of the capillary during data acquisition. Instrument calibration can be performed daily using a silicon reference standard. The calculation of intensities from these diffractograms is within the skill of the art and involves using baseline subtraction to account for background scattering (e.g. scattering from the capillary)

As mentioned above, it is possible to rectify measurements from various XPRD instruments by applying a systematic correction factor can be applied to rectify measurements from various machines to bring the peak positions into agreement. In general a correction factor will bring the peak positions into agreement with each other and will be in the range of 0 to 0 2 °2θ

In addition, crystalline material may be analyzed using ^{13}C-solid state NMR techniques to determine the parts per million of one or more peaks in the ^{13}C-solid-state spectrum. For example, crystalline material can be packed into a 4mm ZrO spinner and the one-dimensional ^{13}C spectra collected at ambient pressure using ^{1}H ^{13}C cross-polarization magic angle spinning (CPMAS) at 293 K on a Bruker 4mm BL CPMAS probe positioned into a wide-bore Bruker-Biospin Avance DSX 500 MHz NMR spectrometer The sample can then be spun at 15 0 kHz with a cross-polarization contact time of 2.3 ms, with the decoupling power set to 85 kHz. The carbon spectra are typically referenced with an external sample of adamantane, setting its upfield resonance to a specific ppm value e.g. 29 5 ppm.

The percentage of residual organic solvent (w/w) may be determined using techniques such as gas chromatography ("GC") headspace analysis (see e.g. B Hymer (2003) *Pharm. Res* 20· 337 344) In GC headspace analysis typically a sample of gas above the sample is collected and analyzed on a gas chromotography system that is coupled to a detection system such as a flame ionization detector (FID) or a mass spectrometer (MS) In addition, methods such as headspace solid-phase microextraction (SPME) may be used to determine residual organic solvent levels.

IV IN VITRO EVALUATION OF COMPOUNDS

The activity of the compounds of the invention for the various disorders described above can be determined according to one or more of the following

assays All of the compounds of the invention that were tested had an IC_{50} of less than 10 μM in the *in vitro* assay described below

Preferably the compounds of the invention have an IC_{50} in the in vitro assays described below of less than 100 nM, more preferably less than 50 nM, and most preferably less than 10 nM. Still further the compounds of the invention preferably have an IC_{50} in the range of 0.01 nM 100 nM, more preferably between 0 05 nM 50 nM and most preferably between 0 10 nM 10 nM.

PHARMACOLOGICAL ANALYSIS

Certain compounds such as benzoylbenzoyl adenosine triphosphate (bbATP) are known to be agonists of the $P2X_7$ receptor effecting the formation of pores in the plasma membrane (Drug Development Research (1996) 37(3), p. 126) Consequently when the receptor is activated using bbATP in the presence of ethidium bromide (a fluorescent DNA probe) an increase in the fluorescence of intracellular DNA-bound ethidium bromide is observed. Alternatively the propidium dye YOPRO-1 can be substituted for ethidium bromide so as to detect uptake of the dye. The increase in fluorescence can be used as a measure of $P2X_7$ receptor activation and therefore to quantify the effect of a compound on the $P2X_7$ receptor

In this manner the compounds of the invention can be tested for antagonist activity at the $P2X_7$ receptor 96-Well flat bottomed microtitre plates are filled with 250 μl of test solution comprising 200 μl of a suspension of THP 1 cells (2 5 x 10^6 cells/ml, more preferably prestimulated as described in the literature with a combination of LPS and TNF to promote receptor expression) containing 10^{-4}M ethidium bromide, 25 μl of a high potassium, low sodium buffer solution (10mM Hepes 150 mM KCl, 5 mM D-glucose and 1.0% FBS at pH 7.5) containing 10^{-5}M bbATP and 25 μl of the high potassium buffer solution containing 3 x 10^{-5}M test compound (more preferably 5 x 10^{-4}M, more preferably 1 x 10^{-4}M, more preferably 1 x 10^{-3}M) The plate is covered with a plastic sheet and incubated at 37°C for one hour The plate is then read in a Perkin-Elmer fluorescent plate reader excitation 520 nm, emission 595 nm, slit widths Ex 15 nm, Em 20 nm. For the purposes of comparison bbATP (a $P2X_7$ receptor agonist) and pyridoxal 5 phosphate (a $P2X_7$ receptor antagonist) can be used

separately in the test as controls. From the readings obtained, a pIC_{50} figure can be calculated for each test compound, this figure being the negative logarithm of the concentration of test compound necessary to reduce the bbATP agonist activity by 50%

In like manner the compounds of the invention can be tested for antagonist activity at the $P2X_7$ receptor using the cytokine IL-1β as the readout. Blood collected from normal volunteers in the presence of heparin is fractionated using lymphocyte separation medium obtained from Organon Technica (Westchester PA) The region of the resulting gradient containing banded mononuclear cells is harvested, diluted with 10 ml of Maintenance Medium (RPMI 1640 5% FBS 25 mM Hepes pH 7.2, 1% penicillin/streptomycin), and cells are collected by centrifugation The resulting cell pellet was suspended in 10 ml of Maintenance Medium and a cell count was performed. In an average experiment, 2×10^5 mononuclear cells are seeded into each well of 96-well plates in a total volume of 0 1 ml Monocytes are allowed to adhere for 2 hours after which the supernatants are discarded and the attached cells are rinsed twice and then incubated in Maintenance Medium overnight at 37°C in a 5% CO_2 environment.

The cultured monocytes can be activated with 10 ng/ml LPS (E. coli serotype 055.B5 Sigma Chemicals St. Louis, MO). Following a 2-hour incubation, the activation medium is removed, the cells are rinsed twice with 0 1 ml of Chase Medium (RPMI 1640 1% FBS 20 mM Hepes 5 mM $NaHCO_3$ pH 6.9) and then 0 1 ml of Chase Medium containing a test agent is added and the plate is incubated for 30 minutes each test agent concentration can be evaluated in triplicate wells ATP then is introduced (from a 100 mM stock solution, pH 7) to achieve a final concentration of 2 mM and the plate is incubated at 37°C for an additional 3 hours Media were harvested and clarified by centrifugation and their IL-1β content was determined by ELISA (R&D Systems Minneapolis MN)

V PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS

The compounds of the present invention (e.g. compounds of Formula I) can be capable of further forming both pharmaceutically acceptable salts,

including but not limited to acid addition and/or base salts Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the acid addition and base salts (including disalts) thereof Examples of suitable salts can be found for example in Stahl and Wermuth *Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use* Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002) and Berge et al. "Pharmaceutical Salts" *J of Pharmaceutical Science* 1977 66 1 19

Pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of Formula I include non-toxic salts derived from inorganic acids such as hydrochloric, nitric phosphoric, sulfuric, hydrobromic, hydriodic, phosphorus, and the like as well as the salts derived from organic acids such as aliphatic mono- and dicarboxylic acids, phenyl-substituted alkanoic acids hydroxy alkanoic acids alkanedioic acids aromatic acids aliphatic and aromatic sulfonic acids etc Such salts thus include the acetate, aspartate, benzoate, besylate (benzenesulfonate) bicarbonate/carbonate bisulfate, caprylate, camsylate (camphor sulfonate) chlorobenzoate, citrate, edisylate (1,2-ethane disulfonate) dihydrogenphosphate, dinitrobenzoate, esylate (ethane sulfonate), fumarate, gluceptate gluconate glucuronate hibenzate, hydrochloride/chloride hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isobutyrate monohydrogen phosphate, isethionate D-lactate, L-lactate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate (methanesulfonate), metaphosphate, methylbenzoate methylsulfate, 2-napsylate (2-naphthalene sulfonate), nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmoate, phenylacetate, phosphate phthalate, propionate, pyrophosphate, pyrosulfate, saccharate, sebacate, stearate suberate, succinate sulfate sulfite, D-tartrate, L-tartrate tosylate (toluene sulfonate), and xinafoate salts, and the like of compounds of Formula I. Also contemplated are the salts of amino acids such as arginate, gluconate galacturonate, and the like.

The acid addition salts of the basic compounds are prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce the salt in the conventional manner The free base form may be regenerated by contacting the salt form with a base and isolating the free base in the conventional manner The free base forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility in polar solvents, but otherwise the salts are equivalent to their respective free base for purposes of the present invention

Pharmaceutically acceptable base addition salts are formed with metals or amines such as alkali and alkaline earth metal hydroxides or of organic amines Examples of metals used as cations are aluminum, calcium, magnesium, potassium, sodium, and the like. Examples of suitable amines include arginine, choline, chloroprocaine, N,N'-dibenzylethylenediamine, diethylamine, diethanolamine, diolamine, ethylenediamine (ethane-1,2-diamine) glycine, lysine, meglumine, N methylglucamine olamine procaine (benzathine) and tromethamine.

The base addition salts of acidic compounds are prepared by contacting the free acid form with a sufficient amount of the desired base to produce the salt in the conventional manner The free acid form may be regenerated by contacting the salt form with an acid and isolating the free acid in a conventional manner The free acid forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility in polar solvents but otherwise the salts are equivalent to their respective free acid for purposes of the present invention

VI. PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS OF ADMINISTRATION

Thus invention also provides for pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of crystalline 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy-3-methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide comprising less than 2.5% residual organic solvent admixed with at least one pharmaceutically acceptable carrier and pharmaceutical compositions comprising: a therapeutically effective amount of a 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide comprising residual organic solvent admixed with at least one pharmaceutically acceptable carrier wherein said 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide has a melting point onset of between 108 °C ± 0 5 and 112 °C ± 0.5 as measured by Differential Scanning Calorimetry Pharmaceutical compositions of 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4 5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide may be

prepared by admixing at least one pharmaceutically acceptable carrier with crystalline 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin 2-yl] benzamide.

The phrase "pharmaceutical composition" refers to a composition suitable for administration in medical or veterinary use. The phrase "therapeutically effective amount" means an amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof sufficient to inhibit, halt, or allow an improvement in the disease being treated when administered alone or in conjunction with another pharmaceutical agent or treatment in a particular subject or subject population. For example in a human or other mammal, a therapeutically effective amount can be determined experimentally in a laboratory or clinical setting, or may be the amount required by the guidelines of the United States Food and Drug Administration, or equivalent foreign agency for the particular disease and subject being treated.

It should be appreciated that determination of proper dosage forms, dosage amounts and routes of administration is within the level of ordinary skill in the pharmaceutical and medical arts, and is described below

A compound of the present invention can be formulated as a pharmaceutical composition in the form of a syrup, an elixir a suspension, a powder a granule a tablet, a capsule, a lozenge, a troche, an aqueous solution a cream, an ointment, a lotion, a gel an emulsion, etc Preferably a compound of the present invention will cause a decrease in symptoms or a disease indicia associated with a IL-1 mediated disorder as measured quantitatively or qualitatively

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of the present invention, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders tablets, pills, capsules, cachets, suppositories, and dispersible granules A solid carrier can be one or more substances which may also act as diluents flavoring agents binders, preservatives tablet disintegrating agents, or an encapsulating material.

In powders the carrier is a finely divided solid which is in a mixture with the finely divided active component. In tablets the active component is mixed

with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

The powders and tablets contain from 1% to 95% (w/w) of the active compound. In certain embodiments the active compound ranges from 5% to 70% (w/w) Suitable carriers are magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar lactose, pectin dextrin starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, a low melting wax, cocoa butter and the like. The term 'preparation" is intended to include the formulation of the active compound with encapsulating material as a carrier providing a capsule in which the active component with or without other carriers is surrounded by a carrier which is thus in association with it. Similarly cachets and lozenges are included. Tablets, powders capsules pills cachets, and lozenges can be used as solid dosage forms suitable for oral administration

For preparing suppositories a low melting wax such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter is first melted and the active component is dispersed homogeneously therein, as by stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds allowed to cool, and thereby to solidify

Liquid form preparations include solutions suspensions and emulsions for example, water or water/propylene glycol solutions. For parenteral injection, liquid preparations can be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution.

Aqueous solutions suitable for oral use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants flavors, stabilizers, and thickening agents as desired. Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water with viscous material such as natural or synthetic gums, resins methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and other well known suspending agents.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for oral administration Such liquid forms include solutions, suspensions, and emulsions These preparations may contain in addition to the active component, colorants, flavors,

stabilizers buffers, artificial and natural sweeteners dispersants, thickeners, solubilizing agents, and the like.

The pharmaceutical preparation is preferably in unit dosage form. In such form the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of preparation such as packeted tablets, capsules and powders in vials or ampules Also, the unit dosage form can be a capsule, tablet, cachet, or lozenge itself or it can be the appropriate number of any of these in packaged form.

The quantity of active component in a unit dose preparation may be varied or adjusted from 0 1 mg to 1000 mg, preferably 1 0 mg to 100 mg, or from 1% to 95% (w/w) of a unit dose, according to the particular application and the potency of the active component. The composition can, if desired, also contain other compatible therapeutic agents.

Pharmaceutically acceptable carriers are determined in part by the particular composition being administered, as well as by the particular method used to administer the composition. Accordingly there are a wide variety of suitable formulations of pharmaceutical compositions of the present invention (see, e g. *Remington. The Science and Practice of Pharmacy* 20th ed. Gennaro et al. Eds Lippincott Williams and Wilkins 2000)

A compound of the present invention, alone or in combination with other suitable components can be made into aerosol formulations (i.e. they can be "nebulized") to be administered via inhalation Aerosol formulations can be placed into pressurized acceptable propellants such as dichlorodifluoromethane, propane nitrogen, and the like.

Formulations suitable for parenteral administration, such as, for example, by intravenous intramuscular intradermal, and subcutaneous routes, include aqueous and non aqueous isotonic sterile injection solutions, which can contain antioxidants buffers, bacteriostats, and solutes that render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient, and aqueous and nonaqueous sterile suspensions that can include suspending agents, solubilizers thickening agents, stabilizers, and preservatives In the practice of this invention, compositions can be administered, for example, by intravenous infusion, orally topically

intraperitoneally intravesically or intrathecally The formulations of compounds can be presented in unit-dose or multi-dose sealed containers, such as ampules and vials. Injection solutions and suspensions can be prepared from sterile powders granules, and tablets of the kind previously described.

The dose administered to a subject, in the context of the present invention should be sufficient to affect a beneficial therapeutic response in the subject over time. The term "subject" refers to a member of the class Mammalia. Examples of mammals include, without limitation, humans, primates chimpanzees, rodents mice, rats rabbits horses livestock, dogs, cats sheep, and cows

The dose will be determined by the efficacy of the particular compound employed and the condition of the subject, as well as the body weight or surface area of the subject to be treated. The size of the dose also will be determined by the existence, nature, and extent of any adverse side-effects that accompany the administration of a particular compound in a particular subject. In determining the effective amount of the compound to be administered in the treatment or prophylaxis of the disorder being treated, the physician can evaluate factors such as the circulating plasma levels of the compound, compound toxicities, and/or the progression of the disease, etc In general, the dose equivalent of a compound is from about 1 µg/kg to 100 mg/kg for a typical subject. Many different administration methods are known to those of skill in the art.

For administration, compounds of the present invention can be administered at a rate determined by factors that can include, but are not limited to the pharmacokinetic profile of the compound, contraindicated drugs, and the side-effects of the compound at various concentrations, as applied to the mass and overall health of the subject. Administration can be accomplished via single or divided doses.

Examples of a typical tablet, parenteral, and patch formulation include the following:

TABLET FORMULATION EXAMPLE 1

Tablet Formulation	
Ingredient	Amount
2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy 3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl]-benzamide comprising 0 17% residual organic solvent	50 mg
Lactose	80 mg
Cornstarch (for mix)	10 mg
Cornstarch (for paste)	8 mg
Magnesium Stearate (1%)	2 mg
	150 mg

The compounds of the present invention (e.g. a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof) can be mixed with the lactose and cornstarch (for mix) and blended to uniformity to a powder The cornstarch (for paste) is suspended in 6 mL of water and heated with stirring to form a paste. The paste is added to the mixed powder and the mixture is granulated. The wet granules are passed through a No. 8 hard screen and dried at 50°C. The mixture is lubricated with 1% magnesium stearate and compressed into a tablet. The tablets are administered to a patient at the rate of 1 to 4 each day for treatment of a IL-1 mediated disease (e.g. rheumatoid arthritis)

PARENTERAL SOLUTION FORMULATION EXAMPLE 1

In a solution of 700 mL of propylene glycol and 200 mL of water for injection can be added 20 0 g of 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide comprising 0 17% residual organic solvent. The mixture is stirred, and the pH is adjusted to 5.5 with hydrochloric acid. The volume is adjusted to

1000 mL with water for injection. The solution is sterilized, filled into 5 0 mL ampules, each containing 2.0 mL (40 mg of invention compound) and sealed under nitrogen. The solution is administered by injection to a subject suffering from a IL-1 mediated disease (e.g. rheumatoid arthritis) and in need of treatment.

PATCH FORMULATION EXAMPLE 1

Ten milligrams of 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy 3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide comprising less than 0 17% residual organic solvent can be mixed with 1 mL of propylene glycol and 2 mg of acrylic-based polymer adhesive containing a reamous cross-linking agent. The mixture is applied to an impermeable backing (30 cm^2) and applied to the upper back of a patient for sustained release treatment of a IL-1 mediated disease (e.g. rheumatoid arthritis).

VII. *METHODS FOR TREATING IL-1 MEDIATED DISEASES*

The compounds compositions, and pharmaceutical compositions of the present invention can be administered to a subject suffering from a IL-1 mediated disease.

IL-1 mediated diseases can be treated prophylactically acutely and chronically using compounds of the present invention, depending on the nature of the disease. Typically the host or subject in each of these methods is human, although other mammals can also benefit from the administration of a compound of the present invention.

In therapeutic applications, the compounds of the present invention can be prepared and administered in a wide variety of oral and parenteral dosage forms. The term "administering" refers to the method of contacting a compound with a subject. Thus, the compounds of the present invention can be administered by injection, that is, intravenously intramuscularly intracutaneously subcutaneously intraduodenally parentally or intraperitoneally Also, the compounds described herein can be administered by inhalation, for example, intranasally Additionally the compounds of the present invention can be administered transdermally topically via implantation, transdermally topically and via implantation. In certain embodiments, the compounds of the present

invention are delivered orally The compounds can also be delivered rectally bucally intravaginally ocularly andially or by insufflation.

The compounds utilized in the pharmaceutical method of the invention can be administered at the initial dosage of about 0 001 mg/kg to about 100 mg/kg daily In certain embodiments the daily dose range is from about 0 1 mg/kg to about 10 mg/kg. The dosages, however may be varied depending upon the requirements of the subject, the severity of the condition being treated, and the compound being employed. Determination of the proper dosage for a particular situation is within the skill of the practitioner Generally treatment is initiated with smaller dosages which are less than the optimum dose of the compound. Thereafter the dosage is increased by small increments until the optimum effect under circumstances is reached. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day if desired. The term 'treatment" includes the acute, chronic or prophylactic diminishment or alleviation of at least one symptom or characteristic associated with or caused by the disorder being treated. For example treatment can include diminishment of several symptoms of a disorder inhibition of the pathological progression of a disorder or complete eradication of a disorder The compounds of the present invention can be co-administered to a subject. The term "co-administered" means the administration of two or more different pharmaceutical agents or treatments (e.g. radiation treatment) that are administered to a subject by combination in the same pharmaceutical composition or separate pharmaceutical compositions Thus co-administration involves administration at the same time of a single pharmaceutical composition comprising two or more pharmaceutical agents or administration of two or more different compositions to the same subject at the same or different times For example, a subject that is administered a first dosage that comprises a compound of the present invention at 8 a.m. and then is administered a second therapeutic agent at 1 12 hours later e.g., 6 p.m. of that same day has been co-administered with a compound of the present invention and the second therapeutic agent. Alternatively for example, a subject could be administered with a single dosage comprising a compound of the present invention and a second therapeutic agent at 8 a.m. has been co-administered with a compound of the present invention and the second therapeutic agent.

Thus compounds of the invention can also be co-administered with compounds that are useful for the treatment of cancer (e.g cytotoxic drugs such as TAXOL® taxotere GLEEVEC® (Imatinib Mesylate), adriamycin, daunomycin, cisplatin, etoposide, a vinca alkaloid, vinblastine, vincristine, methotrexate or adriamycin, daunomycin cis-platinum, etoposide, and alkaloids such as vincristine farnesyl transferase inhibitors endostatin and angiostatin, VEGF inhibitors and antimetabolites such as methotrexate. The compounds of the present invention may also be used in combination with a taxane derivative, a platinum coordination complex, a nucleoside analog, an anthracycline, a topoisomerase inhibitor or an aromatase inhibitor) Radiation treatments can also be co-administered with a compound of the present invention for the treatment of cancers

The compounds of the invention can also be co-administered with compounds that are useful for the treatment of a thrombolytic disease, heart disease stroke, etc (e.g. aspirin, streptokinase, tissue plasminogen activator urokinase, anticoagulants, antiplatelet drugs (e.g. PLAVIX®- clopidogrel bisulfate) a statin (e.g. LIPITOR® (Atorvastatin calcium) ZOCOR® (Simvastatin), CRESTOR® (Rosuvastatin) etc) a Beta blocker (e.g, Atenolol), NORVASC® (amlodipine besylate), and an ACE inhibitor (e.g. Accupril® (Quinapril Hydrochloride) Lisinopril etc.)

The compounds of the invention can also be co-administered for the treatment of hypertension with compounds such as ACE inhibitors lipid lowering agents such as statins, LIPITOR® (Atorvastatin calcium) calcium channel blockers such as NORVASC® (amlodipine besylate). The compounds of the present invention may also be used in combination with fibrates, beta-blockers, NEPI inhibitors Angiotensin 2 receptor antagonists and platelet aggregation inhibitors

For the treatment of inflammatory diseases, including rheumatoid arthritis, the compounds of the invention may be co-administered with agents such as TNF-α inhibitors such as anti TNFα monoclonal antibodies (such as REMICADE® CDP-870 and HUMIRA™ (adalimumab) and TNF receptor-immunoglobulin fusion molecules (such as ENBREL®) RITUXAN® (Rituximab), IL-1 inhibitors,

receptor antagonists or soluble IL-1Rα (e g. KINERET™ or ICE inhibitors), an IL-6 monoclonal antibody an IL-6 receptor monoclonal antibody (e.g MRA (Chugai)), an M-CSF monoclonal antibody nonsteroidal anti inflammatory agents (NSAIDS) piroxicam, diclofenac, naproxen, flurbiprofen, fenoprofen, ketoprofen ibuprofen fenamates mefenamic acid, indomethacin, sulindac, apazone, pyrazolones phenylbutazone, aspirin, COX 2 inhibitors (such as CELEBREX® (celecoxib) VIOXX® (rofecoxib), BEXTRA® (valdecoxib) and etoricoxib, metalloprotease inhibitors (preferably MMP 13 selective inhibitors), NEUROTIN® pregabalin, low dose methotrexate sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine, d-penicillamine, auranofin or parenteral or oral gold.

The compounds of the invention may be co-administered with existing therapeutic agents for the treatment of osteoarthritis Suitable agents to be used in combination include standard non-steroidal anti-inflammatory agents (hereinafter NSAID s) such as piroxicam, diclofenac propionic acids such as naproxen flurbiprofen fenoprofen ketoprofen and ibuprofen fenamates such as mefenamic acid, indomethacin, sulindac, apazone, pyrazolones such as phenylbutazone, salicylates such as aspirin COX 2 inhibitors such as celecoxib, valdecoxib, rofecoxib and etoricoxib, analgesics and intraarticular therapies such as corticosteroids and hyaluronic acids such as hyalgan and synvisc

The compounds of the invention may also be co-administered with antiviral agents such as Viracept, AZT acaciovir and famciclovir and antisepsis compounds such as Valant.

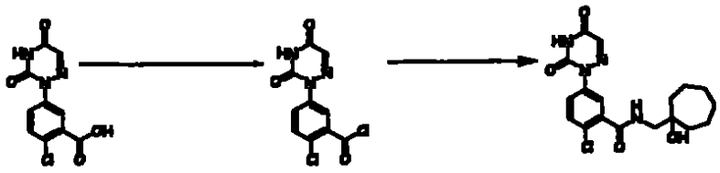
The compounds of the present invention may further be co-administered with CNS agents such as antidepressants (such as sertraline), anti Parkinsonian drugs (such as deprenyl, L-Dopa, Requip, Mirapex, MAOB inhibitors such as selegine and rasagiline, comP inhibitors such as Tasmar A 2 inhibitors, dopamine reuptake inhibitors, NMDA antagonists, Nicotine agonists, Dopamine agonists and inhibitors of neuronal nitric oxide synthase), NEURONTIN® pregabalin, and anti Alzheimer's drugs such as ARICEPT® tacrine, propentofylline or metrifonate.

The compounds of the present invention may additionally be co-administered with osteoporosis agents such as EVISTA® (raloxifene

hydrochloride), droloxifene, lasofoxifene or FOSAMAX® and immunosuppressant agents such as FK 506 and rapamycin.

EXAMPLES

It is understood that the examples and embodiments described herein are for illustrative purposes only and that various modifications or changes in light thereof will be suggested to persons skilled in the art and are to be included within the spirit and purview of this application and the scope of the appended claims. All publications patents and patent applications cited herein are hereby incorporated by reference in their entirety for all purposes



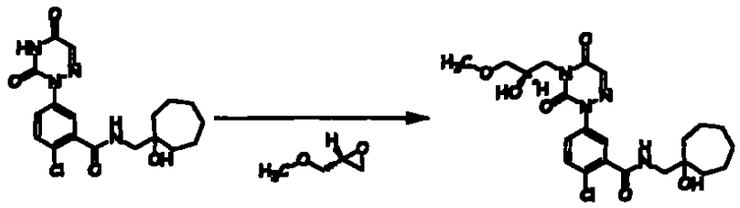
Intermediate 1. 2-Chloro-5 (3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl)-N (1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide

To a 200 L glass lined reactor 7.50 kg of 2-Chloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl)-benzoic acid and 72 L of dichloromethane was added and allowed to stir at 20-22 °C To this suspension was added, 3 75 L of oxalyl chloride over five minutes followed by 75 ml of N,N Dimethylformamide (DMF) The resulting acid chloride (2-Chloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl)-benzoyl chloride) was then isolated on a filter washed with isopropyl ether and blown dry with nitrogen gas. While the acid chloride was being dried on the filter 4.03 kg of 1-aminomethyl-cycloheptanol HCl 2.31 kg of sodium hydroxide, and 52.5 L of water was added to the 200 L reactor and allowed to stir until a homogeneous solution was formed. The acid chloride was then added to this solution and stirred for 4 h at 20-22 °C at which time an HPLC assay showed reaction completion. The reaction mixture was then adjusted to pH 3 with 6N HCl followed by isolation of the crude Intermediate 1 (2-Chloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl)-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide) on a filter The reactor and filter were washed with water and the crude Intermediate 1 was blown dry Intermediate 1 was then recrystalized by

64

63

taking the material on the filter up in 75 L of methanol, heating to 70° C, adding 37.5 L water and cooling to 20° C After stirring for 12 h, Intermediate 1 was isolated on a filter and washed with a water:methanol (2.1) solution and allowed to dry for 48 h in a vacuum dryer 8.0 kg of Intermediate 1 was isolated (73% yield). ^{1}H NMR spectroscopy was performed on a Varian 400 MHz spectrometer with d_6-DMSO as solvent. ^{1}H NMR δ 12.37 (s, 1H) 8.32 –8 34 (t, 1H) 7 65 (s, 1H) 7.53 – 7.59 (m, 3H) 4.24 (s, 1H), 3.32 (s 1H) 2 49 – 3.20 (d, 1H), 2.48 (m, 2H) 1.33 1.63 (m, 10H) MS 393 1 (M+1)



Example 1 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3-methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide. To a 200 L glass lined reactor DMF 9.6 L and Silica gel 4 12 kg was added and allowed to stir for a half an hour the resulting mixture remained as a slurry Intermediate 1 (2 75 kg, 7 moles) was then added and at this point the mixture became a solution after stirring for half an hour R-( )-methyl glycidyl ether (954 g, 10.5 moles) was then added drop wise while the temperature of the reactor was heated at 80° C for 16 h. After HPLC assay showed reaction completion the reactor was cooled to 25° C and ethyl acetate 82.5 L was added to precipitate the silica gel The silica gel was then filtered off and the ethyl acetate layer was extracted three successive times with 14 L of saturated sodium bicarbonate and then once with 14 L of water The ethyl acetate layer was atmospherically concentrated at 76-78°C to about 14 L and then seeded with crystalline 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide to initiate crystallization 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3-methoxy-propyl)-3 5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl] benzamide was isolated on a filter and dried in vacuum oven over the weekend to give 2 5 kg, 74% yield. ^{1}H & ^{13}C NMR spectra, Mass spec of 481.4 (M+1), & HPLC-UV were consistent with the

structure of 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3-methoxy-propyl)-3 5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl]-benzamide.

Example 2 Intermediate 1 (1 g, 2 5 mmol), DMF (3ml 3 vol), (R)-( )-Glycidyl methyl ether (230 mg, 2.6 mmol, 1.05 equiv), and boron trifluoride diethyl etherate (3 6 mg, 0 025 mmol, 0 1 mol%) were combined in a test tube and heated under nitrogen to 80° C for 16 hours HPLC-UV analysis on a ZORBAX® SB-CN column (0 2% phosphoric acid in water- acetonitrile (1 1)) showed roughly a 9 1 ratio of Intermediate 1 to the product 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl]-benzamide.

Example 3. To a 200 L glass lined reactor 4.3 kg of 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl]-benzamide was synthesized as in Example 1 was added followed by the addition of ethyl acetate (130 L) The reactor was then heated to 78° C taking 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R-hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide into solution. The reactor was then cooled to 25° C and extracted with water (21.5 L). The ethyl acetate layer was then transferred to a 55 gal drum. Through an inline filter the ethyl acetate layer was transferred back to the 200 L reactor and atmospherically concentrated to about 20 L.

An aliquot was taken and placed in a round bottom flask, and crystallization was initiated by scratching with a metal rod. The mixture was filtered and dried under vacuum to give the seed crystal material The seed crystal material was added back to the reactor and after several hours of stirring a thick slurry was observed at 0°C. n-Hexane (8.6 L) was then added in one portion via vacuum to the reactor and the reactor was allowed to stir at –10° C overnight. The material was isolated on a filter and dried over the weekend in a vacuum oven. GC-headspace analysis indicated the material contained 2.6% residual ethyl acetate. The material had a melting point onset of 106.5°C as determined using differential scanning calorimetry (see below).

GC-headspace was determined in these examples with an Agilent GC 6850 Model G2630A, Hewlett Packard Headspace Auto sampler 7694 and a DB642, DB-624, 30 meters x 0.32 mm I.D. fused silica, 1.8 µm film column. The method used had an Oven Temperature Program of 40° (5 minutes) followed by heating at 2° C/minute to 46 C, followed by heating at 25 C/minute to 225° C and holding for 2 minutes at 225° C. The injector was at 180° C. The column flow was nitrogen gas at a flow of approximately 8.5 psi or 1.6 ml/minute. The split flow was approximately 47 ml/minute. The split ratio was approximately 30:1. An FID detector at 250° C was employed.

Example 4. To a 50 L glass lined reactor 2-chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide (3.9 kg) (from Example 3) and acetone (11.7 L) was added. The reactor was then heated to 55° C taking 2-chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide into solution. The reactor was then cooled over 4 h to 20° C crystallization was induced by adding 2 g of seed crystal of 2-chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide to the reactor. After stirring overnight at 20° C a thick slurry was observed. A sample was filtered and then vacuum dried. GC headspace analysis gave 0.21 % residual acetone (Example 4, Sample A).

n-Heptane (24 L) was then added to a head tank via an inline filter and added over 4 h to the 50 L reactor. The mixture was allowed to crystallize overnight at 20° C. A sample was filtered and then vacuum dried. GC headspace analysis gave 0.18 % residual acetone (Example 4, Sample B). The material was isolated on a filter and blown dry with nitrogen gas overnight followed by drying in a vacuum oven (40-50°C) over the weekend. GC headspace analysis gave 0.17 % residual acetone (Example 4, Sample C).

The material was then dried in a vacuum oven (40-50°C) for about an additional 5.5 hours to give Example 4, Sample D.

Differential Scanning Calorimetry of 2-chloro-N-(1 hydroxy cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy-3-methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl] benzamide

Differential Scanning Calorimetry (DSC) was carried out on a Mettler-Toledo 822e Differential Scanning Calorimeter on Example 4, Sample A, Example 4 Sample B Example 4 Sample C and Example 4, Sample D The method employed 1 5 mg of sample aluminum 40 µl pan, with a start temperature of 30°C and a final temperature of 300°C. The heating rate was 5°C/minute. The sampling interval was 1 second. The nitrogen gas flow rate was 60 ml/min The DSC thermal profile of Example 4 Sample D is shown in Figure 1 A melting onset temperature was detected at about 110.5°C The melting onset temperatures for Example 4 Sample A, Example 4, Sample B and Example 4 Sample C are reported in Table 2

Table 2

Sample	DSC mp
Example 4 Sample A	111.3°C
Example 4 Sample B	111.4°C
Example 4, Sample C	111.3°C
Example 4, Sample D	110.5°C

Solid-State ^{13}C-NMR of 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3-methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide, Example 4, Sample D

Approximately 70 mg of Example 4, Sample D was tightly packed into a 4mm ZrO spinner for the sample analyzed. The one-dimensional ^{13}C spectra were collected at ambient pressure using ^{1}H ^{13}C cross-polarization magic angle spinning (CPMAS) at 293 K on a Bruker 4mm BL CPMAS probe positioned into a wide-bore Bruker Biospin Avance DSX 500 MHz NMR spectrometer The sample was spun at 15 0 kHz corresponding to the maximum specified spinning speed for the 4mm spinners The fast spinning speed minimized the intensities of the spinning side bands. To optimize the signal sensitivity the cross-polarization contact time was adjusted to 2.3 ms, and the decoupling power was set to 85 kHz.

The carbon spectra were acquired with 5 940 scans with a recycle delay of 10 seconds They were referenced using an external sample of adamantane, setting its upfield resonance to 29.5 ppm.

The resulting ^{13}C CPMAS spectrum of Example 4 Sample D material is shown in Figure 2. The carbon peak list is given in Table 3 Please note that the numbering of the carbon peaks in Table 3 does not correspond to the numbering of carbon atoms in the 2-chloro-N (1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy 3-methoxy-propyl)-3 5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl] benzamide molecule (Structure 1) Some of the carbons in the molecule showed two ^{13}C peaks which agrees with different conformation per asymmetric unit observed in the single crystal structure.

Structure 1

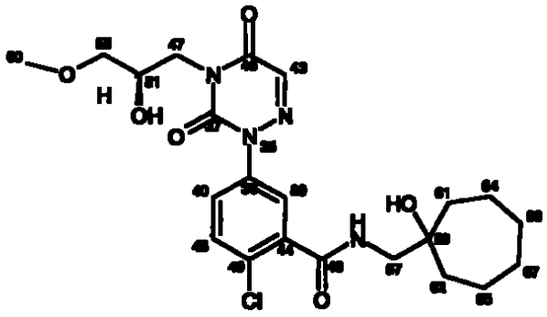


Table 3

Peak	^{13}C shift (ppm)	Intensity (arbitrary units)	Peak	^{13}C shift (ppm)	Intensity (arbitrary units)
1	169 8	6.22	18	66 9	2.42
2	156.8	9 11	19	65 1	3.55
3	149.3	2.83	20	60.4	5 82
4	148.4	2 77	21	57.2	5 19
5	140 6	4.38	22	53.4	3 14
6	139 7	4.56	23	50.4	0 13
7	138 7	9.47	24	43 9	1.85
8	136 9	3 13	25	40 0	1 76

9	132.2	4.5	26	38.2	6 84
10	131 9	4.49	27	37 3	5.47
11	130.8	5 5	28	36.6	2.7
12	129.5	3 7	29	31.4	3 11
13	128 7	3 55	30	29.3	5.2
14	126 5	2.71	31	23.2	4.48
15	125.2	2.6	32	22.7	3 96
16	74.0	12	33	20.4	3.04
17	73 1	3.68	34	19.2	1.06

Powder X ray Diffraction (PXRD) analysis of 2-chloro-N (1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl] benzamide (Example 4, Sample D)

The X ray powder diffraction pattern was collected using a Bruker D5000 diffractometer equipped with CuK_α (fine focus x ray tube) radiation (Generator 40 kV 30 mA), fixed slits (Divergence slit: 1 mm Scattering slit. 1 mm, Receiving slit. 0 6 mm) and a Kevex PSI or Sol X solid state detector Data was collected from 3 0 to 40 0 degrees in two theta using a step size of 0 04 degree and a step time of 1 0 second. The scan mode was continuous. The 2-theta values are reported in Table 4

Table 4

peak list (2-theta ± 0 2)

(Peak intensity may vary depending on the particle size and morphology)

Angle 2-Theta	Intensity %	Angle 2-Theta	Intensity %
7 8	11	23.3	13 1
8 1	100	23.9	9 8
10.5	10.3	24.3	14.5
11 7	21 3	24.6	7.6
13.2	5.2	25 1	9.9
13 7	8 1	25.9	9.2

14.3	5 7	26.2	12.7
14.9	21 6	27 1	30 9
15 6	5.2	27.6	9 6
16.4	86.9	28.2	5.2
17.3	17.5	28 7	4.9
17 7	17.3	28 8	4.9
18.3	19	29.4	6.4
18.9	9.2	30 0	10.2
19 1	9 9	30.3	14
19 7	85.9	30 9	7.9
20.3	9.5	31 1	7 7
20.9	8 8	31 9	6.2
21.2	33 3	33.4	5 9
21 6	24	33 8	6.4
22.2	33 8	34.3	7.5
22.6	17.6	35.2	8 9
22.8	6.7	37 1	6.2

The x ray powder diffraction patterns of Example 4, Sample A, Example 4 Sample B and Example 4 Sample C were consistent with that of Example 4, Sample D

Examples 5 13

The starting material for Examples 5-13 was from Example 3 The x-ray powder diffraction patterns of Examples 5 13 were consistent with that of Example 4, Sample D

Example 5

5 g of 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl] benzamide was taken up in 50 ml of n Butyl Acetate at 125° C then concentrated to 25 ml the resulting solids were filtered and dried in a vacuum oven

Example 6

5 g of 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3-methoxy-propyl)-3 5-dioxo-4 5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl]-benzamide was taken up in 25 ml of methyl ethyl ketone (MEK) at 70° C. 25 ml of Hexanes was added and the resulting solids were filtered off and dried in a vacuum oven.

Example 7

19 g of 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4 5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin 2-yl]-benzamide was passed through a hand sieve and dried in vacuum oven.

Example 8

15 5 g of 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R-hydroxy-3-methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl]-benzamide was taken up in 75 ml of methanol at 50° C the solution was then cooled to ambient temperature and 75 ml of water was added forming an oil that after 24 hours turned to solids The solids were filtered off and dried in a vacuum oven.

Example 9

1 g of 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide was heated to 60° C in 10 ml of n Heptane for 4 hours The mixture was then cooled to ambient temperature and the solids were filtered and dried in a vacuum oven.

Example 10

1 g of 2-chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide was heated to 60° C in 10 ml of Diisopropyl Ether for 4 hours The mixture was then cooled to ambient temperature and the solids were filtered and dried in a vacuum oven.

Example 11

10 g of 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide was heated to

60° C in 100 ml of Diisopropyl Ether for 4 hours The mixture was then cooled to ambient temperature and the solids were filtered and dried in a vacuum oven

Example 12

10 g of 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R-hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide was heated to 60° C in 1000 ml of n Heptane for 4 hours. The mixture was then cooled to ambient temperature and the solids were filtered and dried in a vacuum oven

Example 13

10 g of 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin 2-yl] benzamide was taken up in 30 ml of Acetone at 50° C. The mixture was cooled to ambient temperature and 60 ml of n Heptane was added. The solids were filtered off and dried in a vacuum oven

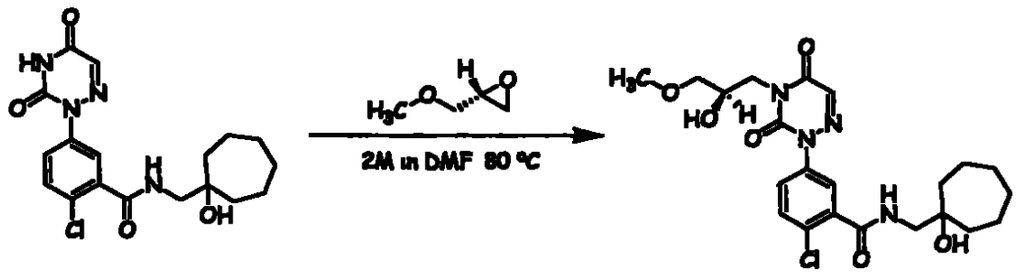
Example 15

50 mg of 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide was dissolved in 1 mL of acetone, tetrahydrofuran or methyl ethyl ketone. The solution was heated briefly to ensure dissolution To the solution, 2.5 mL of diisopropyl ether was added at 25°C to afford crystalline solids having x-ray diffraction patterns consistent with that of Example 4, Sample D

Example 16

50 mg of 2-chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl]-benzamide was dissolved 1 mL of acetone tetrahydrofuran or methyl ethyl ketone. The solution was heated briefly to ensure dissolution. The solution was added to 2.5 mL of diisopropyl ether at 25°C to afford crystalline solids having x-ray diffraction patterns consistent with that of Example 4, Sample D

Example 17 2-Chloro-*N* (1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R-hydroxy 3-methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3*H* [1,2,4]triazin 2-yl] benzamide



2.25 kg (1.00 equivalent) 2-Chloro-5-(3 5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1 2,4]triazin 2-yl)-*N*-(1 hydroxy-cycloheptyl methyl)-benzamide, 0 780 kg (1 5 equivalents) R methyl glycidyl ether and 3.38 kg silica gel (JT Baker Lot No X46590) were combined in 6 75 L of N,N-dimethylformamide and heated to 80°C The reaction mixture was cooled and 76.5 L (68 1 kg) ethyl acetate was added to precipitate out the silica gel, which was then filtered off The ethyl acetate phase was then washed with saturated sodium bicarbonate (4 50 kg/2 9 L) to remove residual 2-Chloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl)-*N* (1 hydroxy-cycloheptyl methyl)-benzamide, followed by concentration of the ethyl acetate layer to a lower volume. 2-Chloro-*N*-(1-hydroxy cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R-hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3*H* [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide was crystallized out of the ethyl acetate phase and isolated by filtration

A sample of the resulting 2-Chloro-*N*-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3*H*-[1,2,4]triazin 2-yl] benzamide was isolated and dried. GC headspace analysis for residual solvents, as described in Example 4, gave identified the following residual solvent concentrations.

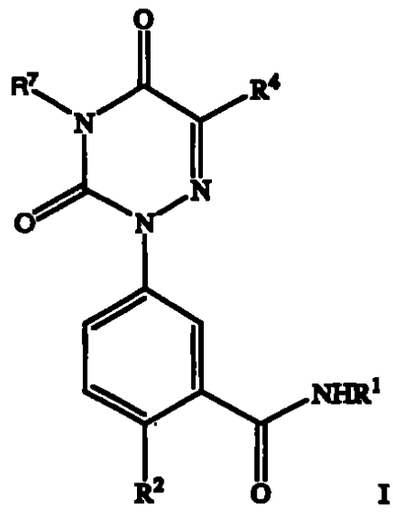
Methanol	Ethanol	Acetone	Ethyl Acetate	n-Heptane	2-methoxymethyl-oxirane
		0.2%	<0.01%	0.01%	<0.01%-ND

ND is not detected

CLAIMS

What is claimed is

1 A method of preparing a compound of formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^1 is (C_1 C_6)alkyl optionally substituted by (C_3-C_8)cycloalkyl phenyl naphthyl 5 or 6-membered heterocycloalkyl, or a 5- or 6-membered heteroaryl, wherein each of said (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl phenyl naphthyl, 5 or 6-membered heterocycloalkyl or 5- or 6-membered heteroaryl are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydroxy halo, CN (C_1-C_6)alkyl HO(C_1 C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl NH(C=O)-, NH_2(C=O)- (C_1-C_6)alkoxy or (C_3-C_8)cycloalkyl

R^2 is hydrogen halo -CN or (C_1-C_6)alkyl, wherein said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted by one to three moieties, independently selected from the group consisting of halo, hydroxy amino, -CN (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy -CF_3 CF_3O- (C_1-C_6)alkyl NH [(C_1 C_6)alkyl]$_2$-N (C_1-C_6)alkyl-S- (C_1-C_6)alkyl-(S=O)- (C_1-C_6)alkyl

(SO_2)-, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)- formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_3-C_6)cycloalkyl

wherein R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy -CN HO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with one to three fluoro, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with one to three fluoro, HO_2C-(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)- $R^5R^6N(O_2S)$- (C_1-C_6)alkyl-(O_2S)-NH (C_1-C_6)alkyl-O_2S [(C_1-C_6)alkyl N] $R^5R^6N(C=O)$- $R^5R^6N(CH_2)_m$- phenyl, naphthyl, (C_3-C_8)cycloalkyl 5 or 6-membered heteroaryl, 5 or 6-membered heterocycloalkyl, phenyl-O- naphthyl-O- (C_3-C_8)cycloalkyl-O-, 5- or 6-membered heteroaryloxy and 5 or 6-membered heterocycloalkyl-O- and

R^7 is $-CH_2-C(R^{10}R^{11})-OH$, wherein R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of

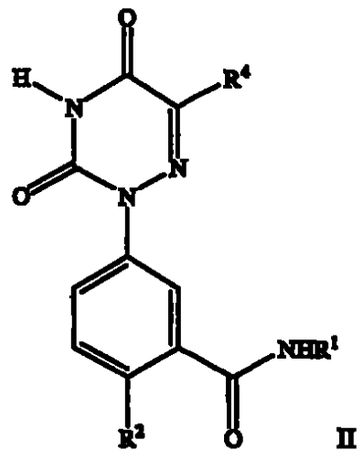
hydrogen phenyl, and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with one to three halos hydroxy -CN (C_1-C_6)alkoxy- $((C_1-C_6)$alkyl$)_n$-N (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- (C_3-C_8)cycloalkyl (C=O)- 5 or 6-membered heterocycloalkyl (C=O)- phenyl-(C=O)- naphthyl (C=O)- 5 or 6-membered heteroaryl-(C=O)- (C_1-C_6)alkyl-(C=O)O- (C_1-C_6)alkyl-O(C=O)- (C_3-C_8)cycloalkyl, phenyl naphthyl, 5 or 6-membered heterocycloalkyl and 5- or 6-membered heteroaryl,

R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of hydrogen (C_1-C_6)alkyl HO-(C_2-C_6)alkyl and (C_3-C_8)cycloalkyl, or R^5 and R^6 may optionally be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5 or 6-membered heterocycloalkyl

n is one or two and

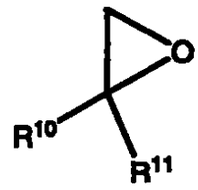
m is one or two;

wherein said method comprises reacting a compound of formula II



II

with a compound of Formula VIII



VIII

in the presence of at least one Lewis acid.

2 The method of claim 1 wherein said Lewis acid is selected from

(a) boron trifluoride diethyl etherate,

(b) Al_2O_3 $Ti(O\text{-}Pr^i)_4$, $LiClO_4$, or $Zn(OAc)_2$

(c) $Eu(OTf)_3$, $Dy(OTf)_3$ $Ho(OTf)_3$ $Er(OTf)_3$ $Lu(OTf)_3$ $Yb(OTf)_3$, $Nd(OTf)_3$ $Gd(OTf)_3$ $Lu(OTf)_3$ $La(OTf)_3$ $Pr(OTf)_3$ $Tm(OTf)_3$ $Sc(OTf)_3$ $Sm(OTf)_3$ $AgOTf$ or $Y(OTf)_3$

(d) $AlCl_3$ AlI_3 AlF_3, $AlBr_3$ $AsCl_3$, AsI_3 AsF_3, $AsBr_3$ BCl_3 BBr_3 BI_3 BF_3 $FeCl_3$ $FeBr_3$, FeI_3 FeF_3 $FeCl_2$, $FeBr_2$, FeI_2, FeF_2, $GaCl_3$ GaI_3 GaF_3 $GaBr_3$ $MgCl_2$, MgI_2, MgF_2, $MgBr_2$ $NbCl_5$, $SbCl_3$ SbI_3 SbF_3, $SbBr_3$ $SbCl_5$ SbI_5 SbF_5 $SbBr_5$ $SnCl_2$, SnI_2 SnF_2, $SnBr_2$, $SnCl_4$, SnI_4, SnF_4, $SnBr_4$, $TiBr_4$, $TiCl_2$ $TiCl_3$ $TiCl_4$, TiF_3 TiF_4, TiI_4, $ZnCl_2$, ZnI_2, ZnF_2, or $ZnBr_2$.

(e) BF_3BCl_3 SMe_2 BI_3 SMe_2, BF_3 SMe_2, BBr_3 SMe_2, $BF_3\text{-}OEt_2$, Et_2AlCl, $EtAlCl_2$ $MgCl_2\text{-}OEt_2$, $MgI_2\text{-}OEt_2$, $MgF_2\text{-}OEt_2$ $MgBr_2\text{-}OEt_2$, Et_2AlCl $EtAlCl_2$ or $Zn(OAc)_2$ and

(f) $(CH_3CO_2)_2Co$, $CoBr_2$, $CoCl_2$, CoF_2 CoI_2, $Co(NO_3)_2$, cobalt (II) triflate cobalt (II) tosylate, $(CH_3CO_2)_2Cu$, $CuBr_2$, $CuCl_2$, CuF_2, CuI_2, $Cu(NO_3)_2$, copper (II) triflate, copper (II) tosylate $(CH_3CO_2)_2Ni$ $NiBr_2$, $NiCl_2$, NiF_2, NiI_2, $Ni(NO_3)_2$, nickel (II) triflate, or nickel (II) tosylate.

3 The method of claim 1 wherein said Lewis acid is a silica gel.

4. The method of claim 3 wherein said compound of formula VIII is (R)-( )-glycidyl methyl ether

5 The method of claim 3 wherein said compound of formula II is 2-Chloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl)-N (1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide.

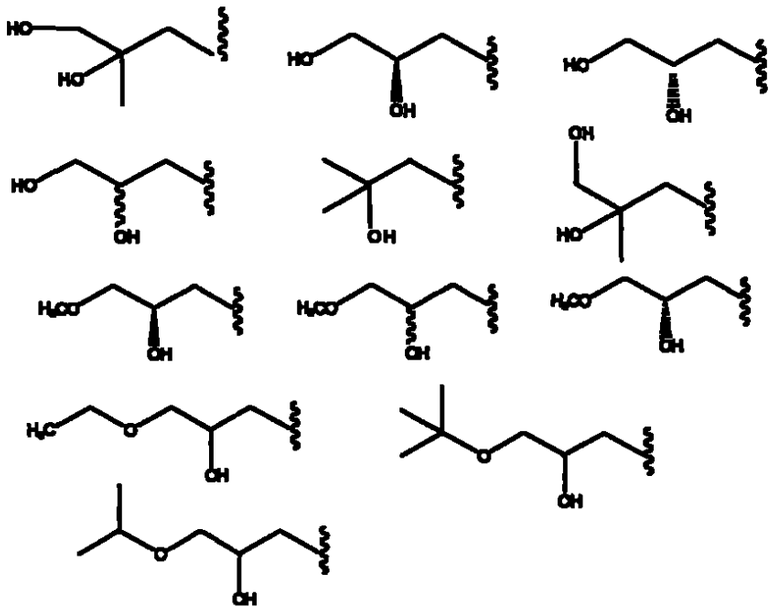
6 The method of claim 3 wherein said compound of formula I is 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3 5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl] benzamide.

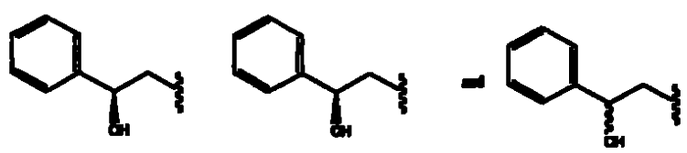
7 The method of claim 1 wherein R^1 is a (C_1-C_4)alkyl optionally substituted by (C_3-C_8)cycloalkyl wherein said (C_1-C_4)alkyl or (C_3-C_8)cycloalkyl are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydroxy halo, CN (C_1-C_6)alkyl $HO(C_1-C_6)$alkyl, (C_1-C_6)alkyl $NH(C=O)$- $NH_2(C=O)$- (C_1-C_6)alkoxy or $(C_3$ $C_8)$cycloalkyl

8 The method of claim 7 wherein R^2 is chloro, methyl or ethyl.

9 The method of claim 8 wherein R^4 is hydrogen and R^7 is $-CH_2-C(R^{10}R^{11})$-OH, wherein R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with $(C_1$ $C_6)$alkoxy- or -OH.

10 The method of claim 9 wherein R^7 is hydrogen and R^7 is selected from the group consisting of





11 A method of preparing 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide, wherein said method comprises reacting 2-Chloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl)-N-(1 hydroxy cycloheptylmethyl)-benzamide with (R)-( )-glycidyl methyl ether in the presence of at least one Lewis acid.

12 A composition of 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy 3-methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl]-benzamide comprising:

crystalline 2-Chloro-N (1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide and

less than 2.5 % residual organic solvent.

13 A process for preparing a composition of crystalline 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5 dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl]-benzamide comprising less than 2.5% residual organic solvent comprising:

(a) combining n heptane with a solution of acetone comprising 2-Chloro-N (1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin 2-yl] benzamide to generate crystals of 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy 3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide, and

(b) isolating crystals of 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R hydroxy-3 methoxy propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl] benzamide comprising less than 2.5 % (w/w) residual organic solvent.

14. A method of treating a subject suffering from a disease selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, osteoarthritis, psoriatic arthritis, psoriasis, inflammatory diseases and autoimmune diseases the method comprising:

administering a therapeutically effective amount of crystalline 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R-hydroxy-3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide comprising less than 2.5 % residual organic solvent.

15 A pharmaceutical composition comprising:

a therapeutically effective amount of crystalline 2-Chloro-N-(1 hydroxy-cycloheptylmethyl)-5 [4-(2R hydroxy 3 methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H [1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide comprising less than 2.5% residual organic solvent admixed with at least one pharmaceutically acceptable carrier

FIG 1

5
mW
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 min
30
mWmin^-1
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 min

FIG 2

FIG 3

Lin (Counts)
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
3
10
20
30
40
2 Theta Scale

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/002102

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D253/06 A61K31/53 A61P19/02 A61P29/00

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 BEILSTEIN Data CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/042191 A (PFIZER) 22 May 2003 (2003-05-22)	1-11
X	claims 7 8 10 example 50	12-15
A	WO 01/87852 A (PHARMACIA) 22 November 2001 (2001-11-22) the whole document	1-15
A	DATABASE BEILSTEIN 27 June 1988 (1988-06-27) XP002351674 Database accession no REACTION ID 1454381 abstract & SHATALOV ET AL CHEM HETEROCYCL COMPD (ENGL TRANSL) vol 16 no 3 1980 pages 299-302	1-13

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 November 2005	16/11/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Cortés J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/002102

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE BEILSTEIN 27 June 1988 (1988-06-27) XP002351675 Database accession no REACTION ID 1413299 abstract & BOTROS ET AL PHARMAZIE vol 34 1979 pages 746-747	1-13
P X	WO 2004/058270 A (PFIZER) 15 July 2004 (2004-07-15) example 61	1-15

International Application No. PCT/IB2005/002102

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II 1

Although claim 14 is directed to a method of treatment of the human/animal body the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition Although claims are directed to a method of treatment of the human/animal body the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition

---

Continuation of Box II 1

Rule 39 1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

86
85

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/002102

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1 [X] Claims Nos..
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. [ ] Claims Nos..
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos..
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1 [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos..

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos..

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interna[illegible]ed Application No
PCT/IB2005/002102

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03042191 A	22-05-2003	BR 0214044 A	13-10-2004
		CA 2466724 A1	22-05-2003
		CN 1585755 A	23-02-2005
		EP 1448535 A1	25-08-2004
		HU 0401936 A2	28-01-2005
		JP 2005509653 T	14-04-2005
		MA 27144 A1	03-01-2006
		NO 20041922 A	01-06-2004
		ZA 200402754 A	08-04-2005
WO 0187852 A	22-11-2001	AU 1923601 A	26-11-2001
WO 2004058270 A	15-07-2004	AU 2003285716 A1	22-07-2004
		CA 2512193 A1	15-07-2004
		EP 1581232 A1	05-10-2005
		NL 1025148 A1	01-07-2004

PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACIÓN DE INHIBIDORES DE P2X7

REFERENCIAS CRUZADAS A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos nº 60/583 813 presentada el 29 de Junio de 2004

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El receptor purinérgico $P2X_7$ (previamente conocido como receptor P2Z) que es un canal de iones activado con ligando está presente en una variedad de tipos de células sobre todo aquellas conocidas por estar involucradas en procesos inflamatorios/inmunes de forma específica macrófagos mastocitos y linfocitos (T y B) La activación del receptor $P2X_7$ por parte de nucleótidos extracelulares en particular el adenosintrifosfato lleva a la liberación de interleuquina 1β (IL 1β) y a la formación de células gigantes (macrófagos / células microgliales) desgranulación (mastocitos) y proliferación (células T) apoptosis y liberación de L-selectina (linfocitos) Los receptores $P2X_7$ están también localizados en las células que presentan antígeno (APC) queratinocitos células acinares de la saliva (células parótidas) hepatocitos y células mesangiales

Se conocen antagonistas de $P2X_7$ en la técnica tales como los descritos en las publicaciones de patente internacional WO 01/46200 WO 01/42194 WO 01/44213 WO 99/29660 WO 00/61569 WO 99/29661 WO 99/29686 WO 00/71529 y WO 01/44170 así como también en el documento WO 2003/042191

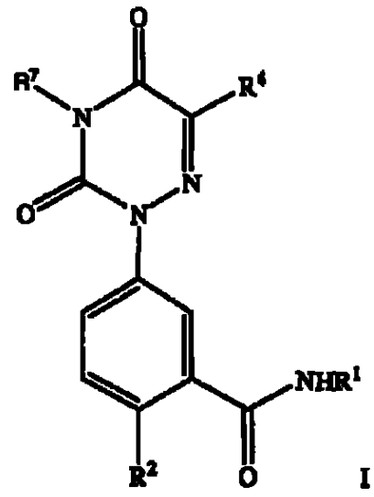
Las benzamidas heteroarilamidas y amidas inversas para usos distintos a la inhibición del receptor $P2X_7$ se describen en diversas publicaciones tales

como las publicaciones de patente internacional WO 97/22600 EP 138 527 WO 00/71509 WO 98/28269 WO 99/17777 y WO 01/58883

Los antagonistas del receptor $P2X_7$ se están identificando para el tratamiento de enfermedades humanas (véase por ejemplo Alcaraz y col (2003) *Bioorg Med Chem Lett* 13(22) 4043 a 4046 Baxter y col (2003) *Bioorg Med Chem Lett* 13(22) 4047 4050) Hay una necesidad de composiciones adicionales y procedimientos de preparación de compuestos que puedan inhibir el receptor $P2X_7$ para uso como agentes farmacéuticos

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

En un aspecto la presente invención proporciona procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

en la que R^1 es alquilo (C_1 C_8) opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C_3 C_8) fenilo naftilo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros en el que cada uno de dichos alquilo (C_1 C_8) cicloalquilo (C_3 C_8) fenilo naftilo

heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos seleccionados independientemente del grupo constituido por hidroxi halo CN alquilo (C_1 C_6) HO-alquilo (C_1-C_6) alquil (C_1 C_6) NH(C=O) NH_2(C=O) alcoxi (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_6)

R^2 es hidrógeno halo -CN o alquilo (C_1-C_6) en el que dicho alquilo (C_1 C_6) está opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados entre el grupo constituido por halo hidroxi amino CN alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1 C_6) -CF_3 CF_3O alquil (C_1-C_6) NH [alquil (C_1-C_6)]$_2$-N alquil (C_1-C_6)-S-alquil (C_1 C_6) (S=O) alquil (C_1-C_6) (SO_2) alquil (C_1 C_6)-O-(C=O) formilo alquil (C_1 C_6) (C=O) y cicloalquilo (C_3-C_6)

en la que R^4 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno halo hidroxi CN HO-alquilo (C_1 C_6) alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro HO_2C-alquil (C_1 C_6)-O (C=O) $R^5R^6N(O_2S)$ alquil (C_1-C_6) (O_2S) NH alquil (C_1-C_6) O_2S-[alquil (C_1 C_6) N] R^5R^6N(C=O) $R^5R^6N(CH_2)_m$- fenilo naftilo cicloalquilo (C_3-C_6) heteroarilo de 5 ó 6 miembros heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros fenil O naftil O cicloalquil (C_3-C_6) O o heteroariloxi de 5 ó 6 miembros y heterocicloalquil-O de 5 ó 6 miembros y

R^7 es –CH_2-C($R^{10}R^{11}$) OH en la que R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente del grupo constituido por

hidrógeno fenilo y alquilo (C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno a

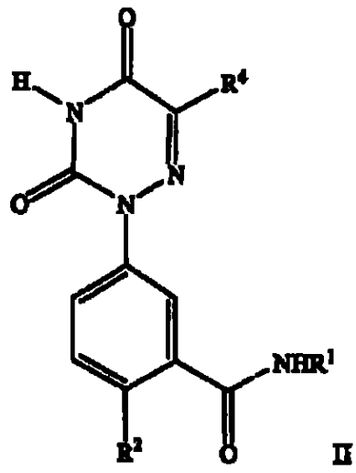
tres halos hidroxi -CN alcoxi (C_1 C_6) (alquil (C_1-C_6))$_n$ N alquil (C_1 C_6) (C=O) cicloalquil (C_3-C_6) (C=O) heterocicloalquil (C=O) de 5 ó 6 miembros fenil (C=O) naftil (C=O) heteroaril (C=O) de 5 ó 6 miembros alquil (C_1 C_6) (C=O)O- alquil (C_1-C_6)-O(C=O) cicloalquilo (C_3-C_6) fenilo naftilo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por hidrógeno alquilo (C_1 C_6) HO-alquilo (C_2-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_6) o R^5 y R^6 se pueden tomar conjuntamente de forma opcional con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros

n es uno o dos y

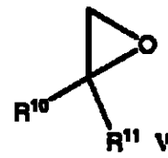
m es uno o dos

en el que dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



II

con un compuesto de fórmula VIII



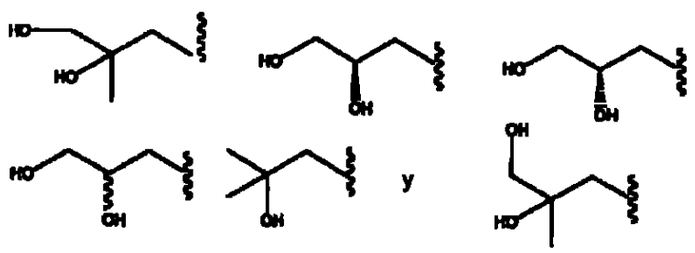
VIII,

en la presencia de al menos un ácido de Lewis En ciertas realizaciones el ácido de Lewis es un ácido de Lewis inorgánico En otras realizaciones el ácido de Lewis es dietileterato de trifluoruro de boro Aun en otras realizaciones el ácido de Lewis es Al_2O_3 $Ti(O\ Pr^i)_4$ $LiClO_4$ o $Zn(OAc)_2$ Aun en otra realización el ácido de Lewis se selecciona entre (a) $Eu(OTf)_3$ $Dy(OTf)_3$ $Ho(OTf)_3$ $Er(OTf)_3$ $Lu(OTf)_3$ $Yb(OTf)_3$ $Nd(OTf)_3$ $Gd(OTf)_3$ $Lu(OTf)_3$ $La(OTf)_3$ $Pr(OTf)_3$ $Tm(OTf)_3$ $Sc(OTf)_3$ $Sm(OTf)_3$ AgOTf o $Y(OTf)_3$ (b) $AlCl_3$ AlI_3 AlF_3 $AlBr_3$ $AsCl_3$ AsI_3 AsF_3 $AsBr_3$ BCl_3 BBr_3 BI_3 BF_3 $FeCl_3$ $FeBr_3$ FeI_3 FeF_3 $FeCl_2$ $FeBr_2$ FeI_2 FeF_2 $GaCl_3$ GaI_3 GaF_3 $GaBr_3$ $MgCl_2$ MgI_2 MgF_2 $MgBr_2$ $NbCl_5$ $SbCl_3$ SbI_3 SbF_3 $SbBr_3$ $SbCl_5$ SbI_5 SbF_5 $SbBr_5$ $SnCl_2$ SnI_2 SnF_2 $SnBr_2$ $SnCl_4$ SnI_4 SnF_4 $SnBr_4$ $TiBr_4$ $TiCl_2$ $TiCl_3$ $TiCl_4$ TiF_3 TiF_4 TiI_4 $ZnCl_2$ ZnI_2 ZnF_2 o $ZnBr_2$ (c) $BF_3BCl_3\ SMe_2$ $BI_3\ SMe_2$ $BF_3\ SMe_2$ $BBr_3\ SMe_2$ $BF_3\ OEt_2$ Et_2AlCl $EtAlCl_2$ $MgCl_2\ OEt_2$ $MgI_2\ OEt_2$ $MgF_2\ OEt_2$ $MgBr_2\ OEt_2$ Et_2AlCl $EtAlCl_2$ o $Zn(OAc)_2$ y (d) $(CH_3CO_2)_2Co$ $CoBr_2$ $CoCl_2$ CoF_2 CoI_2 $Co(NO_3)_2$ triflato de cobre (II) tosilato de cobalto (II) $(CH_3CO_2)_2Cu$ $CuBr_2$ $CuCl_2$ CuF_2 CuI_2 $Cu(NO_3)_2$ triflato de cobre (II) tosilato de cobre (II) $(CH_3CO_2)_2Ni$ $NiBr_2$ $NiCl_2$ NiF_2 NiI_2 $Ni(NO_3)_2$ triflato de níquel (II) o tosilato de níquel (II) Aun en otras realizaciones el ácido de Lewis es un gel de sílice En ciertas realizaciones la reacción se lleva a cabo en N N-dimetilformamida N N dimetilacetamida o N metilpirrolidinona o mezclas de los mismos En determinadas realizaciones está presente menos de 6 moles de un compuesto de fórmula VIII por 1 mol de un compuesto de fórmula II está presente menos

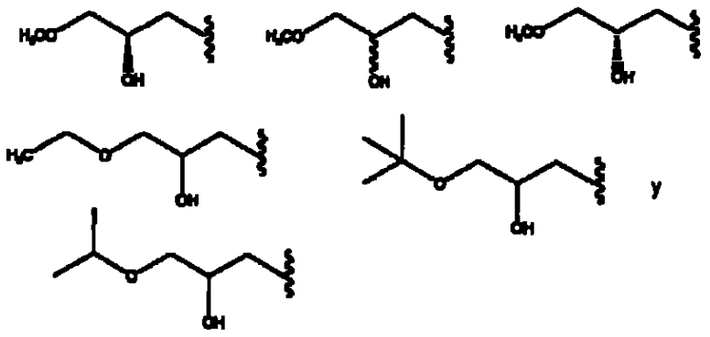
de 5 moles de un compuesto de fórmula VIII por 1 mol de un compuesto de fórmula II o está presente entre 1 y 2 moles de un compuesto de fórmula VIII por un mol de un compuesto de fórmula II En otras realizaciones el compuesto de fórmula VIII es (R) ( )-glicidilmetil éter En realizaciones adicionales el compuesto de fórmula II es 2 cloro-5-(3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il) N (1 hidroxi-cicloheptilmetil)benzamida En determinadas realizaciones el compuesto de fórmula I es 2-cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida En ciertas realizaciones se proporcionan procedimientos de preparación de 2 cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo 4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida en los que dicho procedimiento comprende hacer reaccionar 2-cloro 5-(3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il) N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) benzamida con (R) ( )-glicidilmetil éter en presencia de un gel de sílice en el que la reacción se lleva a cabo en N N dimetilformamida N N-dimetilacetamida o N metilpirrolidinona o mezclas de los mismos El procedimiento también incluye realizaciones en las que R^1 es un alquilo (C_1 C_4) opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C_3-C_8) en el que dicho alquilo (C_1 C_4) o cicloalquilo (C_3-C_8) están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidroxi halo CN alquilo (C_1-C_8) HO-alquilo (C_1-C_8) alquil (C_1 C_8) NH(C=O) NH_2(C=O) alcoxi (C_1 C_8) o cicloalquilo (C_3-C_8) R^2 puede ser cloro metilo o etilo en ciertas realizaciones R^4 es hidrógeno y R^7 es $-CH_2$-C($R^{10}R^{11}$) OH en la que R^{10} y R^{11} se pueden seleccionar independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con alcoxi (C_1-C_8) u –OH en otras realizaciones R^7 se puede seleccionar entre el

grupo constituido por

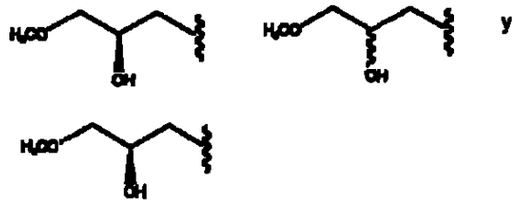
(a)



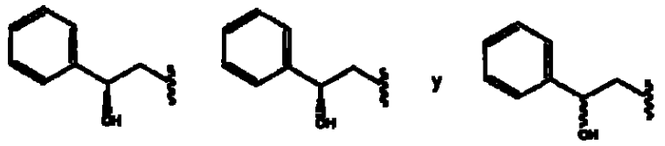
aun en otras realizaciones R^7 se puede seleccionar entre el grupo constituido por



(b)



(c)



En otro aspecto la presente invención proporciona composiciones de 2

cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5-[4 (2R hidroxi-3-metoxi propil) 3 5-dioxo 4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida que comprende 2 cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5-[4-(2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida cristalina y menos del 2 5% de disolvente orgánico residual En ciertas realizaciones las composiciones comprenden menos del 2 0% (en relación peso/peso) de disolvente orgánico residual entre 0 1 y 2 0% (en relación peso/peso) de disolvente orgánico residual entre 0 1 y 0 5% (en relación peso/peso) de disolvente orgánico residual o entre 0 05 y 0 5% (en relación peso/peso) de disolvente orgánico residual En ciertas realizaciones el disolvente orgánico residual es la acetona En determinadas realizaciones la composición presenta un comienzo del punto de fusión de entre 108° C ± 0 5 y 112° C ± 0 5 medido por calorimetría de barrido diferencial En determinadas realizaciones la composición presenta un comienzo del punto de fusión de entre 110° C ± 0 5 y 112° C ± 0 5 medido por calorimetría de barrido diferencial En ciertas realizaciones la composición presenta una difracción en polvo de rayos X que comprende los siguientes valores 2 theta ± 0 2 medidos usando radiación de CuK_{α} 8 1 16 4 19 7 21 2 22 2 y 27 1 Aún en otras realizaciones la composición presenta una difracción en polvo de rayos X que comprende los siguientes valores 2 theta ± 0 2 medidos usando radiación de CuK_{α} 8 1 11 7 14 9 16 4 18 3 19 7 21 2 21 6 22 2 22 6 y 27 1 En otras realizaciones la composición presenta una difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2 theta ± 0 2 medidos usando radiación de CuK_{α} 7 8 8 1 10 5 11 7 13 2 13 7 14 3 14 9 15 6 16 4 17 3 17 7 18 3 18 9 19 1 19 7 20 3 20 9 21 2 21 6 22 2 22 6 22 8 23 3 23 9 24 3 24 6 25 1 25 9 26 2 27 1 27 6 28 2 28 7 28 8 29 4 30 0 30 3 30 9

31 1 31 9 33 4 33 8 34 3 35 2 y 37 1 En ciertas realizaciones las composiciones se pueden caracterizar también por una resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que comprende las siguientes diferencias de desplazamientos químicos entre más baja la resonancia en ppm y otras resonancias 150 6 137 6 119 5 y 54 8 En ciertas realizaciones la composición se caracteriza por una resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que comprende las siguientes diferencias de desplazamientos químicos entre la más baja resonancia en ppm y otras resonancias 150 6 137 6 130 1 129 2 121 4 120 5 119 5 117 7 113 112 7 111 6 110 3 109 5 107 3 106 54 8 53 9 47 7 45 9 41 2 38 34 2 31 2 24 7 20 8 19 0 18 1 17 4 12 2 10 1 4 0 3 5 y 1 2 En ciertas realizaciones la composición se caracteriza por una resonancia magnética nuclear ^{13}C en estado sólido que comprende los siguientes desplazamientos químicos expresados en partes por millón 169 8 156 8 138 7 y 74 0 En ciertas realizaciones la composición se caracteriza por una resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que comprende los siguientes desplazamientos químicos expresados en partes por millón 169 8 156 8 149 3 148 4 140 6 139 7 138 7 136 9 132 2 131 9 130 8 129 5 128 7 126 5 125 2 74 0 73 1 66 9 65 1 60 4 57 2 53 4 50 4 43 9 40 0 38 2 37 3 36 6 31 4 29 3 23 2 22 7 20 4 y 19 2

En otro aspecto la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de una composición de 2-cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida que comprende menos del 2 5% de disolvente orgánico residual que comprenden combinación de n heptano con una solución de acetona que comprende 2-cloro N (1 hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2R hidroxi 3 metoxi

propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida para generar cristales de 2 cloro N (1 hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5 dihidro 3H [1 2 4]triazin-2 il] benzamida y aislamiento de cristales de 2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4-(2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5 dihidro 3H [1 2 4]triazin-2 il] benzamida que comprende menos del 2 5% (en relación peso/peso) de disolvente orgánico residual En ciertas realizaciones el aislamiento comprende el filtrado de cristales del disolvente y secado de los cristales En otras realizaciones la composición presenta menos del 2 0% (en relación peso/peso) de disolvente orgánico residual Aun en otras realizaciones la composición presenta entre 0 1 y 2 0% (en relación peso/peso) de disolvente orgánico residual Aún en otras realizaciones la composición presenta entre 0 1 y 0 5% (en relación peso/peso) de disolvente orgánico residual El disolvente orgánico residual puede ser acetona En determinadas realizaciones la composición presenta un comienzo del punto de fusión de entre 108° C ± 0 5 y 112° C ± 0 5 medido por calorimetría de barrido diferencial En determinadas realizaciones la composición presenta un comienzo del punto de fusión de entre 110° C ± 0 5 y 112° C ± 0 5 medido por calorimetría de barrido diferencial En ciertas realizaciones la composición presenta una difracción en polvo de rayos X que comprende los siguientes valores 2 theta ± 0 2 medidos usando radiación de CuK_α 8 1 16 4 19 7 21 2 22 2 y 27 1 En otras realizaciones la composición presenta una difracción en polvo de rayos X que comprende los siguientes valores 2 theta ± 0 2 medidos usando radiación CuK_α 8 1 11 7 14 9 16 4 18 3 19 7 21 2 21 6 22 2 22 6 y 27 1 En realizaciones adicionales la composición presenta una difracción en polvo de rayos X que comprende los

98
97

siguientes valores 2 theta ± 0 2 medidos usando radiación CuK_{α} 7 8 8 1 10 5 11 7 13 2 13 7 14 3 14 9 15 6 16 4 17 3 17 7 18 3 18 9 19 1 19 7 20 3 20 9 21 2 21 6 22 2 22 6 22 8 23 3 23 9 24 3 24 6 25 1 25 9 26 2 27 1 27 6 28 2 28 7 28 8 29 4 30 0 30 3 30 9 31 1 31 9 33 4 33 8 34 3 35 2 y 37 1 En ciertas realizaciones las composiciones se pueden caractenzar también por una resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que comprende las siguientes diferencias de desplazamientos químicos entre la más baja resonancia en ppm y otras resonancias 150 6 137 6 119 5 y 54 8 En ciertas realizaciones la composición se caracteriza por una resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que comprende las siguientes diferencias de desplazamientos químicos entre la más baja resonancia en ppm y otras resonancias 150 6 137 6 130 1 129 2 121 4 120 5 119 5 117 7 113 112 7 111 6 110 3 109 5 107 3 106 54 8 53 9 47 7 45 9 41 2 38 34 2 31 2 24 7 20 8 19 0 18 1 17 4 12 2 10 1 4 0 3 5 y 1 2 En ciertas realizaciones la composición se caractenza por una resonancia magnética nuclear ^{13}C en estado sólido que comprende los siguientes desplazamientos químicos expresados en partes por millón 169 8 156 8 138 7 y 74 0 En ciertas realizaciones la composición se caracteriza por una resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que comprende los siguientes desplazamientos químicos expresados en partes por millón 169 8 156 8 149 3 148 4 140 6 139 7 138 7 136 9 132 2 131 9 130 8 129 5 128 7 126 5 125 2 74 0 73 1 66 9 65 1 60 4 57 2 53 4 50 4 43 9 40 0 38 2 37 3 36 6 31 4 29 3 23 2 22 7 20 4 y 19 2

En otro aspecto la invención se refiere a procedimientos para la preparación de una composición de 2-cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4-

(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida cristalina que comprende menos de 2 5% de disolvente orgánico residual que comprenden combinación de n heptano con una solución de acetona que comprende 2-cloro N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5-[4-(2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida para generar cristales de 2 cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5 dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida y aislamiento de cristales de 2-cloro N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5-[4-(2R hidroxi 3 metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida que comprende menos del 2 5% (en relación peso/peso) de disolvente orgánico residual En ciertas realizaciones el procedimiento comprende el filtrado de cristales del disolvente y secado de los cristales En ciertas realizaciones la composición presenta menos del 2 0% (en relación peso/peso) de disolvente orgánico residual entre 0 1 y 2 0% (en relación peso/peso) de disolvente orgánico residual o entre 0 1 y 0 5% (en relación peso/peso) de disolvente orgánico residual

En otro aspecto la presente invención proporciona procedimientos de tratamiento de un sujeto que sufre de una enfermedad seleccionada entre el grupo constituido por artritis reumatoide espondilitis anquilosante osteoartritis artritis psoriática psoriasis enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes comprendiendo el procedimiento administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende 2-cloro-N-(1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5-[4 (2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida cristalina que comprende menos del 2 5% de disolvente orgánico residual En ciertas realizaciones la enfermedad es artritis

reumatoide La enfermedad puede ser también una enfermedad mediada por IL 1 Como se definió en esta memoria una enfermedad mediada por IL 1 incluye pero sin limitarse a estas enfermedades o trastornos seleccionados del grupo constituido por artritis (incluyendo artritis psoriática síndrome de Reiter artritis reumatoide gota artritis traumática artritis rubella espondilitis reumatoide osteoartritis artritis gotosa y sinovitis aguda) enfermedad inflamatoria del intestino enfermedad de Crohn enfisema síndrome de insuficiencia respiratoria aguda síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos asma enfermedad pulmonar obstructiva crónica por bronquitis enfermedad inflamatoria pulmonar crónica silicosis sarcoidosis pulmonar reacciones alérgicas hipersensibilidad por contacto alérgico eccema dermatitis por contacto psoriasis quemaduras solares cáncer ulceración de tejidos restenosis enfermedad periodontal epidermolisis bulosa osteoporosis enfermedad de resorción ósea desprendimiento de implantes de articulaciones artificiales ateroesclerosis aneurisma aórtica insuficiencia cardiaca congestiva infarto de miocardio apoplejía isquemia cerebral trauma encefálico neurotrauma lesión en la médula espinal trastornos neurodegenerativos enfermedad de Alzheimer enfermedad de Parkinson migraña depresión neuropatía periférica dolor angiopatía amiloide cerebral potenciación nootrópica o de la cognición esclerosis lateral amiotrófica esclerosis múltiple angiogénesis ocular lesión de córnea degeneración macular cicatrización de la córnea esclerits curación de herida anormal quemaduras trastornos autoinmunes enfermedad de Huntington diabetes SIDA caquexia septicemia choque séptico choque endotóxico choque por conjuntivitis septicemia por bacterias gram negativas síndrome de choque

tóxico malaria cerebral daño por reperfusión cardiaca y renal trombosis glomerularonefritis reacción del huésped frente a injerto rechazo a aloinjerto toxicidad de transplante de órgano colitis ulcerosa o degeneración del musculo

En otro aspecto la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de una 2 cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil)-5-[4-(2R hidroxi 3 metoxi propil)-3 5-dioxo 4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida cristalina que comprende menos del 2 5% de disolvente orgánico residual mezclado con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable

En otro aspecto la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar 2 cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil)-5 [4-(2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida cristalina que comprende menos del 2 5% de disolvente orgánico residual con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable

En otro aspecto la presente invención proporciona composiciones de 2 cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo 4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida que comprenden 2 cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida cristalina que presenta un comienzo del punto de fusión entre 108° C $\pm$ 0 5 y 112° $\pm$ 0 5 medido por calorimetría de barrido diferencial En ciertas realizaciones la composición presenta un comienzo del punto de fusión entre 110° C $\pm$ 0 5 y 112° $\pm$ 0 5 medido por calorimetría de barrido diferencial

102
101

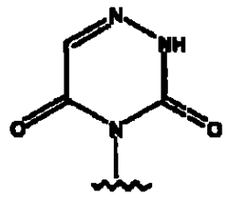
En otro aspecto la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden mezclado de una 2-cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida que presenta un comienzo de punto de fusión entre 108° C ± 0 5 y 112° ± 0 5 medido por calorimetría de barrido diferencial con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable

En otro aspecto la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de 2 cloro N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5-[4-(2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida cristalina que comprenden cristalización de 2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida a partir de una solución de acetona diisopropil éter acetato de n butilo n heptano metanol tetrahidrofurano o metiletilcetona

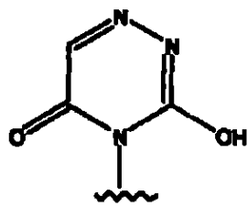
Los compuestos de esta invención incluyen todos los estereoisómeros (por ejemplo isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula I (por ejemplo enantiómeros R y S) así como también mezclas racémicas diastereoméricas y otras mezclas de tales isómeros

Los compuestos y sales de la presente invención pueden existir en varias formas tautoméricas incluyendo la forma enólica e imina y la forma ceto y enamina e isómeros geométricos y mezclas de los mismos Todas las formas tautoméricas están incluidas dentro del alcance de la presente invención Existen tautómeros como mezclas de un conjunto tautomérico en solución En forma sólida predomina normalmente un tautómero Incluso a pesar de poder describir un tautómero la presente invención incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos Un ejemplo de una estructura tautomérica es un

grupo de



Un especialista en la técnica apreciará que este grupo se puede representar también como su tautómero



La presente invención también incluye atropisómeros Los atropisómeros se refieren a compuestos de fórmula I que se pueden separar en isómeros restringidos rotacionalmente

Los compuestos de esta invención pueden contener enlaces dobles tipo olefínicos Cuando tales enlaces están presentes los compuestos de la invención existen como configuraciones cis y trans y como mezclas de las mismas

DEFINICIONES

El término grupo alquilo o alquilo incluye radicales de cadena de carbono lineal y ramificada El término alquileno se refiere a un diradical de un alcano no sustituido o sustituido Por ejemplo un alquilo C_{2-6} es un grupo alquilo que presenta de 2 a 6 átomos de carbono Ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal C_2-C_6 incluyen pero sin limitarse a estos etilo n propilo n butilo n-pentilo y n hexilo Ejemplos de grupos alquilo de cadena ramificada

incluyen pero sin limitarse a estos isopropilo terc-butilo isobutilo etc Ejemplos de grupos alquileno incluyen pero sin limitarse a estos CH_2 CH_2 CH_2 $-CH_2-CH(CH_3)$ CH_2- y $-(CH_2)_{1-3}$ Los grupos alquileno pueden estar sustituidos con grupos como se describen a continuación para alquilo

El término alquilo incluye tanto alquilos no sustituidos como alquilos sustituidos el ultimo de los cuales se refiere a restos alquilo que presentan sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más átomos de carbono del esqueleto de hidrocarburo Tales sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por halo I Br Cl F -OH COOH trifluorometilo NH_2 OCF_3 y O C_1 C_3

Por tanto son grupos alquilo sustituidos típicos el 2 3-dicloropentilo 3 hidroxi 5-carboxihexilo 2 aminopropilo pentaclorobutilo trifluorometilo metoxietilo 3 hidroxipentilo 4-clorobutilo 1 2-dimetil propilo y pentafluoroetilo

Halo incluye fluoro cloro bromo y yodo

El término cicloalquilo C_3-C_8 se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 8 carbonos Por tanto el término cicloalquilo C_3-C_8 abarca grupos cicloalquilo monocíclicos que contienen de 3 a 8 carbonos y grupos cicloalquilo bicíclicos que contienen 7 u 8 carbonos Ejemplos de cicloalquilos C_3-C_8 incluyen pero sin limitarse a estos ciclopropilo ciclobutilo ciclopentilo ciclohexilo cicloheptilo y biciclo[2 2 1]heptilo el grupo cicloalquilo puede contener opcionalmente 1 ó 2 dobles enlaces (es decir un cicloalquilenilo) incluyendo pero sin limitarse a estos ciclopentenilo ciclohexenilo y cicloheptenilo Un cicloalquilo C_3 C_8 puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_3 (por ejemplo metilo) y – O alquilo C_1-C_3 (por ejemplo metoxi) Ejemplos de grupos cicloalquilo

sustituidos incluyen pero sin limitarse a estos metil-ciclopropilo dimetil ciclohexilo 2 metil-ciclohexilo 3 metil-ciclohexilo 3 5-dimetil-ciclohexilo y 4 metil ciclohexilo

Un heterocicloalquilo de 5 miembros es un cicloalquilo monocíclico de 5 miembros estable que presenta de 2 a 4 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por 1 O 1 S 1 N 2 N 3N 1 S y 1 N 1 S y 2 N 1 O y 1 N y 1 O y 2 N Ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilos de 5 miembros estables incluyen el tetrahidrofuranilo dihidrofuranilo tetrahidrotienilo dihidrotienilo imidazolidinilo oxazolidinilo imidazolinilo isoxazolidinilo pirrolidinilo 2 pirrolinilo y 3-pirrolinilo

Un heterocicloalquilo de 6 miembros es un anillo cicloalquilo monocíclico de 6 miembros estable que presenta de 3 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por 1 O 2 O 1 S 2 S 1 N 2 N 3 N 1 S 1 O y 1 N 1 S y 1 N 1 S y 2 N 1 S y 1 O 1 S y 2 O 1 O y 1 N y 1 O y 2 N Ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilos de 6 miembros estables incluyen tetrahidropiranilo dihidropiranilo dioxanilo 1 3-dioxolanilo 1 4-ditianilo hexahidropirimidina morfolinilo piperazinilo pipendinilo 2H piranilo 4H piranilo pirazolidinilo pirazolinilo 1 2 3 6 tetrahidropiridinilo tetrahidrotiopiranilo 1 1 dioxo hexahidro-1λ^6 tiopiranilo 1 1 dioxo 1λ^6 tiomorfolinilo tiomorfolinilo tioxanilo y tritianilo

Los heterocicloalquilos anteriores pueden estar unidos por C o unidos por N Por ejemplo pipendinilo puede ser pipendin 1 ilo (unido por N) o pipendin-4-ilo (unido por C)

Abarcado dentro del término heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros están los anillos de 5 miembros que presentan un enlace doble carbono –

~~106~~
105

carbono o carbono – nitrógeno en el anillo (por ejemplo 2 pirrolinilo 3 pirrolinilo etc) y anillos de 6 miembros que presentan un enlace doble carbono-carbono o carbono nitrógeno en el anillo (por ejemplo dihidro-2H piranilo 1 2 3 4 tetrahidropirıdina 3 4-dihidro-2H [1 4]oxazina etc) Los heterocicloalquilos de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos como aquellos descritos anteriormente para cicloalquilos C_3 C_8 cuando sea posible

El término fenilo se refiere a grupos fenilo no sustituidos y sustituidos Un grupo fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo C_1-C_3 O alquilo C_1 C_3 OCF_3 halo y un cicloalquilo C_5-C_8

Los grupos fenilo sustituidos típicos incluyen pero sin limitarse a estos 3-clorofenilo 2 6-dibromofenilo 2 4 6-tribromofenilo 2 6-diclorofenilo 4-trifluorometilfenilo 3 metil fenilo 4-metil fenilo 3 5-dimetil fenilo 3 4 5-trimetoxi fenilo 3 5-dimetoxi fenilo 3 4-dimetoxi fenilo 3-metoxi fenilo 4-metoxi fenilo 3 5-difluoro-fenilo 4-cloro-fenilo 3-trifluorometil fenilo 3 5-dicloro fenilo 2 metoxi 5 metil fenilo 2 fluoro-5 metil fenilo 4-cloro-2 trifuorometil fenilo y similares

Un heteroarilo de 5 miembros es un radical de anillo aromático monocíclico de 5 miembros estable que presenta de 1 a 4 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por 1 O 1 S 1 N 2 N 3 N 4 N 1 S y 1 N 1 S y 2 N 1 O y 1 N y 1 O y 2 N Ejemplos ilustrativos de heteroarilos de 5 miembros estables incluyen pero sin limitarse a estos furanilo 2 furanilo 3-furanilo imidazolilo isoxazolilo isotiazolilo oxadiazolilo oxazolilo piridinilo 2 3 ó 4-piridinilo pirimidinilo 2 4- ó 5-pirimidinilo pirazolilo pirrolilo 2 o 3 pirrolilo pirazinilo piridazinilo 3 o 4

pindazinilo 2 pirazinilo tienilo 2 tienilo 3-tienilo tetrazolilo tiazolilo tiadiazolilo triazinilo y triazolilo

Un heteroarilo de 6 miembros es un radical de anillo aromático monocíclico de 6 miembros estable que presenta de 3 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por 1 N 2 N y 3 N Ejemplos ilustrativos de heteroarilo de 6 miembros estable incluyen pirdin 2 ilo pirdin-4 ilo pirimidin 2 ilo pindazin-4-ilo y pirazin 2 ilo

Un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo C_1 C_3 -O-alquilo C_1 C_3 OCF_3 y halo

Un grupo naftilo se refiere a grupos naftilo no sustituidos y sustituidos Un grupo naftilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo C_1 C_3 O alquilo C_1-C_3 OCF_3 halo y un cicloalquilo C_5-C_8

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1

Perfil térmico de calorimetría de barrido diferencial de 2 cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil)-5-[4 (2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida (ejemplo 4 muestra D)

Figura 2

Espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de 2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5 dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida (ejemplo 4 muestra D)

Figura 3

Espectro de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de 2 cloro N (1

hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin-2 il] benzamida (ejemplo 4 muestra D)

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

I INTRODUCCIÓN

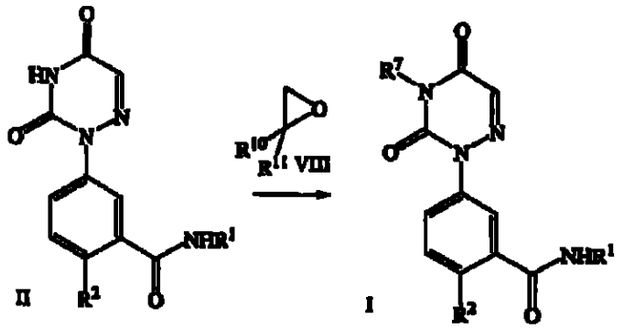
La presente invención se refiere a la preparación de compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son utiles como agentes en el tratamiento de enfermedades incluyendo enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide También se proporcionan composiciones de 2 cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida cristalina que comprenden menos del 2 5% de disolvente orgánico residual y procedimientos para la preparación de dichas composiciones Se proporcionan además procedimientos para la cristalización de 2 cloro-N-(1 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4 (2R hidroxi 3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5 dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida

II PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

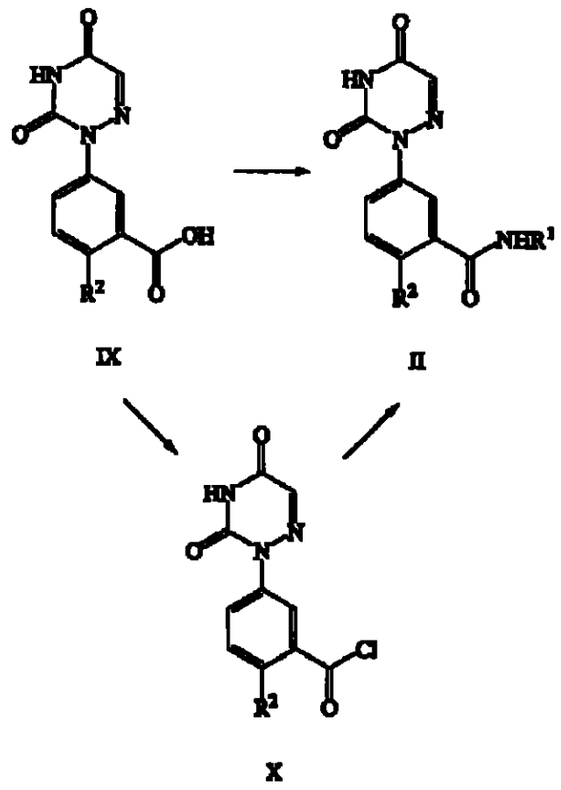
Los compuestos de fórmula I se pueden preparar aplicando la metodología sintética conocida en la técnica y la metodología sintética descrita en los esquemas establecidos a continuación así como también usando procedimientos descritos en la solicitud de patente de Estados Unidos numero de serie 10/748 340 que se incorpora a esta invención como referencia en su totalidad

~~109~~
108

Esquema 1

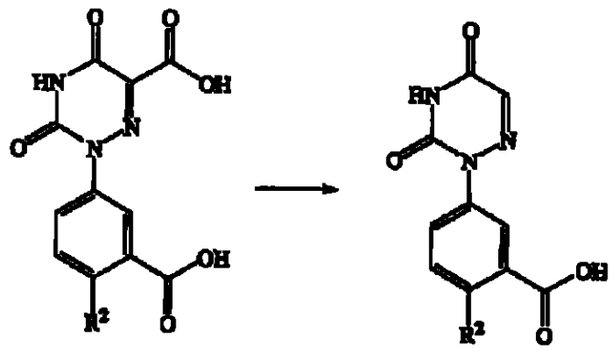


Esquema 2



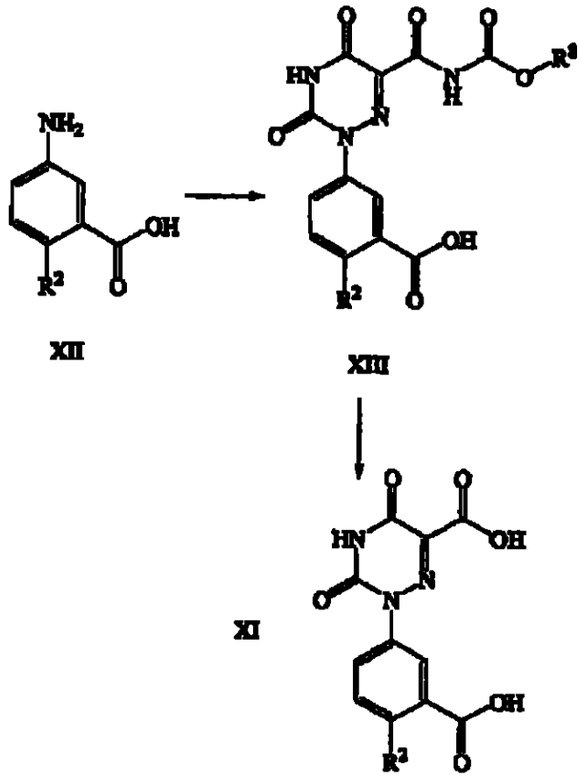
+80
109

Esquema 3



XI IX

Esquema 4



XII XIII XI

El esquema I se refiere a la preparación de compuestos de fórmula I Los compuestos de fórmula I (por ejemplo 2-cloro N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula II (por ejemplo 2 cloro-5-(3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il) N (1 hidroxi cicloheptilmetil) benzamida) mediante reacción con un oxirano apropiadamente sustituido (por ejemplo (R) ( ) glicidilmetil éter) de fórmula VIII en presencia de una cantidad catalíticamente efectiva de ácido de Lewis y un disolvente polar incluyendo pero sin limitarse a estos N N-dimetilformamida N N dimetilacetamida o N metilpirrolidinona dimetilsulfóxido y tetrahidrofurano La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a temperaturas que varían de 0° C a 100° C durante un periodo de 2 a 72 horas donde las condiciones preferidas son dimetilformamida a 60° C durante 24 horas En ciertas realizaciones la reacción se puede llevar a cabo bajo condiciones de reacción inertes usando un disolvente inerte (por ejemplo un disolvente anhidro) bajo atmósfera de gas inerte (por ejemplo gas nitrógeno) Ejemplos de ácidos de Lewis incluyen compuestos que presentan la fórmula MX_t en la que M se selecciona del grupo que contiene Al As B Fe Fe Ga Mg Nb Sb Sn Ti y Zn X es un haluro seleccionado del grupo constituido por Cl I F y Br Aquellos especialistas en la técnica reconocerán que t es un numero entero de 2 a 5 que depende del estado de valencia de M Ejemplos de compuestos de fórmula MX_t incluyen pero sin limitarse a estos $AlCl_3$ AlI_3 AlF_3 $AlBr_3$ $AsCl_3$ AsI_3 AsF_3 $AsBr_3$ BCl_3 BBr_3 BI_3 BF_3 $FeCl_3$ $FeBr_3$ FeI_3 FeF_3 $FeCl_2$ $FeBr_2$ FeI_2 FeF_2 $GaCl_3$ GaI_3 GaF_3 $GaBr_3$ $MgCl_2$ MgI_2 MgF_2 $MgBr_2$ $NbCl_5$ $SbCl_3$ SbI_3 SbF_3 $SbBr_3$ $SbCl_5$ SbI_5 SbF_5 $SbBr_5$ $SnCl_2$ SnI_2 SnF_2 $SnBr_2$ $SnCl_4$

SnI_4 SnF_4 $SnBr_4$ $TiBr_4$ $TiCl_2$ $TiCl_3$ $TiCl_4$ TiF_3 TiF_4 TiI_4 $ZnCl_2$ ZnI_2 ZnF_2 y $ZnBr_2$ Además se pueden usar ácidos de Lewis tales como Al_2O_3 BF_3BCl_3 SMe_2 BI_3 SMe_2 BF_3 SMe_2 BBr_3 SMe_2 BF_3 OEt_2 Et_2AlCl $EtAlCl_2$ $MgCl_2$ OEt_2 MgI_2 OEt_2 MgF_2 OEt_2 $MgBr_2$ OEt_2 Et_2AlCl $EtAlCl_2$ $LiClO_4$ (perclorato de litio) $Ti(O\ Pr^i)_4$ (tetraisopropóxido de titanio) y $Zn(OAc)_2$ En otra realización se pueden usar sales de cobalto (II) cobre (II) y níquel (II) tales como $(CH_3CO_2)_2Co$ $CoBr_2$ $CoCl_2$ CoF_2 CoI_2 $Co(NO_3)_2$ triflato de cobalto (II) tosilato de cobalto (II) $(CH_3CO_2)_2Cu$ $CuBr_2$ $CuCl_2$ CuF_2 CuI_2 $Cu(NO_3)_2$ triflato de cobre (II) tosilato de cobre (II) $(CH_3CO_2)_2Ni$ $NiBr_2$ $NiCl_2$ NiF_2 NiI_2 $Ni(NO_3)_2$ triflato de níquel (II) y tosilato de níquel (II) en la reacción de VIII y II Se pueden usar borohaluros de monoalquilo borohaluros de dialquilo borohaluros de monoarilo y borohaluros de diarilo como ácidos de Lewis Se pueden usar trifluorometanosulfonatos de metales de tierras raras tales como $Eu(OTf)_3$ $Dy(OTf)_3$ $Ho(OTf)_3$ $Er(OTf)_3$ $Lu(OTf)_3$ $Yb(OTf)_3$ $Nd(OTf)_3$ $Gd(OTf)_3$ $Lu(OTf)_3$ $La(OTf)_3$ $Pr(OTf)_3$ $Tm(OTf)_3$ $Sc(OTf)_3$ $Sm(OTf)_3$ AgOTf $Y(OTf)_3$ y resinas poliméricas de los mismos (por ejemplo resina de poliestireno de triflato de escandio Ps-$Sc(OTf)_2$) en una solución tal como una parte de agua y de cuatro a nueve partes de tetrahidrofurano Además se pueden usar geles de sílice en la reacción tal como gel de sílice (CAS 112926 00-8) usada para cromatografía en columna preferiblemente en el intervalo de tamaño de partícula de malla 80 a 500 En ciertas realizaciones el ácido de Lewis es un gel de sílice y la reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como N N-dimetilformamida N N-dimetilacetamida o N metilpirrolidinona o mezclas de los mismos Los ácidos de Lewis anteriormente mencionados también incluyen heteropoliácidos o sus sales tamiz molecular de tipo zeolita

#3
1/2

superándo de tipo ácido conjugado de Lewis u óxido tratado con ácido de Lewis (tal como $AlCl_3$ BF_3 o XF_5 (X = P As Sb o Bi)) o tamiz molecular y cargado con vehículo inorgánico poroso (tal como C activado SiO_2 Al_2O_3 MgO TiO_2 zeolita de tipo aluminosilicato natural o sintética)

El esquema 2 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula II Los compuestos de fórmula II se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula IX (por ejemplo ácido 2-cloro 5-(3 5-dioxo-4 5 dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il) benzoico) haciendo reaccionar con un compuesto de fórmula XIV H_2N R^1 (por ejemplo clorhidrato de 1-aminometil-cicloheptanol) en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como 1 [3-(dimetilamino)propil] 3-etilcarbodiimida (EDCI) diciclohexilcarbodiimida (DCC) 1 1 carbonildiimidazol (CDI) y una base tal como la dimetilaminopiridina (DMAP) o trietilamina en un disolvente aprótico tal como cloruro de metileno dimetilformamida o dimetilsulfóxido preferiblemente 1 [3 (dimetilamino)propil] 3-etilcarbodiimida y dimetilaminopiridina en dimetilformamida La reacción anteriormente mencionada se puede realizar a una temperatura de 22° C a 60° C durante un periodo de 1 hora a 20 horas preferiblemente a 22° C durante 18 horas

Los compuestos de fórmula V se pueden preparar también a partir de compuestos de fórmula X (por ejemplo cloruro de 2 cloro 5-(3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il) benzoílo) mediante reacción con un compuesto de fórmula XIV en presencia de una base que incluye pero sin limitarse a dimetilaminopiridina (DMAP) trietilamina hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de potasio acuoso en un disolvente aprótico tal como cloruro de metileno acetato de etilo dicloroetano dimetilformamida o dimetilsulfóxido preferiblemente hidróxido de sodio acuoso y dicloroetano La reacción

anteriormente mencionada se pueden llevar a cabo a una temperatura de 22° C a 60° C durante un periodo de 1 hora a 24 horas preferiblemente a temperatura ambiente durante 3 horas

El compuesto X se puede preparar a partir del compuesto IX mediante reacción con un reactivo capaz de generar un cloruro de ácido tal como el cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en presencia de un disolvente aprótico polar tal como el acetato de etilo cloruro de metileno o dicloroetano a una temperatura de 22° C a 60° C durante un periodo de 1 hora a 24 horas preferiblemente cloruro de oxalilo en cloruro de metileno a temperatura ambiente durante 16 horas

El esquema 3 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula IX que se pueden transformar en compuestos de fórmula V mediante procedimientos descritos en el esquema 2 Los compuestos de fórmula IX se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula XI usando condiciones de descarboxilación preferiblemente ácido mercaptoacético en agua que contiene una base tal como hidróxido de sodio a una temperatura de 22° C a 160° C durante un periodo de 1 hora a 24 horas preferiblemente 100° C durante 18 horas

El esquema 4 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula XIII y XI Los compuestos de fórmula XI se pueden transformar en compuestos de fórmula IX mediante los procedimientos descritos en el esquema 3

Un compuesto de fórmula XI se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula XIII en el que R^8 es un alquilo (C_1 C_2) mediante reacción con un ácido tal como ácido sulfurico al 50% a una temperatura entre 60° C y 120° C en general durante un periodo entre 30 minutos y 6 horas preferiblemente 2

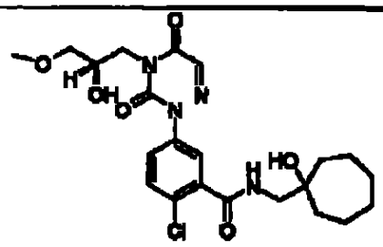
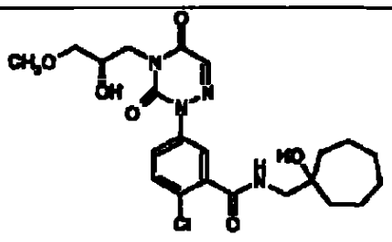
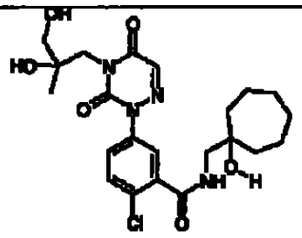
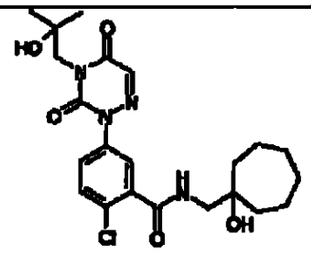
horas a 120° C

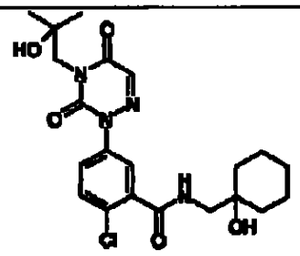
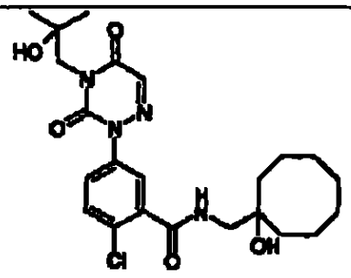
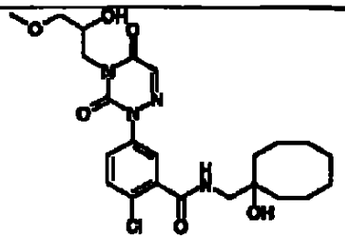
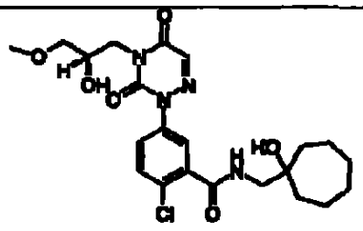
Se puede preparar un compuesto de fórmula XIII en la que R^8 es un alquilo (C_1-C_2) a partir del intermedio de diazonio derivado de un compuesto de fórmula XII El intermedio de diazonio se prepara mediante reacción de un compuesto de fórmula XII con un ácido tal como ácido clorhídrico y/o ácido acético glacial seguido de tratamiento con nitrito de sodio en un disolvente tal como agua a una temperatura de 0° C a 25° C y la reacción se lleva a cabo por lo general durante un periodo de 30 minutos a aproximadamente 2 horas preferiblemente a 10° C durante 30 minutos Se prepara un compuesto de fórmula XII mediante la reacción del intermedio de diazonio anterior con un compuesto de fórmula XVII $R^8O(C=O)N(C=O)CH_2(C=O)N(C=O)OR^8$ bajo condiciones básicas La reacción se lleva típicamente a cabo con acetato de sodio como la base a una temperatura de 0° C a 120° C preferiblemente 10° C luego se calentó a 120° C y la reacción se lleva a cabo por lo general durante un periodo de 1 hora a 24 horas preferiblemente 4 horas (Carrool y col J Med Chem 1983 26 96 a 100)

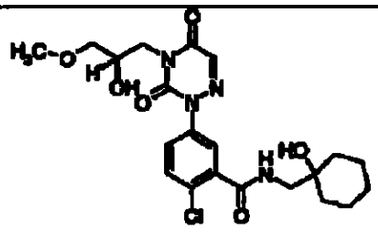
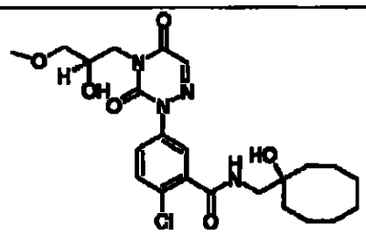
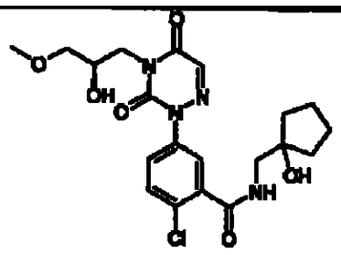
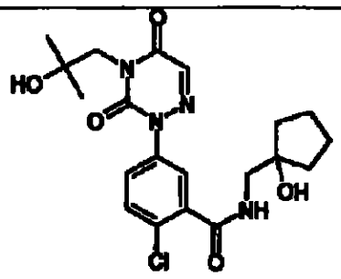
Un especialista en la técnica apreciaría que en algunos casos se pueden requerir grupos protectores durante la preparación Una vez preparada la molécula objetivo el grupo protector se puede eliminar mediante procedimientos bien conocidos por aquellos especialistas en la técnica tales como los descritos por Greene y Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis (tercera edición John Wiley & Sons 1999)

Ejemplos de compuestos que se pueden preparar usando los esquemas y descripción anteriores incluyen aquellos de la tabla 1

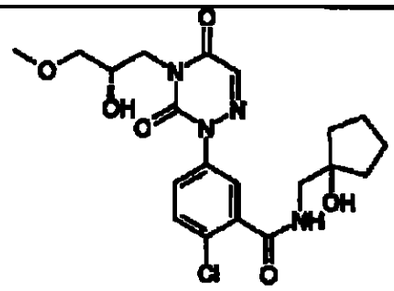
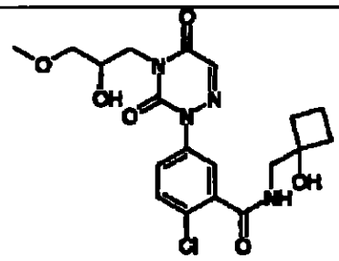
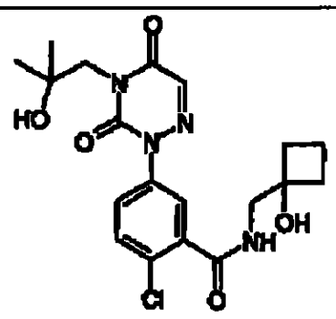
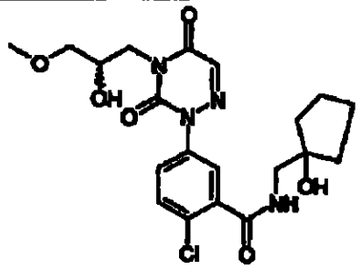
Tabla 1

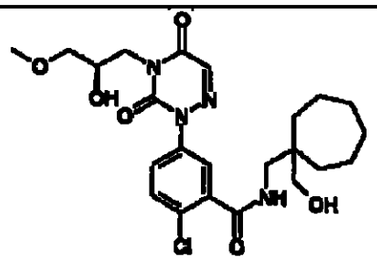
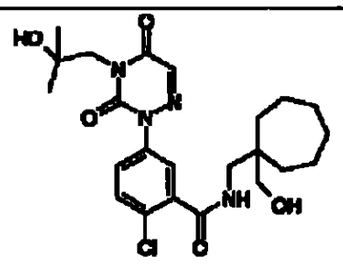
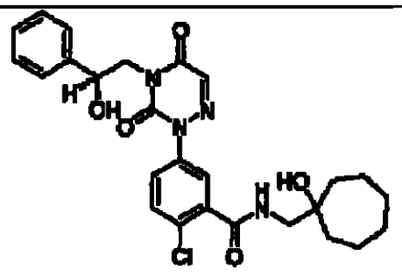
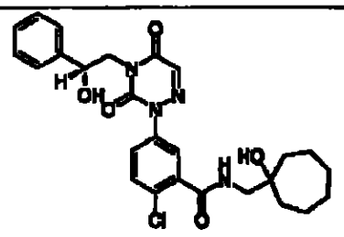
Nº	ESTRUCTURA	Nombre
1		2 cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4-(2 hidroxi-3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida
2		2 cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4-(2 hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida
3		2 cloro-5-[4-(2 3-dihidroxi 2 metil propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] N (1 hidroxi cicloheptilmetil) benzamida
4		2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil)-5-[4-(2 hidroxi 2 metil propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida

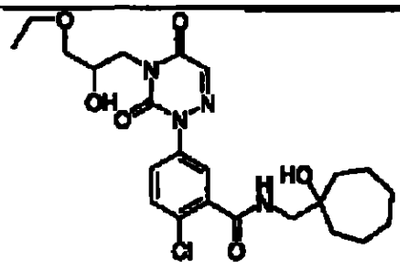
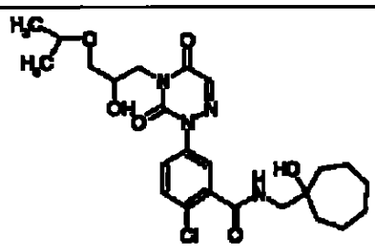
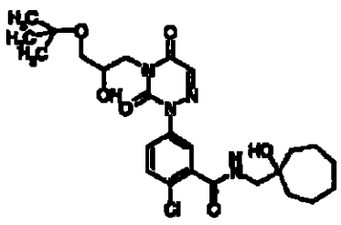
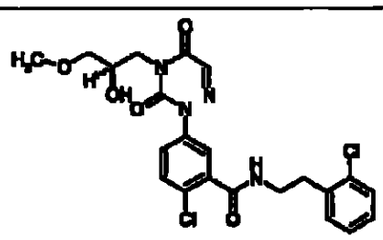
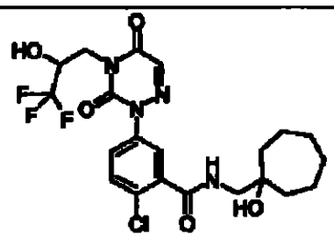
5		2-cloro-N (1 hidroxi cicloheksilmetil)-5-[4-(2 hidroksi 2 metil propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H-[1 2 4]triazin 2 il] benzamida
6		2-cloro N (1 hidroxi cikloktilmetil)-5-[4-(2 hidroksi 2 metil propil) 3 5 dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida
7		2 cloro N (1 hidroxi cikloktilmetil) 5 [4-(2 hidroksi 3-metoksi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin-2 il] benzamida
8		2 cloro N (1 hidroxi cikloheptilmetil) 5-[4 (2 hidroksi 3-metoksi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin-2 il] benzamida

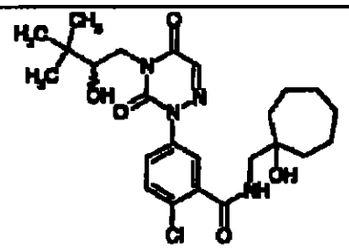
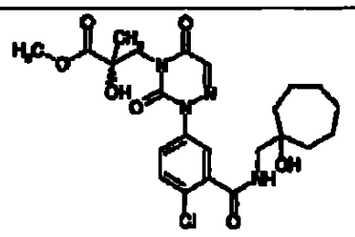
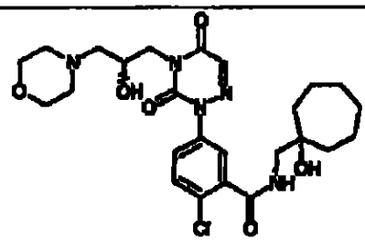
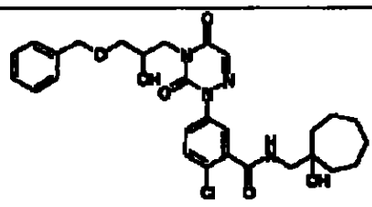
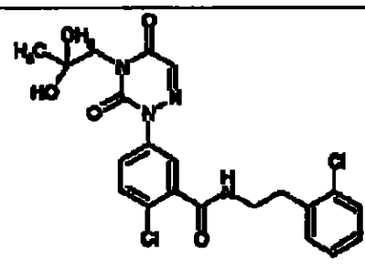
9		2-cloro-N (1 hidroxi cıclohexılmetıl)-5-[4-(2 hıdroxı 3 metoxı propıl)-3 5-dıoxo-4 5-dıhıdro-3H [1 2 4]trıazın 2 ıl] benzamıda
10		2-cloro-N (1 hidroxi cıclooctılmetıl) 5-[4-(2 hıdroxı 3-metoxı propıl) 3 5-dıoxo-4 5-dıhıdro 3H [1 2 4]trıazın 2 ıl] benzamıda
11		2-cloro N (1 hidroxi cıclopentılmetıl)-5-[4 (2 hıdroxı 3-metoxı propıl) 3 5-dıoxo-4 5 dıhıdro-3H [1 2 4]trıazın-2 ıl] benzamıda
12		2-cloro-N (1 hidroxi cıclopentılmetıl) 5-[4 (2 hıdroxı 2 metıl propıl) 3 5-dıoxo-4 5-dıhıdro-3H [1 2 4]trıazın 2 ıl]-benzamıda

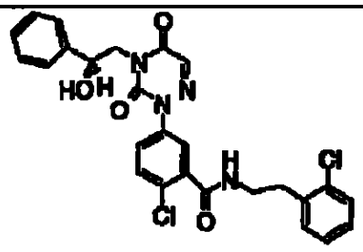
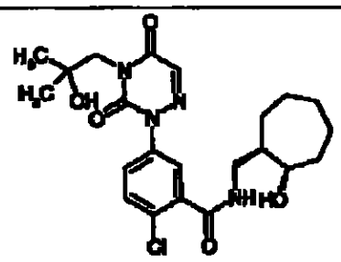
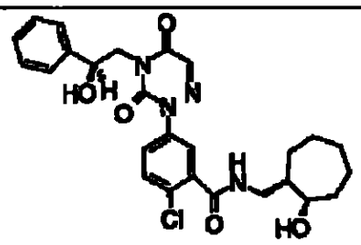
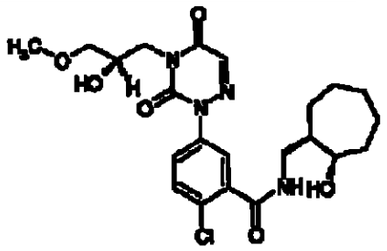
118

13		2 cloro N (1 hidroxi ciclopentilmetil) 5-[4-(2 hidroxi 3-metoxi propil) 3 5 dioxo-4 5 dihidro-3H [1 2 4]triazin-2 il] benzamida
14		2-cloro-N (1 hidroxi ciclobutilmetil) 5-[4-(2 hidroxi 3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin-2 il] benzamida
15		2-cloro N (1 hidroxi ciclobutilmetil) 5-[4-(2 hidroxi 2 metil propil) 3 5 dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida
16		2 cloro N (1 hidroxi ciclopentilmetil) 5 [4-(2 hidroxi 3-metoxi propil) 3 5 dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il]-benzamida

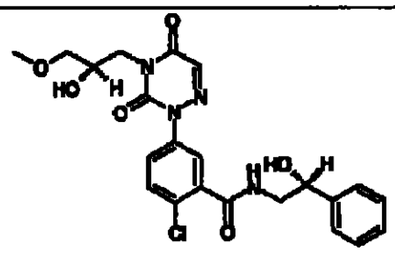
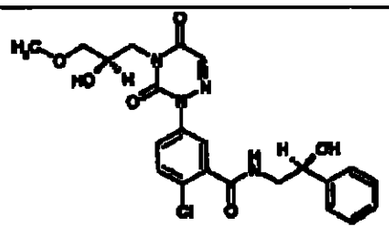
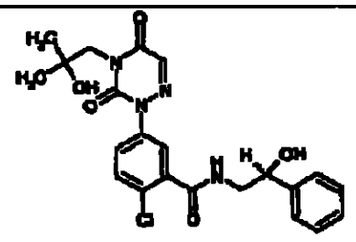
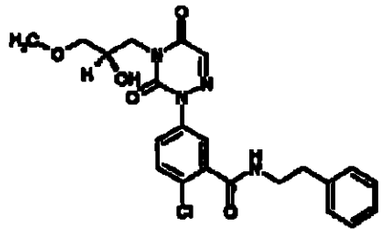
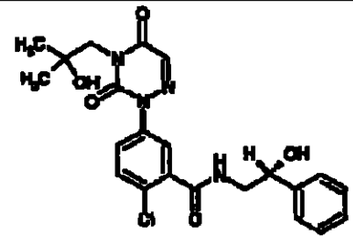
17		2 cloro 5 [4 (2 hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin-2 il] N (1 hidroximetil cicloheptilmetil) benzamida
18		2-cloro-N (1 hidroximetil cicloheptilmetil) 5-[4 (2 hidroxi 2 metil propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida
19		2-cloro-N (1 hidroxicicloheptilmetil) 5 [4-(2 hidroxi 2 fenil-etil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida
20		2-cloro-N (1 hidroxicicloheptilmetil) 5 [4-(2 hidroxi 2 2 fenil-etil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida

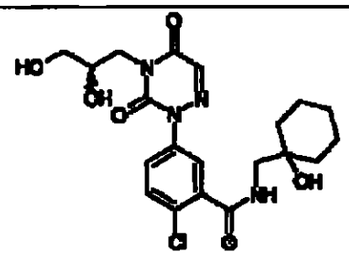
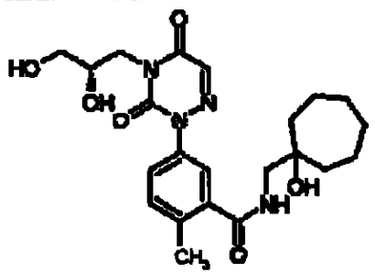
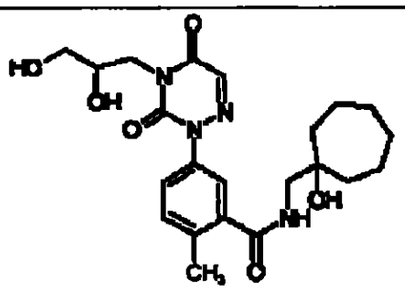
21		2-cloro 5 [4 (3-etoxi 2 hidroxi propil) 3 5-dioxo-4 5 dihidro 3H [1 2 4]triazin-2 il] N (1 hidroxi cicloheptilmetil) benzamida
22		2 cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4-(2 hidroxi 3-isopropoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida
23		5 [4 (3 terc-butoxi 2 hidroxipropil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] 2-cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil) benzamida
24		2-cloro-N [2 (2 cloro fenil)-etil]-5-[4-(2 hidroxi-3 metoxi propil) 3 5 dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida
25		2-cloro-5-[3 5-dioxo-4-(3 3 3 trifluoro 2 hidroxi propil)-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il]-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil)benzamida

26		2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4 (2 hidroxi 3 3-dimetil butil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida
27		Éster metílico del ácido 3-(2-[4-cloro-3-[(1 hidroxi cicloheptilmetil) carbamoil] fenil] 3 5-dioxo 2 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin-4 il) 2 hidroxi 2 metil propiónico
28		2 cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4-(2 hidroxi 3-morfolin-4 il propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida
29		5 [4 (3 benciloxi 2 hidroxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] 2 cloro N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) benzamida
30		2-cloro-N [2 (2-cloro fenil)-etil] 5 [4-(2 hidroxi 2 metil propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida

31		2-cloro-N [2 (2 cloro-fenil)-etil]-5-[4-(2 hidroxi 2 fenil etil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida
32		2-cloro-N (2 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4-(2 hidroxi 2 metil propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il]-benzamida
33		2-cloro-N (2 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4-(2 hidroxi 2 fenil-etil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida
34		2 cloro N (2 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4-(2 hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin-2 il] benzamida

123

35		2-cloro 5 [4 (2 hidroxi 3-metoxi propıl) 3 5-dıoxo-4 5-dıhıdro 3H [1 2 4]trıazın 2 ıl] N (2 hıdroxı 2 fenıl-etıl) benzamıda
36		2 cloro 5 [4-(2 hidroxi 3 metoxi propıl) 3 5-dıoxo-4 5 dıhıdro-3H [1 2 4]trıazın-2 ıl] N-(2 hıdroxı 2 fenıl-etıl) benzamıda
37		2-cloro-5-[4-(2 hidroxi 2 metil propıl) 3 5-dıoxo-4 5-dıhıdro 3H [1 2 4]trıazın 2 ıl] N (2 hıdroxı-2 fenıl etıl) benzamıda
38		2-cloro-5 [4 (2 hidroxi 3-metoxi propıl) 3 5-dıoxo-4 5-dıhıdro-3H [1 2 4]trıazın 2 ıl] N fenetıl benzamıda
39		2-cloro-5 [4 (2 hidroxi 2 metil propıl) 3 5-dıoxo-4 5-dıhıdro 3H [1 2 4]trıazın 2 ıl] N (2 hıdroxı 2 fenıl-etıl) benzamıda

40		2 cloro 5 [4 (2 3-dihidroxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] N-(1 hidroxi ciclohexilmetil) benzamida
41		5 [4-(2 3-dihidroxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 2 metil benzamida
42		5-[4 (2 3-dihidroxi propil) 3 5 dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il]-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 2 metil benzamida

III PREPARACIÓN DE 2-CLORO N-(1 HIDROXI-CICLOHEPTILMETIL) 5-[4-(2R HIDROXI-3 METOXI PROPIL)-3 5 DIOXO-4 5-DIHIDRO-3H [1 2 4]TRIAZIN 2-IL] BENZAMIDA CRISTALINA

Se pueden obtener diversas formas cristalinas de un compuesto farmacéuticamente activo mediante cristalización del compuesto a partir de uno o más disolventes orgánicos La forma cristalina aislada resultante puede contener uno o más disolventes orgánicos – disolvente orgánico residual En

ciertos casos la cantidad de disolvente orgánico residual en la forma cristalina puede necesitar ser reducida hasta un nivel aceptable para una agencia regulatoria (véase por ejemplo Dwivedi (Noviembre de 2002) *Pharmaceutical Tech* páginas 42 a 46 y *Guidance for Industry Q3C Impurities Residual organic solvents* U S Food and Drug Administration Rockville Maryland Diciembre de 1997) y eso es compatible con características tales como estabilidad manipulación etc involucradas en la producción de la forma de dosificación unitaria acabada

El ejemplo 61 de la solicitud de patente de Estados Unidos numero de serie 10/748 340 describe una preparación cristalina de 2 cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida que presenta una unica endotermia de fusión en un comienzo de 105 8° C medida usando calorimetría de barrido diferencial (DSC) llevada a cabo a una velocidad de calentamiento de 5° C/minuto de 30 a 300° C En ciertas realizaciones de la presente invención las preparaciones cristalinas de 2 cloro N (1 hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida de la presente invención presentan un comienzo del punto de fusión entre 108° C ± 0 5 y 112° C ± 0 5 medido por calorimetría de barrido diferencial

En ciertas realizaciones se produce una forma cristalina de 2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5 dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida mediante generación de cristales de 2 cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida en solución que comprende uno o más disolventes orgánicos Los especialistas en la técnica pueden variar

factores que incluyen la concentración de 2 cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida en solución composición de disolvente la adición de una semilla cristalina de 2 cloro N (1 hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida tiempo y temperatura en cada etapa la pureza del material de partida de 2 cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida que está en solución pureza de (de los) disolvente(s) que se usa(n) etc para obtener el material cristalino deseado

En ciertas realizaciones el material de partida es 2 cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida que se ha cristalizado previamente y luego se disolvió en la solución Además se pueden usar técnicas tales como el calentamiento y luego enfriamiento de una solución de 2-cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4 (2R hidroxi 3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida para obtener el material cristalino En ciertas realizaciones la solución se enfría hasta 20 a 27° C 10 a 22° C 0 a 12° C ó 10 a 2° C etc En ciertas realizaciones la solución se calienta hasta una temperatura que está entre 40 y 60° C Se puede añadir 2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida a una solución de uno o más disolventes y se calienta a continuación en una o más etapas que comprenden la concentración de la solución enfriamiento de la solución a una temperatura inferior (por ejemplo 20 a 27° C 10 a 22° C 0 a 12° C o 10 a 2° C etc) y adición de una semilla cristalina

La cristalización de 2 cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2-il] benzamida se puede llevar a cabo a temperatura ambiente elevada o reducida y variando los periodos de tiempo que dependen de condiciones tales como la naturaleza de la técnica y de la naturaleza del (de los) disolvente(s) orgánico(s) para conseguir los resultados deseados La cristalización se puede inducir mediante etapas que incluyen cambios en temperatura (por ejemplo disminución de la temperatura) adición de disolventes y la adición de una pequeña cantidad (por ejemplo una semilla) de 2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5 dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida cristalina a la solución de cristalización

Se puede cristalizar 2-cloro N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5-[4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida a partir de una solución que comprende un disolvente orgánico único Se puede disolver 2 cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5 [4-(2R hidroxi-3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida en un disolvente tal como acetona acetonitrilo N N-dimetilacetamida N N dimetilformamida dimetilsulfóxido cloroformo acetato de etilo y metanol mediante calentamiento (por ejemplo a una temperatura entre 50 y 70° C) y luego enfriando la solución hasta una temperatura inferior hasta que aparece en solución materiales cristalinos

Además se puede obtener 2-cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5-[4 (2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida a partir de un sistema disolvente que comprenda dos o más disolventes que son relativamente miscibles Además se puede cristalizar 2

cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4 (2R hidroxi-3-metoxi propil) 3 5-dioxo 4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida a partir de una primera solución de uno o más disolventes orgánicos en la que los disolventes son relativamente miscibles unos con otro y en la que el compuesto es razonablemente soluble y luego combinándolo con uno o más disolventes secundarios que son relativamente miscibles con la primera solución en la que 2-cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4 (2R hidroxi 3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida es mucho menos soluble que en la primera solución Ejemplos de disolventes en los que 2 cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5 dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida es razonablemente soluble incluyen acetona acetonitrilo N N dimetilacetamida N N-dimetilformamida dimetilsulfóxido diclorometano cloroformo etanol acetato de etilo metiletilcetona metanol y tetrahidrofurano En ciertas realizaciones 2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida es soluble a menos de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/ml en el segundo disolvente En otras realizaciones 2-cloro N (1-hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida es soluble a aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg/ml en el segundo disolvente En otras realizaciones 2-cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida es razonablemente soluble en un disolvente a aproximadamente 50 a más de 190 mg/ml En ciertas realizaciones 2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida es

razonablemente soluble en un disolvente a aproximadamente 20 a más de 190 mg/ml En otras realizaciones 2-cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5 dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida es razonablemente soluble en un disolvente a aproximadamente 50 a aproximadamente 180 mg/ml Ejemplos de disolventes secundarios adecuados incluyen ciclohexano n heptano alcohol bencílico hexano alcohol isopropílico diisopropil éter metilisobutilcetona tolueno y agua El segundo disolvente puede estar combinarse con la primera solución a una velocidad de adición lenta media o rápida

Se puede disolver 2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4 (2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin-2 il] benzamida en un disolvente tal como acetona mediante calentamiento a una temperatura tal como 55° C La solución de acetona que comprende 2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5 dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida se puede enfriar luego hasta temperatura ambiente e inducir la cristalización con la adición de una semilla cristalina de 2 cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil)-5 [4-(2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo 4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2-il] benzamida seguido de la adición de n heptano

Se puede aislar 2-cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi-3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida cristalina de la solución usando una o más técnicas o combinaciones de las mismas tales como filtración sometiendo la muestra a una corriente de aire o gas inerte (por ejemplo nitrógeno o argon) centrifugación evaporación y secado (por ejemplo bajo condiciones ambientales o en una estufa a vacío a temperatura

ambiente o elevada (por ejemplo de 40 a 50° C)) En ciertas realizaciones el material cristalino así preparado presenta menos del 2 5% de disolvente orgánico residual En ciertas realizaciones el material cristalino así preparado presenta una composición con un comienzo del punto de fusión de entre 108° C ± 0 5 y 112° C ± 0 5 medido por calorimetría de barrido diferencial

Caracterización de 2-cloro N-(1-hidroxi-ciclohepttlmetil)-5-[4-(2R hidroxi-3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida cristalina

El material cristalino se puede caracterizar usando una o más técnicas incluyendo microscopía de luz polarizada calorimetría de barrido diferencial análisis termogravimétrico y/o procedimientos de difracción en polvo de rayos X (XPRD) Por ejemplo la calorimetría de barrido diferencial se puede usar para determinar las transiciones térmicas de una muestra respecto a la temperatura incluyendo el comienzo del punto de fusión de la muestra

Para llevar a cabo una medida de difracción en polvo de rayos X en un instrumento de XPRD tal como un instrumento Shimadzu o Bruker la muestra se coloca típicamente en un porta que presenta una cavidad El polvo de muestra se comprime mediante una placa de vidrio o equivalente para asegurar una superficie aleatoria y altura de muestra apropiada El portamuestras se coloca luego en el instrumento La fuente de haz de rayos X se coloca sobre la muestra inicialmente a un ángulo pequeño respecto del plano del porta y se mueve a través de un arco que aumenta continuamente el ángulo entre el haz incidente y el plano del porta Las diferencias de medida asociadas con tal análisis de rayos X en polvo resultan de una variedad de factores que incluyen (a) errores en la preparación de la muestra (por ejemplo altura de la muestra)

(b) errores del instrumento (por ejemplo errores de muestra plana) (c) errores de calibración (d) errores del operador (incluyendo aquellos errores presentes cuando se determinan las localizaciones de pico) y (e) orientación preferida Los errores de calibración y errores de altura de muestra pueden dar lugar a un desplazamiento de todos los picos en la misma dirección y en la misma cantidad Pequeñas diferencias en la altura de la muestra sobre un porta plano llevan a grandes desplazamientos en las posiciones del pico de XRPD Un estudio sistemático mostró que usando un Shimadzu XRD-6000 en la configuración típica Bragg Brentano diferencias de altura de la muestra de 1 mm llevaron a desplazamientos de pico tan elevados como 1 °2θ (Chen y col *J Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2001 26 a 63) Estos desplazamientos se pueden identificar a partir del difractograma de rayos X y se pueden corregir mediante compensación del desplazamiento (aplicando un factor de corrección sistemático a todos los valores de posición de pico) o recalibrando el instrumento

Los patrones de difracción de rayos X en polvo se pueden analizar también en un difractómetro Inel (capilar) (por ejemplo un difractómetro Inel XRG 3000 equipado con un detector sensible a la posición curvada (CPS) con un intervalo de 2θ de 120 grados) Se pueden recoger datos a tiempo real usando radiación CuK_{α} partiendo de aproximadamente 4° 2θ a una resolución de 0 03 °2θ Se puede fijar el voltaje y amperaje del tubo a valores tales como 40 kV y 30 mA respectivamente Las muestras se preparan típicamente para análisis mediante empaquetado de las mismas en capilares de vidrio de pared delgada Cada capilar está montado por lo general sobre una cabeza goniométrica que está controlada para permitir el giro del capilar durante la

adquisición de datos Se puede llevar a cabo la calibración del instrumento diariamente usando un patrón de referencia de silicio El cálculo de intensidades a partir de estos difractogramas está dentro de la habilidad en la técnica e implica el uso de sustración de la línea base para tener en cuenta la dispersión de fondo (por ejemplo dispersión del capilar)

Como se mencionó anteriormente es posible rectificar las medidas de diversos instrumentos de XPRD mediante la aplicación de un factor de corrección sistemático que se puede aplicar para rectificar las medidas de diversas máquinas para llevar las posiciones de pico a la concordancia En general un factor de corrección llevará las posiciones de pico a concordancia con cada uno de los otros y estará en el intervalo de 0 a 0 2 °2θ

Además el material cristalino se puede analizar usando técnicas de RMN ^{13}C en estado sólido para determinar las partes por millón de uno o más picos en el espectro de estado sólido de ^{13}C Por ejemplo el material cristalino se puede empaquetar en un rotor de ZrO de 4 mm y recoger los espectros de ^{13}C en una dimensión a presión ambiente usando giro con ángulo mágico en polarización cruzada ^{1}H ^{13}C (CPMAS) a 293 K sobre una sonda de CPMAS BL de 4 mm de Bruker colocada en un espectrómetro de RMN de 500 MHz Biospen Avance DSX de Bruker de orificio amplio La muestra se puede girar luego a 15 0 kHz con un tiempo de contacto en polarización cruzada de 2 3 ms con la energía de desacoplamiento fijada a 85 kHz Los espectros de carbono se referencian típicamente con una muestra externa de adamantano fijando su resonancia pico arriaba a un valor en ppm específico por ejemplo 29 5 ppm

El porcentaje de disolvente orgánico residual (en relación peso/peso) se puede determinar usando técnicas tales como análisis por espacio de cabeza

de cromatografía de gases (GC) (véase por ejemplo B Hymer (2003) Pharm Res 20 337 a 344) En el análisis de GC por espacio de cabeza se recoge de forma típica una muestra de gas por encima de la muestra y se analiza en un sistema de cromatografía de gases que está acoplado a un sistema de detección tal como un detector de ionización de llama (FID) o un espectrómetro de masas (MS) Además se pueden usar procedimientos tales como microextracción en fase sólida por espacio de cabeza (SPME) para determinar niveles de disolvente orgánico residual

IV EVALUACIÓN IN VITRO DE COMPUESTOS

La actividad de los compuestos de la invención para los diversos trastornos descritos anteriormente se puede determinar de acuerdo con uno o más de los siguientes ensayos Todos los compuestos de la invención que se ensayaron presentaban una CI_{50} inferior a 10 µM en el ensayo *in vitro* descrito a continuación

Preferiblemente los compuestos de la invención presentan un CI_{50} en los ensayos in vitro descritos a continuación por debajo de 100 nM más preferiblemente por debajo de 50 nM y lo más preferiblemente por debajo de 10 nM Además los compuestos de la invención presentan preferiblemente un CI_{50} en el intervalo de 0 01 nM a 100 nM más preferiblemente entre 0 05 nM y 50 nM y lo más preferiblemente entre 0 10 nM y 10 nM

ANÁLISIS FARMACOLÓGICOS

Ciertos compuestos tales como el benzoilbenzoil adenosintrifosfato (bbATP) son conocidos por ser agonistas del receptor $P2X_7$ realizando la formación de poros en la membrana plasmática (Drug Development Research (1996) 37(3) página 126) En consecuencia cuando el receptor se activa

usando bbATP en presencia de bromuro de etidio (una sonda de ADN fluorescente) se observa un aumento en la fluorescencia del bromuro de etidio unido al ADN intracelular De forma alternativa el tinte de propidio YOPRO-1 puede ser sustituido por bromuro de etidio de modo que se detecta la captación del tinte El aumento en fluorescencia se puede usar como una medida de la activación del receptor $P2X_7$ y por tanto para cuantificar el efecto de un compuesto sobre el receptor $P2X_7$

De esta forma los compuestos de la invención se pueden ensayar en cuanto a la actividad antagonista en el receptor $P2X_7$ Se rellenan placas de microtítulo de fondo plano de 96 pocillos con 250 µl de una solución de ensayo que comprende 200 µl de una suspensión de células THP 1 (2 5 x 10^6 células/ml más preferiblemente pre-estimuladas como se describió en la bibliografía con una combinación de LPS y TNF para promover la expresión del receptor) que contiene bromuro de etidio 10^{-4} M 25 µl de una solución tampón de bajo contenido en sodio alto contenido en potasio (Hepes 10 mM KCl 150 mM D glucosa 5 mM y FBS al 1 0% a pH 7 5) que contiene bbATP 10^{-5} M y 25 µl de solución tampón con alto contenido en potasio que contiene compuestos de ensayo 3 x 10^{-5} M (más preferiblemente 5 x 10^{-4} M más preferiblemente 1 x 10^{-4} M más preferiblemente 1 x 10^{-3} M) La placa se cubre con una lámina de plástico y se incuba a 37º C durante una hora La placa se lee luego en un lector de placa fluorescente Perkin Elmer excitación a 520 nm emisión a 595 nm anchura de ranuras Ex 15 nm Em 20 nm Para fines comparativos se puede usar bbATP (un agonista del receptor $P2X_7$) y piridoxal 5-fosfato (un antagonista del receptor $P2X_7$) de forma separada en el ensayo como controles A partir de las lecturas obtenidas se puede calcular una cifra del

pCI_{50} para cada compuesto de ensayo siendo esta cifra el logaritmo negativo de la concentración del compuesto de ensayo necesaria para reducir la actividad del agonista de bbATP al 50%

De forma similar los compuestos de la invención se pueden ensayar en cuanto a la actividad antagonista en el receptor $P2X_7$ usando la citoquina IL 1β como la lectura Se fracciona sangre recogida de voluntarios normales en presencia de heparina usando medio de separación de linfocitos adquirido a Organon Technica (Westchester PA) Se recoge la región del gradiente resultante que contiene células mononucleares bandeadas se diluye con 10 ml de medio de mantenimiento (RPMI 1640 FBS al 5% Hepes 25 mM pH 7 2 penicilina 1%/estreptomicina) y se recogen las células mediante centrifugación El agregado celular resultante se suspendió en 10 ml de medio de mantenimiento y se llevó a cabo un recuento de células En un experimento promedio se siembran 2 x 10^5 células mononucleares en cada pocillo de las placas de 96 pocillos en un volumen total de 0 1 ml Se deja que los monocitos se adhieran durante 2 horas después de lo cual se desechan los sobrenadantes y se lavan las células unidas dos veces y se incuban después en medio de mantenimiento durante la noche a 37° C en un ambiente de CO_2 al 5%

Los monocitos cultivados se pueden activar con LPS 10 ng/ml (E coli serotipo 0 55 B5 Sigma Chemicals St Louis MO) Después de una incubación de 2 horas se elimina el medio de activación se lavan las células dos veces con 0 1 ml de medio Chase (RPMI 1640 FBS al 1% Hepes 20 mM $NaHCO_3$ 5 mM pH 6 9) y luego se añade 0 1 ml de Medio Chase que contiene un agente de ensayo y se incuba la placa durante 30 minutos cada

concentración del agente de ensayo se puede evaluar en pocillos por triplicado Luego se introduce ATP (desde una solución madre de 100 mM pH 7) para conseguir una concentración final de 2 mM y se incuba la placa a 37° C durante 3 horas adicionales Se recogieron los medios y se clarificaron mediante centrifugación y se determinó su contenido en IL 1β mediante ELISA (R&D Systems Minneapolis MN)

V SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

Los compuestos de la presente invención (por ejemplo compuestos de fórmula I) puede ser capaces de formar además ambas sales farmacéuticamente aceptables incluyendo pero sin limitarse a estas sales de adición de ácido y/o base Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido y base (incluyendo las disales) de los mismos Ejemplos de sales adecuadas se pueden encontrar por ejemplo en *Handbook of Pharmaceutical Salts Properties Selection and Use* de Stahl y Wermuth Wiley VCH Weinheim Alemania (2002) y Pharmaceutical Salts de Berge y col *J of Pharmaceutical Science* 1977 66 1 a 19

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen sales no tóxicas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico nítrico fosfórico sulfurico bromhídrico yodhídrico fosforoso y similares así como también sales derivadas de ácidos orgánicos tales como ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo ácidos hidroxialcanoicos ácidos alcanodioicos ácidos aromáticos ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos etc Tales sales incluyen por tanto sales de acetato aspartato benzoato besilato

(bencenosulfonato) bicarbonato/carbonato bisulfato caprilato camsilato (alcanforsulfonato) clorobenzoato citrato edisilato (1 2 etanodisulfonato) dihidrogenofosfato dinitrobenzoato esilato (etanosulfonato) fumarato gluceptato gluconato glucuronato hibenzato clorhidrato/cloruro bromhidrato/bromuro yodhidrato/yoduro isobutirato monohidrógenofosfato isetionato D-lactato L lactato malato maleato malonato mandelato mesilato (metanosulfonato) metafosfato metilbenzoato metilsulfato 2 napsilato (2 naftalenosulfonato) nicotinato nitrato orotato oxalato palmoato fenilacetato fosfato ftalato propionato pirofosfato pirosulfato sacarato sebacato estearato suberato succinatosulfato sulfito D-tartrato L tartrato tosilato (toluenosulfonato) y xinafoato y las similares de compuestos de fórmula I También se contemplan las sales de aminoácidos tales como arginato gluconato galacturonato y similares

Se preparan sales de adición de ácido de los compuestos básicos mediante contacto de la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de forma convencional Se puede regenerar la forma de base libre mediante contacto de la forma de sal con una base y aislamiento de la base libre de forma convencional Las formas de base libre difieren un poco de sus formas de sal respectivas en ciertas propiedades físicas tales como la solubilidad en disolventes polares pero en lo demás las sales son equivalentes a su respectiva base libre para los fines de la presente invención

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables están formadas con metales o aminas tales como hidróxidos de metal alcalino y alcalinotérreo o de aminas orgánicas Ejemplos de metales usados como

138

cationes son el aluminio calcio magnesio potasio sodio y similares Ejemplos de aminas adecuadas incluyen la arginina colina cloroprocaína N N dibenciletilendiamina dietilamina dietanolamina diolamina etilendiamina (etano 1 2 diamina) glicina lisina meglumina N metilglucamina olamina procaína (benzatina) y trometamina

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos se prepararon poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de forma convencional La forma de ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de forma convencional Las formas de ácido libre difieren un poco de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas tales como la solubilidad en disolventes polares pero en lo demás las sales son equivalentes a su ácido libre respectivo para los fines de la presente invención

VI COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y PROCEDIMIENTOS DE ADMINISTRACIÓN

Esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de 2 cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida cristalina que comprende menos del 2 5% de disolvente orgánico residual mezclada con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de una 2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil)-5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida que comprende disolvente orgánico residual mezclada con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable en las que

dicha 2-cloro N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi propil)-3 5 dioxo-4 5 dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida presenta un comienzo del punto de fusión entre 108° C ± 0 5 y 112° C ± 0 5 medido mediante calorimetría de barrido diferencial Las composiciones farmacéuticas de 2 cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida pueden prepararse mediante mezclado de al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable con 2-cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida cristalina

La frase composición farmacéutica se refiere a una composición adecuada para administración en uso médico o veterinario La frase cantidad terapéuticamente efectiva significa una cantidad de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo suficiente para inhibir detener o permitir una mejora en la enfermedad que se trata cuando se administra sola o junto con otro agente farmacéutico o tratamiento en un sujeto o población sujeto determinado Por ejemplo en un humano u otro mamífero se puede determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de forma experimental en un laboratorio o entorno clínico o puede ser la cantidad requerida por las directrices de la Food and Drug Administration de Estados Unidos o agencia extranjera equivalente para la enfermedad en cuestión y sujeto que se va a tratar

Se debería apreciar que la determinación de las formas de dosificación cantidades de dosificación y rutas de administración apropiadas está dentro de la capacitación del especialista en las técnicas farmacéutica y médica y se describe a continuación

XAT
140

Un compuesto de la presente invención se puede formular como una composición farmacéutica en la forma de un jarabe un elixir una suspensión un polvo un granulado un comprimido una cápsula una gragea un trocisco una solución acuosa una crema un ungüento una loción un gel una emulsión etc Preferiblemente un compuesto de la presente invención provocará una disminución en los síntomas o un indicio de enfermedad asociado con el trastorno mediado por IL 1 medido cuantitativamente o cualitativamente

Para la preparación de composiciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser bien sólidos o líquidos Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos comprimidos píldoras cápsulas sellos supositorios y gránulos dispersables Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes agentes aromatizantes aglutinantes conservantes agentes disgregantes de comprimido o un material de encapsulamiento

En polvos el vehículo es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el compuesto activo finamente dividido En los comprimidos el componente activo está mezclado con el vehículo que presenta las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados

Los polvos y comprimidos contienen de 1% a 95% (en relación peso/peso) del compuesto activo En ciertas realizaciones el compuesto activo varía de 5% a 70% (en relación peso/peso) Son vehículos adecuados el carbonato de magnesio estearato de magnesio talco azucar lactosa pectina dextrina almidón gelatina tragacanto metilcelulosa carboximetilcelulosa

sódica una cera de bajo punto de fusión manteca cacao y similares El término preparación se pretende que incluya la formulación del compuesto activo con el material encapsulante como un vehículo que proporcione una cápsula en la que el componente activo con o sin otros vehículos esté rodeado por un vehículo el cual está por tanto asociado con él De forma similar están incluidas grageas y sellos Se pueden usar comprimidos polvos cápsulas píldoras sellos y grageas como formas de dosificación sólida adecuada para administración por vía oral

Para la preparación de supositorios se funde en primer lugar una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéndos de ácido graso o manteca de cacao y se dispersa el componente activo de forma homogénea en su interior como mediante agitación La mezcla homogénea fundida se vierte luego en moldes de tamaño conveniente se deja enfriar y por tanto solidificar

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones suspensiones y emulsiones por ejemplo soluciones en agua o agua / propilenglicol Para inyección por vía parenteral se pueden formular preparaciones líquidas en solución en solución de polietilenglicol acuoso

Se pueden preparar soluciones acuosas adecuadas para uso por vía oral mediante disolución del componente activo en agua y adición de colorantes aromas estabilizantes y agentes espesantes adecuados como se desee Se pueden preparar suspensiones acuosas adecuadas para uso por vía oral mediante dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso tal como gomas naturales o sintéticas resinas metilcelulosa carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos

También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretende que sean transformadas poco antes del uso en preparaciones en forma líquida para administración por vía oral Tales formas líquidas incluyen soluciones suspensiones y emulsiones Estas preparaciones pueden contener además del componente activo colorantes aromas estabilizantes tampones edulcorantes artificiales y naturales dispersantes espesantes agentes solubilizantes y similares

La preparación farmacéutica está preferiblemente en forma de dosificación unitaria En tal forma la preparación está subdivida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada conteniendo el envase cantidades discretas de preparación tales como comprimidos cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas También puede ser la forma de dosificación unitaria una cápsula comprimido sello o gragea en sí misma o puede se el numero apropiado de cualquiera de estos en forma envasada

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria se puede variar o ajustar de 0 1 mg a 1000 mg preferiblemente de 1 0 a 100 mg o de 1% a 95% (en relación peso/peso) de una dosis unitaria de acuerdo con la aplicación determinada y la potencia del componente activo La composición puede si se desea también contener otros agentes terapéuticos compatibles

Los vehículos farmacéuticamente aceptables están determinados en parte por la composición determinada que se va a administrar así como también por el procedimiento determinado usado para administrar la

composición De acuerdo con lo anterior hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de composiciones farmacéuticas de la presente invención (véase por ejemplo *Remington The Science and Practice of Pharmacy* 20ª edición Gennaro y col Eds Lippincott Williams and Wilkins 2000)

Se puede preparar un compuesto de la presente invención solo o en combinación con otros componentes adecuados en formulaciones para aerosol (es decir se pueden nebulizar") para ser administrados mediante inhalación Las formulaciones para aerosol se pueden colocar en propelentes aceptables presurizados tales como diclorodifluorometano propanonitrógeno y similares

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral tal como por ejemplo por vía intravenosa intramuscular intradérmica y subcutánea incluyen soluciones para inyección isotónica estéril acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes tampones bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión solubilizantes agentes espesantes estabilizantes y conservantes En la práctica de esta invención se pueden administrar composiciones por ejemplo mediante infusión por vía intravenosa por vía oral tópica intrapentoneal intravesical o intratecal Las formulaciones de compuestos se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitaria o multi-dosis tales como ampollas y viales Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección a partir de polvos estériles gránulos y comprimidos del tipo previamente descrito

La dosis administrada a un sujeto en el contexto de la presente invención debería ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica

beneficiosa en el sujeto en el tiempo El término sujeto se refiere a un miembro de la clase de los mamíferos Ejemplos de mamíferos incluyen sin limitación humanos primates chimpancés roedores ratones ratas conejos caballos ganado perros gatos ovejas y reses

La dosis será determinada por la eficacia del compuesto determinado usado y la afección del sujeto así como también el peso corporal o área superficial del sujeto que se va a tratar El tamaño de la dosis también estará determinado por la existencia naturaleza y extensión de cualquier efecto secundario adverso que acompañe la administración de un compuesto determinado en un sujeto en cuestión En la determinación de la cantidad efectiva del compuesto que se va a administrar en el tratamiento o profilaxis del trastorno que se va a tratar el facultativo puede evaluar factores tales como los niveles del compuesto en el plasma en circulación toxicidades del compuesto y/o la progresión de la enfermedad etc En general la dosis equivalente de un compuesto va de aproximadamente 1 µg/kg a 100 mg/kg para un sujeto típico Se conocen muchos procedimientos de administración diferentes por parte de los especialistas en la técnica

Para la administración se pueden administrar compuestos de la presente invención a una velocidad determinada por factores que pueden incluir pero sin limitarse a estos el perfil farmacocinético del compuesto fármacos contraindicados y los efectos secundarios del compuesto a diversas concentraciones aplicados a la masa y salud general del sujeto La administración se puede llevar a cabo mediante dosis unica o en dosis divididas

Ejemplos de una formulación en comprimido parenteral y en parche

típicos incluyen los siguientes

FORMULACIÓN PARA COMPRIMIDO EJEMPLO 1

Formulación del comprimido	
Ingrediente	Cantidad
2-cloro-N (1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi-propil)-3 5 dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin-2 il]-benzamida que comprende 0 17% de disolvente orgánico residual	50 mg
Lactosa	80 mg
Almidón de maíz (para mezcla)	10 mg
Almidón de maíz (para pasta)	8 mg
Estearato de magnesio (1%)	2 mg
	150 mg

Los compuestos de la presente invención (por ejemplo un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se pueden mezclar con la lactosa y el almidón de maíz (para mezcla) y mezclar uniformemente hasta un polvo El almidón de maíz (para pasta) se suspende en 6 ml de agua y se calienta con agitación para formar una pasta La pasta se añade al polvo mixto y se granula la mezcla Se pasan los gránulos humedos a través de un tamiz duro nº 8 y se seca a 50º C Se lubrica la mezcla con estearato de magnesio al 1% y se comprime en un comprimido Se administraron los comprimidos a un paciente a la velocidad de 1 a 4 cada día para tratamiento de una enfermedad mediada por IL 1 (por ejemplo artritis reumatoide)

FORMULACIÓN PARA SOLUCIÓN PARENTERAL EJEMPLO 1

En una solución de 700 ml de propilenglicol y 200 ml de agua para inyección se pueden añadir 20 0 g de 2-cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil)-5-[4 (2 hidroxi 3 metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida que comprende 0 17% de disolvente orgánico residual Se agita la mezcla y se ajusta el valor del pH a 5 5 con ácido clorhídrico Se ajusta el volumen a 1000 ml con agua para inyección Se esteriliza la solución se rellena en ampollas de 5 0 ml conteniendo cada una 2 0 ml (40 mg de compuesto de la invención) y se sellan bajo nitrógeno Se administra la solución mediante inyección a un sujeto que sufre de una enfermedad mediada por IL 1 (por ejemplo artritis reumatoide) y en necesidad de tratamiento

FORMULACIÓN PARA PARCHE EJEMPLO 1

Se pueden mezclar diez miligramos de 2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida que comprende menos del 0 17% de disolvente orgánico residual con 1 ml de propilenglicol y 2 mg de adhesivo de polímero de base acrílica que contiene agente reticulante resinoso Se aplica la mezcla a un paño impermeable (30 cm^2) y se aplica a la parte superior de la espalda de un paciente para tratamiento por liberación sostenida de una enfermedad mediada por IL 1 (por ejemplo artritis reumatoide)

VII PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR IL 1

Se pueden administrar los compuestos composiciones y composiciones farmacéuticas de la presente invención a un sujeto que sufre de una enfermedad mediada por IL 1

148
147

Las enfermedades mediadas por IL 1 se pueden tratar profilácticamente agudamente y crónicamente usando compuestos de la presente invención dependiendo de la naturaleza de la enfermedad De forma típica el huésped o sujeto en cada uno de estos procedimientos es humano aunque se pueden beneficiar también otros mamíferos de la administración de un compuesto de la presente invención

En las aplicaciones terapéuticas los compuestos de la presente invención se pueden preparar y administrar en una amplia variedad de formas de dosificación por vía oral y parenteral El término administración se refiere al procedimiento de poner en contacto un compuesto con un sujeto Así pues los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante inyección esto es por vía intravenosa intramuscular intracutánea subcutánea intraduodenal parenteral o intraperitoneal También los compuestos descritos en esta invención se pueden administrar por inhalación por ejemplo por vía intranasal De forma adicional los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía transdérmica tópica por implante transdérmica tópica y mediante implante En ciertas realizaciones los compuestos de la presente invención se liberan por vía oral Los compuestos se pueden liberar también por vía rectal bucal intravaginal ocular anal o mediante insuflación

Los compuestos usados en el procedimiento farmacéutico de la invención se pueden administrar a la dosificación inicial de aproximadamente 0 001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg diariamente En ciertas realizaciones el intervalo de dosis diana es de aproximadamente 0 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg Las dosificaciones no obstante se pueden variar

dependiendo de los requerimientos del sujeto la gravedad de la afección que se va a tratar y del compuesto que se va a usar La determinación de la dosificación apropiada para una situación determinada está dentro de la capacitación del facultativo Por lo general el tratamiento se inicia con dosificaciones menores que son inferiores a la dosis óptima del compuesto Después la dosificación aumenta en pequeños incrementos hasta que se consigue el efecto óptimo bajo las circunstancias Por conveniencia la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones a lo largo del día si se desea El término "tratamiento incluye disminución aguda crónica o profiláctica o alivio de al menos un síntoma o característica asociado con o provocado por el trastorno que se va a tratar Por ejemplo tratamiento puede incluir disminución de varios síntomas de un trastorno inhibición de la progresión patológica de un trastorno o erradicación completa de un trastorno Los compuestos de la presente invención se pueden co-administrar a un sujeto El término co-administrar" significa la administración de dos o más agentes farmacéuticos o tratamientos distintos (por ejemplo tratamiento de radiación) que se administran a un sujeto mediante combinación en la misma composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas Por tanto la co administración implica administración al mismo tiempo de una composición farmacéutica unica que comprende dos o más agentes farmacéuticos o administración de dos o más composiciones diferentes al mismo sujeto al mismo o diferente tiempo Por ejemplo a un sujeto al que se administra una primera dosificación que comprende un compuesto de la presente invención a las 8 a m y luego se administra un segundo agente terapéutico 1 a 12 horas más tarde por ejemplo a las 6 p m del mismo día ha sido co administrado con

150
149

un compuesto de la presente invención y el segundo agente terapéutico De forma alternativa por ejemplo a un sujeto al que se puede administrar una dosificación unica que comprende un compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico a las 8 a m ha sido co-administrado con un compuesto de la presente invención y el segundo agente terapéutico

Por tanto los compuestos de la invención se pueden co-administrar también con compuestos que son utiles para el tratamiento de cáncer (por ejemplo fármacos citotóxicos tales como TAXOL® taxotere GLEEVEC (mesilato de imatinib) adriamicina daunomicina cisplatino etopósido un alcaloide de la vinca vinblastina vincristina metotrexato o adriamicina daunomicina cis platino etopósido y alcaloides tales como vincristina inhibidores de la farnesiltransferasa endostatina y angiostatina inhibidores de VEGF y antimetabolitos tales como metotrexato Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con un derivado de taxano un complejo de coordinación de platino un análogo de nucleósido una antraciclina un inhibidor de la topoisomerasa o un inhibidor de aromatasa) Los tratamientos con radiación se pueden co administrar también con un compuesto de la presente invención para el tratamiento de cánceres

Los compuestos de la invención también se pueden co-administrar con compuestos que son utiles para el tratamiento de una enfermedad trombolítica enfermedad cardiaca apoplejía etc (por ejemplo aspirina estreptoquinasa activador de plasminógeno de tejido uroquinasa anticoagulantes fármacos anti plaquetas (por ejemplo PLAVIX® bisulfato de clopidogrel) una estatina (por ejemplo LIPITOR® (atorvastatina cálcica) ZOCOR® (simvastatina) CRESTOR® (rosuvastatina) etc) un bloqueador beta (por ejemplo atenolol)

NORVASC® (besilato de amlodipina) y un inhibidor ACE (por ejemplo Accupril® (clorhidrato de quinapril) lisinopril etc)

Los compuestos de la invención se pueden también co-administrar para el tratamiento de la hipertensión con compuestos tales como inhibidores ACE agentes de disminución de lípidos tales como las estatinas LIPITOR® (atorvastatina cálcica) bloqueadores del canal de calcio tales como NORVASC® (besilato de amlodipina) Los compuestos de la presente invención se pueden usar también en combinación con fibratos bloqueadores beta inhibidores NEPI antagonistas del receptor de la angiotensina 2 e inhibidores de agregación de plaquetas

Para el tratamiento de enfermedades inflamatorias incluyendo artritis reumatoide los compuestos de la invención se pueden co administrar con agentes tales como inhibidores TNF-α tales como anticuerpos monoclonales anti TNFα (tales como REMICADE® CDP 870 y HUMIRA™ (adalimumab) y moléculas de fusión inmunoglobulina receptor TNF (tal como ENBREL®) RITUXAN® (rituximab) inhibidores de IL 1 antagonistas del receptor o IL 1Rα soluble (por ejemplo KINERET™ o inhibidores ICE) un anticuerpo monoclonal de IL-6 un anticuerpo monoclonal del receptor IL 6 (por ejemplo MRA (Chugai)) un anticuerpo monoclonal de M-CSF agentes anti inflamatorios no esteroideos (NSAIDS) piroxicam diclofenac naproxeno flurbiprofeno fenoprofeno cetoprofeno ibuprofeno fenamatos ácido mefenámico indometacina sulindac apazona pirazolonas fenilbutazona aspirina inhibidores de la COX 2 (tales como CELEBREX® (celecoxib) VIOXX® (rofecoxib) BEXTRA® (valdecoxib) y etoricoxib inhibidores de la metaloproteasa (preferiblemente inhibidores selectivos de MMP 13)

151
151

NEUROTIN® pregabalina metotrexato a dosis baja sulfasalazina leflunomida hidroxicloroquina d penicilamina auranofina u oro parenteral u oral

Los compuestos de la invención se pueden co administrar con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de la osteoartritis Agentes adecuados que se usan en combinación incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos convencionales (en lo sucesivo NSAID) tales como piroxicam diclofenac ácidos propiónicos tales como naproxeno flurbiprofeno fenoprofeno cetoprofeno e ibuprofeno fenamatos tales como el ácido mefenámico indometacina sulindac apazona pirazolonas tales como la fenilbutazona salicilatos tales como la aspirina inhibidores de la COX 2 tales como celecoxib valdecoxib rofecoxib y etoricoxib analgésicos y terapias intraarticulares tales como corticoesteroides y ácidos hialurónicos tales como hyalgan y synvisc

Los compuestos de la invención se pueden co administrar también con agentes antivirales tales como viracept AZT aciclovir y famciclovir y compuestos antisepticemia tales como valant

Los compuestos de la presente invención se pueden co-administrar adicionalmente con agentes para el SNC (sistema nervioso central) tales como antidepresivos (tal como la sertralina) fármacos anti parkinsonianos (tales como deprenilo L Dopa Requip Mirapex inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina inhibidores de comP tales como Tasmar inhibidores A-2 inhibidores de recaptación de la dopamina antagonistas de NMDA agonistas de la nicotina agonistas de la dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal) NEURONTIN® pregabalina y fármacos anti Alzheimer tales como

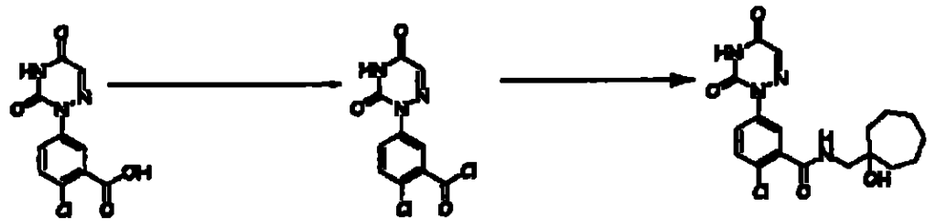
153
152

ARICEPT® tacrina propentofilina o metrifonato

Los compuestos de la presente invención se pueden co-administrar adicionalmente con agentes para la osteoporosis tales como EVISTA® (clorhidrato de raloxifeno) droloxifeno lasofoxifeno o FOSAMAX® y agentes inmunosupresores tales como FK 506 y rapamicina

EJEMPLOS

Se ha de entender que los ejemplos y realizaciones descritos en esta invención son sólo para fines ilustrativos y que se sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz la misma por parte de los especialistas en la técnica y que se han de incluir dentro del espíritu y extensión de esta solicitud y del alcance de las reivindicaciones adjuntas Todas las publicaciones patentes y solicitudes de patente citadas en esta invención se incorporan a la misma como referencia en su totalidad para todos los fines

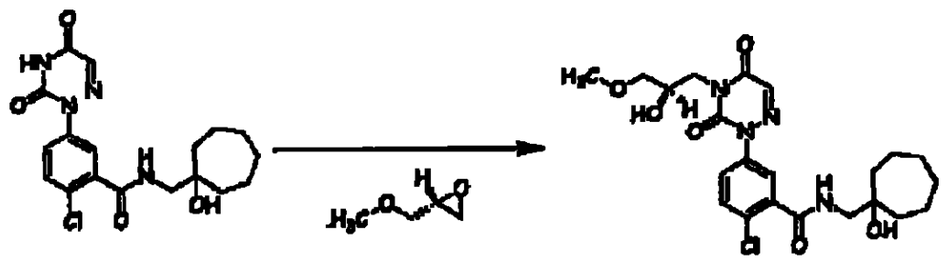


Intermedio 1 2-cloro-5-(3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il) N-(1 hidroxi-cicloheptilmetil) benzamida

A un reactor revestido de vidrio de 200 litros se añadieron 7 50 kg de ácido 2 cloro 5 (3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il) benzoico y 72 l de diclorometano y se dejó agitar a 20 22° C A esta suspensión se añadieron 3 75 l de cloruro de oxalilo durante cinco minutos seguidos de 75 ml de N N dimetilformamida (DMF) El cloruro de ácido resultante (cloruro de 2-cloro 5

~~154~~
153

(3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il) benzoilo) se aisló luego sobre un filtro se lava con isopropil éter y se secó por soplado con gas nitrógeno Mientras se secaba el cloruro del ácido sobre el filtro se añadieron 4 03 kg de clorhidrato de 1 aminometil-cicloheptanol 2 31 kg de hidróxido de sodio y 52 5 l de agua al reactor de 200 l y se dejó agitar hasta que se formó una solución homogénea El cloruro de ácido se añadió luego a esta solución y se agitó durante 4 horas a 20 22° C en ese momento un ensayo por HPLC mostró que la reacción se había completado La mezcla de reacción se ajustó luego a pH 3 con HCl 6 N seguido de aislamiento del intermedio 1 bruto (2 cloro-5 (3 5-dioxo-4 5 dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il) N (1 hidroxi cicloheptilmetil)benzamida) sobre un filtro El reactor y el filtro se lavaron con agua y el intermedio 1 bruto se secó por soplado El intermedio 1 se recristalizó luego mediante recogida del material sobre el filtro en 75 l de metanol calentamiento hasta 70° C adición de 37 5 l de agua y enfriamiento hasta 20° C Después de agitar durante 12 horas se aisló el intermedio 1 sobre un filtro y se lavó con una solución de agua metanol (2 1) y se dejó secar durante 48 horas en un secador a vacío Se aislaron 8 0 kg de intermedio 1 (rendimiento del 73%) Se llevó a cabo espectroscopia de RMN ^{1}H en un espectrómetro Varian de 400 MHz con d_6-DMSO como disolvente RMN ^{1}H δ 12 37 (s 1H) 8 32 – 8 34 (t 1H) 7 65 (s 1H) 7 53 – 7 59 (m 3H) 4 24 (s 1H) 3 32 (s 1H) 2 49 – 3 20 (d 1H) 2 48 (m 2H) 1 33 – 1 63 (m 10H) EM 393 1 (M+1)



Ejemplo 1 2-cloro N-(1 hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2R hidroxi-3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2,4]triazin 2-il] benzamida

A un reactor revestido de vidrio de 200 litros se añadieron 9 6 l de DMF y 4 12 kg de gel de sílice y se dejó agitar durante media hora la mezcla resultante quedó como una suspensión Se añadió luego el intermedio 1 (2 75 kg 7 moles) y en este momento la mezcla empezó a ser una solución después de agitar durante media hora Se añadió luego R( ) metilglicidil éter (954 g 10 5 moles) gota a gota mientras que la temperatura del reactor se calentó hasta 80° C durante 16 horas Después que el análisis por HPLC mostrara reacción completa se enfrió el reactor a 25° C y se añadieron 82 5 l de acetato de etilo para precipitar el gel de sílice Se separó luego por filtración el gel de sílice y se extrajo la fase de acetato de etilo tres veces sucesivas con 14 l de bicarbonato de sodio saturada y luego una vez con 14 l de agua La fase de acetato de etilo se concentró a presión atmosférica a 76 – 78° C hasta aproximadamente 14 l y luego se sembró con 2-cloro N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5 [4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida cristalina para iniciar la cristalización Se aisló 2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4-(2R hidroxi 3 metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida sobre un filtro y se secó en estufa a vacio durante el fin de semana dando 2 5 kg rendimiento del 74% Los espectros de RMN ^{1}H y ^{13}C espectro

~~156~~
155

de masas de 481 4 (M+1) & HPLC UV concordaban con la estructura de 2 cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4-(2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo 4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida

Ejemplo 2 Se combinaron intermedio 1 (1 g 2 5 mmol) DMF (3 ml 3 vol) (R) ( ) glicidilmetiléter (230 mg 2 6 mmol 1 05 equivalentes) y dietileterato de trifluoruro de boro (3 6 mg 0 025 mmol 0 1% en moles) en un tubo de ensayo y se calentó en nitrógeno a 80° C durante 16 horas El análisis por HPLC UV en una columna ZORBAX® SB-CN (ácido fosfórico al 0 2% en agua acetonitrilo (1 1)) mostró aproximadamente una relación 9 1 de intermedio 1 respecto al producto 2 cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida

Ejemplo 3 A un reactor revestido de vidrio de 200 l se añadió 4 3 kg de 2 cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo 4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida sintetizado como en el ejemplo 1 seguido de la adición de acetato de etilo (130 l) Se calentó luego el reactor a 78° C llevando el 2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5 dihidro 3H [1 2 4]triazin-2 il] benzamida a solución Se enfrió luego el reactor hasta 25° C y se extrajo con agua (21 5 l) Se transfirió luego la fase de acetato de etilo a un tambor de 55 galones (208 5 l) Se transfirió la fase de acetato de etilo a través de un filtro en línea de nuevo al reactor de 200 l y se concentró a presión atmosférica hasta aproximadamente 20 l

Se recogió una alícuota y se colocó en un matraz de fondo redondo y se inició la cristalización mediante rayado con una varilla metálica Se filtró y secó la mezcla a vacío dando el material cristal semilla El material cristal semilla se

devolvió al reactor y tras varias horas de agitación se observó una suspensión espesa a 0° C Se añadió luego n hexano (8 6 l) de una vez con vacío al reactor y se dejó el reactor agitar a 10° C durante la noche Se aisló el material sobre un filtro y se secó durante el fin de semana en una estufa a vacío El análisis de GC por espacio de cabeza indicó que el material contenía 2 6% de acetato de etilo residual El material presentaba un comienzo de punto de fusión de 106 5° C determinado usando calorimetría de barrido diferencial (véase a continuación)

Se determinó la GC por espacio de cabeza en estos ejemplos con un equipo Agilent GC 6850 modelo G2630A automuestreador de espacio de cabeza Hewlett Packard 7694 y un DB642 DB-624 columna de película 1 8 µm de 30 metros x 0 32 mm D I de sílice de pirólisis El procedimiento usado tenía un programa de temperatura de estufa de 40° (5 minutos) seguido de calentamiento a 2° C/minuto hasta 46° C seguido de calentamiento a 25° C/minuto hasta 225° C y mantenimiento durante 2 minutos a 225° C El inyector estaba a 180° C El flujo de columna era gas nitrógeno a un flujo de aproximadamente 8 5 psi (58 61 kPa) o 1 6 ml/minuto El flujo repartido era de aproximadamente 47 ml/minuto La relación de reparto era aproximadamente 30 1 Se usó un detector FID a 250° C

Ejemplo 4 A un reactor revestido de vidrio de 50 l se añadió 2 cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil)-5-[4-(2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida (3 9 kg) (del ejemplo 3) y acetona (11 7 l) Se calentó luego el reactor hasta 55° C llevando la 2-cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4 (2R hidroxi 3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida a solución Se enfrió luego el reactor durante 4

158
157

horas a 20° C se indujo la cristalización mediante adición de 2 g de cristal semilla de 2-cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida al reactor Después de agitar durante la noche a 20° C se observó una suspensión espesa Se filtró una muestra y luego se secó a vacío El análisis de GC por espacio de cabeza dio 0 21% de acetona residual (ejemplo 4 muestra A)

Se añadió luego n heptano (24 l) a un tanque aguas arriba a través de un filtro en línea y se añadió durante 4 horas al reactor de 50 l La mezcla se dejó cristalizar durante la noche a 20° C Se filtró una muestra y luego secó a vacío El análisis de GC por espacio de cabeza dio 0 18% de acetona residual (ejemplo 4 muestra B) Se aisló el material sobre un filtro y se secó por soplado con gas nitrógeno durante la noche seguido de secado en estufa a vacío (40 50° C) durante el fin de semana El análisis de GC por espacio de cabeza dio 0 17% de acetona residual (ejemplo 4 muestra C)

El material se secó luego en una estufa a vacío (40 – 50° C) durante aproximadamente unas 5 5 horas adicionales dando el ejemplo 4 muestra D

Calorimetría de barrido diferencial de 2-cloro-N-(1 hidroxi cicloheptilmetil)-5 [4-(2R hidroxi-3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida

Se lleva a cabo la calorimetría de barrido diferencial (DSC) en un calorímetro de barrido diferencial Mettler Toledo 822e sobre el ejemplo 4 muestra A ejemplo 4 muestra B ejemplo 4 muestra C y ejemplo 4 muestra D El procedimiento usó 1 a 5 mg de muestra en cubeta de 40 µl de aluminio con una temperatura inicial de 30° C y una temperatura final de 300° C La velocidad de calentamiento fue de 5° C/minuto El intervalo de muestreo fue de

1 segundo El caudal de gas nitrógeno fue de 60 ml/minuto El perfil térmico de DSC del ejemplo 4 muestra D se muestra en la figura 1 Se detectó una temperatura de comienzo de fusión a aproximadamente 110 5° C Las temperaturas de comienzo de fusión para el ejemplo 4 muestra A ejemplo 4 muestra B y ejemplo 4 muestra C se dan en la tabla 2

Tabla 2

Muestra	Punto de fusión DSC
Ejemplo 4 muestra A	111 3° C
Ejemplo 4 muestra B	111 4° C
Ejemplo 4 muestra C	111 3° C
Ejemplo 4 muestra D	110 5° C

RMN ^{13}C en estado sólido de 2-cloro N-(1 hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2R hidroxi-3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2-il] benzamida ejemplo 4 muestra D

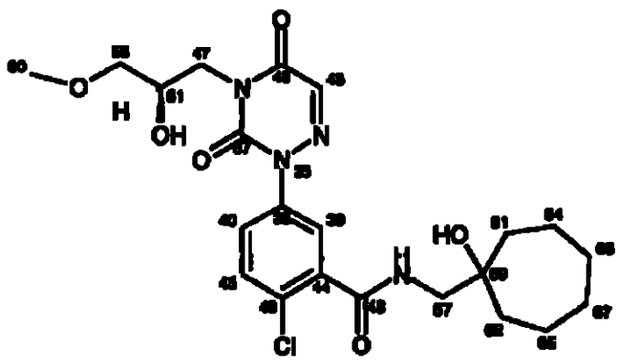
Se empaquetan herméticamente aproximadamente 70 mg de ejemplo 4 muestra D en un rotor de ZrO de 4 mm para el análisis de muestra Se recogieron los espectros de ^{13}C en una dimensión a presión ambiente usando giro con ángulo mágico en polarización cruzada ^{1}H ^{13}C (CPMAS) a 293 K en una sonda de CPMAS BL de 4 mm Bruker colocada en un espectrómetro de RMN de 500 MHz Biospin Avance DSX de Bruker de orificio amplio La muestra se giró a 15 0 kHz que corresponde a la velocidad de giro especificada máxima para los rotores de 4 mm La rápida velocidad de giro minimizó las intensidades de las bandas laterales del giro Para optimizar la sensibilidad de la señal se ajustó el tiempo de contacto de polarización cruzada a 2 3 ms y se fijó la

160
159

potencia de desacoplamiento en 85 kHz Se obtuvieron espectros de carbono con 5 940 barridos con un retardo del reciclo de 10 segundos Se referenciaron usando una muestra externa de adamantano fijando su resonancia campo arriba en 29 5 ppm

El espectro de CPMAS ^{13}C resultante del material del ejemplo 4 muestra D se muestra en la figura 2 La lista de picos de carbono se da en la tabla 3 Nótese por favor que la numeración de los picos de carbono en la tabla 3 no se corresponde con la numeración de los átomos de carbono en la molécula de 2 cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5 [4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo 4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida (estructura 1) Algunos de los carbonos en la molécula mostraron dos picos de ^{13}C que concordaban con la diferente conformación por unidad asimétrica observada en la estructura de cristal simple

Estructura 1



160

Tabla 3

Pico	Desplazamiento ^{13}C (ppm)	Intensidad (unidades arbitrarias)	Pico	Desplazamiento ^{13}C (ppm)	Intensidad (unidades arbitrarias)
1	169 8	6 22	18	66 9	2 42
2	156 8	9 11	19	65 1	3 55
3	149 3	2 83	20	60 4	5 82
4	148 4	2 77	21	57 2	5 19
5	140 6	4 38	22	53 4	3 14
6	139 7	4 56	23	50 4	0 13
7	138 7	9 47	24	43 9	1 85
8	136 9	3 13	25	40 0	1 76
9	132 2	4 5	26	38 2	6 84
10	131 9	4 49	27	37 3	5 47
11	130 8	5 5	28	36 6	2 7
12	129 5	3 7	29	31 4	3 11
13	128 7	3 55	30	29 3	5 2
14	126 5	2 71	31	23 2	4 48
15	125 2	2 6	32	22 7	3 98
16	74 0	12	33	20 4	3 04
17	73 1	3 68	34	19 2	1 08

Análisis por difracción de rayos X en polvo (PXRD) de 2-cloro-N-(1 hidroxi-cicloheptilmetil)-5 [4-(2R hidroxi-3-metoxi-propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2-il] benzamida (ejemplo 4, muestra D)

Se recogieron patrones de difracción en polvo de rayos X usando un difractómetro Bruker D5000 equipado con radiación de CuK_{α} (tubo de rayos X de foco fino) (generador 40 kV 30 mA) ranuras fijas (ranura de divergencia 1

X72
161

mm ranura de dispersión 1 mm ranura de recepción 0 6 mm) y un detector de estado sólido Kevex PSI o Sol X Se recogieron los datos de 3 0 a 40 0 grados de dos theta usando un tamaño de paso de 0 04 grados y un tiempo de paso de 1 0 segundos El modo de barrido fue continuo Los valores 2 theta se dan en la tabla 4

Tabla 4

Lista de picos (2 theta ± 0 2)

(La intensidad de pico puede variar dependiendo del tamaño de partícula y morfología)

Ángulo 2 theta °	Intensidad %	Ángulo 2 theta °	Intensidad %
7 8	11	23 3	13 1
8 1	100	23 9	9 8
10 5	10 3	24 3	14 5
11 7	21 3	24 6	7 6
13 2	5 2	25 1	9 9
13 7	8 1	25 9	9 2
14 3	5 7	26 2	12 7
14 9	21 6	27 1	30 9
15 6	5 2	27 6	9 6
16 4	86 9	28 2	5 2
17 3	17 5	28 7	4 9
17 7	17 3	28 8	4 9
18 3	19	29 4	6 4
18 9	9 2	30 0	10 2
19 1	9 9	30 3	14

19 7	85 9	30 9	7 9
20 3	9 5	31 1	7 7
20 9	8 8	31 9	6 2
21 2	33 3	33 4	5 9
21 6	24	33 8	6 4
22 2	33 8	34 3	7 5
22 6	17 6	35 2	8 9
22 8	6 7	37 1	6 2

Los patrones de difracción en polvo de rayos X del ejemplo 4 muestra A ejemplo 4 muestra B y ejemplo 4 muestra C eran acordes con el del ejemplo 4 muestra D

Ejemplos 5 a 13

El material de partida para los ejemplos 5 a 13 procedía del ejemplo 3 Los patrones de difracción en polvo de rayos X de los ejemplos 5 a 13 eran acordes al del ejemplo 4 muestra D

Ejemplo 5

Se recogieron 5 g de 2 cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil)-5-[4-(2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida en 50 ml de acetato de n butilo a 125° C luego se concentró hasta 25 ml se filtraron los sólidos resultantes y se secaron en una estufa a vacío

Ejemplo 6

Se recogieron 5 g de 2-cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5-[4-(2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida en 25 ml de metiletilcetona (MEK) a 70° C Se añadió 25 ml de hexanos y se

separaron por filtración los sólidos resultantes y se secaron en una estufa a vacío

Ejemplo 7

Se pasaron a través de un tamiz manual 19 g de 2-cloro-N (1 hidroxi ciclohéptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi-3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida y se secó en estufa a vacío

Ejemplo 8

Se recogieron 15 5 g de 2-cloro-N (1 hidroxi ciclohéptilmetil) 5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H-[1 2 4]triazin 2 il] benzamida en 75 ml de metanol a 50º C se enfrió luego la solución hasta temperatura ambiente y se añadieron 75 ml de agua formando un aceite que tras 24 horas se convirtió en sólidos Se separaron por filtración los sólidos y se secaron en una estufa a vacío

Ejemplo 9

Se calentó 1 g de 2-cloro-N (1 hidroxi ciclohéptilmetil) 5-[4-(2R hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida a 60º C en 10 ml de n heptano durante 4 horas Se enfrió luego la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtraron los sólidos y secaron en una estufa a vacío

Ejemplo 10

Se calentó 1 g de 2-cloro-N (1 hidroxi-ciclohéptilmetil) 5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida a 60º C en 10 ml de diisopropil éter durante 4 horas Se enfrió luego la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtraron los sólidos y secaron en una estufa a vacío

Ejemplo 11

Se calentaron 10 g de 2 cloro-N (1 hidroxi ciclohéptilmetil) 5-[4-(2R

hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida a 60° C en 100 ml de diisopropil éter durante 4 horas Se enfrió luego la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtraron los sólidos y secaron en una estufa a vacío

Ejemplo 12

Se calentaron 10 g de 2-cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin-2 il] benzamida a 60° C en 1000 ml de n heptano durante 4 horas Se enfrió luego la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtraron los sólidos y secaron en una estufa a vacío

Ejemplo 13

Se recogieron 10 g de 2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida en 30 ml de acetona a 50° C Se enfrió luego la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió 60 ml de n-heptano Se separaron los sólidos por filtración y secaron en una estufa a vacío

Ejemplo 15

Se disolvieron 50 mg de 2-cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5-[4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida en 1 ml de acetona tetrahidrofurano o metiletilcetona Se calentó brevemente la solución para asegurar la disolución A la solución se añadió 2 5 ml de diisopropil éter a 25° C dando sólidos cristalinos que presentan patrones de difracción de rayos X acordes con el del ejemplo 4 muestra D

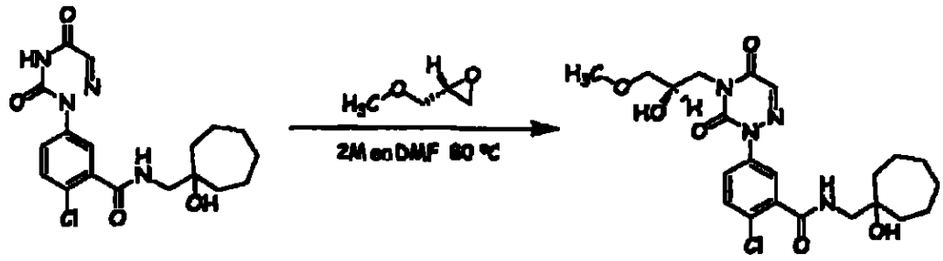
Ejemplo 16

Se disolvieron 50 mg de 2-cloro N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5-[4 (2R

176
165

hidroxi 3 metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida en 1 ml de acetona tetrahidrofurano o metiletilcetona Se calentó brevemente la solución para asegurar la disolución La solución se añadió a 2 5 ml de diisopropil éter a 25° C dando sólidos cristalinos que presentan patrones de difracción de rayos X acordes con el del ejemplo 4 muestra D

Ejemplo 17 2-cloro-N-(1 hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2R hidroxi-3 metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida



Se combinaron 2 25 kg (1 00 equivalente) de 2 cloro 5-(3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il) N (1 hidroxi-cicloheptil metil) benzamida 0 780 kg (1 5 equivalentes) de R metilglicidil éter y 3 38 kg de gel de sílice (JT Baker Lot nº X46590) en 6 75 l de N N-dimetilformamida y se calentó hasta 80° C Se enfrió la mezcla de reacción y se añadieron 76 5 l (68 1 kg) de acetato de etilo para precipitar el gel de sílice que se separó luego por filtración Se lavó luego la fase de acetato de etilo con bicarbonato de sodio saturado (4 50 kg / 2 9 l) eliminando la 2-cloro-5 (3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il) N (1 hidroxi cicloheptil metil) benzamida residual seguido de concentración de la fase de acetato de etilo hasta un volumen inferior Se cristalizó 2-cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida a partir de la fase de acetato de etilo y se aisló mediante filtración

177
166

Se aisló y se secó una muestra de la 2-cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida resultante El análisis por GC de espacio de cabeza respecto a los disolventes residuales como se describió en el ejemplo 4 identificó las siguientes concentraciones de disolvente residual

Metanol	Etanol	Acetona	Acetato de etilo	n-heptano	2 metoximetil-oxirano
		0 2%	< 0 01%	0 01%	< 0 01% ND

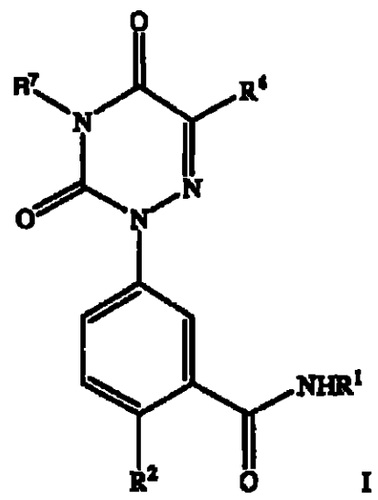
ND es no detectado

~~178~~
167

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1 Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

en la que R^1 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C_3-C_8) fenilo naftilo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros en el que cada uno de dichos alquilo (C_1 C_8) cicloalquilo (C_3-C_8) fenilo naftilo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos seleccionados independientemente del grupo constituido por hidroxi halo CN alquilo (C_1 C_8) HO-alquilo (C_1-C_8) alquil (C_1 C_8) NH(C=O) NH_2(C=O) alcoxi (C_1-C_8) o cicloalquilo (C_3-C_8)

R^2 es hidrógeno halo CN o alquilo (C_1 C_8) en el que dicho alquilo (C_1 C_8) está opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados entre el grupo constituido por halo hidroxi amino CN alquilo (C_1-C_8) alcoxi (C_1 C_8) CF_3 CF_3O alquil (C_1-C_8) NH [alquil (C_1 C_8)]$_2$-N alquil (C_1 C_8) S alquil (C_1 C_8) (S=O) alquil (C_1-C_8) (SO_2) alquil (C_1-C_8)-O (C=O) formilo alquil (C_1 C_8) (C=O) y cicloalquilo (C_3-C_8)

en la que R^4 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno halo hidroxi -CN HO alquilo (C_1 C_8) alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro alcoxi (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro HO_2C alquil (C_1 C_8) O (C=O) $R^5R^6N(O_2S)$ alquil (C_1 C_8) (O_2S)-NH alquil (C_1-C_8) O_2S-[alquil (C_1-C_8) N] $R^5R^6N(C=O)$ $R^5R^6N(CH_2)_m$ fenilo naftilo cicloalquilo (C_3 C_8) heteroarilo de 5 ó 6 miembros heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros fenil-O-naftil O cicloalquil (C_3-C_8) O heteroariloxi de 5 ó 6 miembros y heterocicloalquil-O de 5 ó 6 miembros y

R^7 es $-CH_2$-C($R^{10}R^{11}$) OH en la que R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente del grupo constituido por

hidrógeno fenilo y alquilo (C_1 C_8) sustituido opcionalmente con uno a tres halos hidroxi -CN alcoxi (C_1-C_8) (alquil (C_1-C_8))$_n$-N alquil (C_1-C_8) (C=O) cicloalquil (C_3-C_8) (C=O) heterocicloalquil (C=O) de 5 ó 6 miembros fenil (C=O) naftil (C=O) heteroaril (C=O) de 5 ó 6 miembros alquil (C_1 C_8) (C=O)O alquil (C_1-C_8)-O(C=O) cicloalquilo (C_3-C_8) fenilo naftilo heterocicloalquilo de 5 ó 6

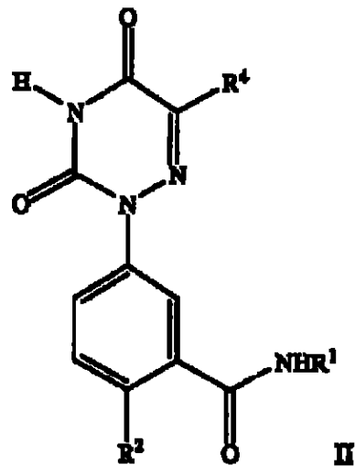
miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por hidrógeno alquilo (C_1-C_8) HO-alquilo (C_2-C_8) y cicloalquilo (C_3 C_8) o R^5 y R^6 se pueden tomar conjuntamente de forma opcional con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros

n es uno o dos y

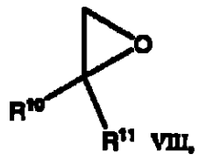
m es uno o dos

en el que dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



II

con un compuesto de fórmula VIII



VIII,

en la presencia de al menos un ácido de Lewis

184
170

2 El procedimiento de la reivindicación 1 en el que dicho ácido de Lewis se selecciona entre

(a) dietileterato de trifluoruro de boro

(b) Al_2O_3 $Ti(O\text{-}Pr^i)_4$ $LiClO_4$ o $Zn(OAc)_2$

(c) $Eu(OTf)_3$ $Dy(OTf)_3$ $Ho(OTf)_3$ $Er(OTf)_3$ $Lu(OTf)_3$ $Yb(OTf)_3$ $Nd(OTf)_3$ $Gd(OTf)_3$ $Lu(OTf)_3$ $La(OTf)_3$ $Pr(OTf)_3$ $Tm(OTf)_3$ $Sc(OTf)_3$ $Sm(OTf)_3$ AgOTf o $Y(OTf)_3$

(d) $AlCl_3$ AlI_3 $Al F_3$ $AlBr_3$ $AsCl_3$ AsI_3 AsF_3 $AsBr_3$ BCl_3 BBr_3 BI_3 BF_3 $FeCl_3$ $FeBr_3$ FeI_3 FeF_3 $FeCl_2$ $FeBr_2$ FeI_2 FeF_2 $GaCl_3$ GaI_3 GaF_3 $GaBr_3$ $MgCl_2$ MgI_2 MgF_2 $MgBr_2$ $NbCl_5$ $SbCl_3$ SbI_3 SbF_3 $SbBr_3$ $SbCl_5$ SbI_5 SbF_5 $SbBr_5$ $SnCl_2$ SnI_2 SnF_2 $SnBr_2$ $SnCl_4$ SnI_4 SnF_4 $SnBr_4$ $TiBr_4$ $TiCl_2$ $TiCl_3$ $TiCl_4$ TiF_3 TiF_4 TiI_4 $ZnCl_2$ ZnI_2 ZnF_2 o $ZnBr_2$

(e) BF_3BCl_3 SMe_2 BI_3 SMe_2 BF_3 SMe_2 BBr_3 SMe_2 BF_3 OEt_2 Et_2AlCl $EtAlCl_2$ $MgCl_2$ OEt_2 MgI_2 OEt_2 MgF_2 OEt_2 $MgBr_2$ OEt_2 Et_2AlCl $EtAlCl_2$ o $Zn(OAc)_2$ y

(f) $(CH_3CO_2)_2Co$ $CoBr_2$ $CoCl_2$ CoF_2 CoI_2 $Co(NO_3)_2$ triflato de cobalto (II) tosilato de cobalto (II) $(CH_3CO_2)_2Cu$ $CuBr_2$ $CuCl_2$ CuF_2 CuI_2 $Cu(NO_3)_2$ triflato de obre (II) tosilato de cobre (II) $(CH_3CO_2)_2Ni$ $NiBr_2$ $NiCl_2$ NiF_2 NiI_2 $Ni(NO_3)_2$ triflato de níquel (II) o tosilato de níquel (II)

3 El procedimiento de la reivindicación 1 en el que dicho ácido de Lewis es un gel de sílice

4 El procedimiento de la reivindicación 3 en el que dicho compuesto de

182
171

fórmula VIII es (R) ( ) glicidilmetil éter

El procedimiento de la reivindicación 3 en el que dicho compuesto de fórmula II es 2 cloro 5 (3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il) N (1 hidroxi cicloheptilmetil) benzamida

El procedimiento de la reivindicación 3 en el que dicho compuesto de fórmula I es 2-cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida

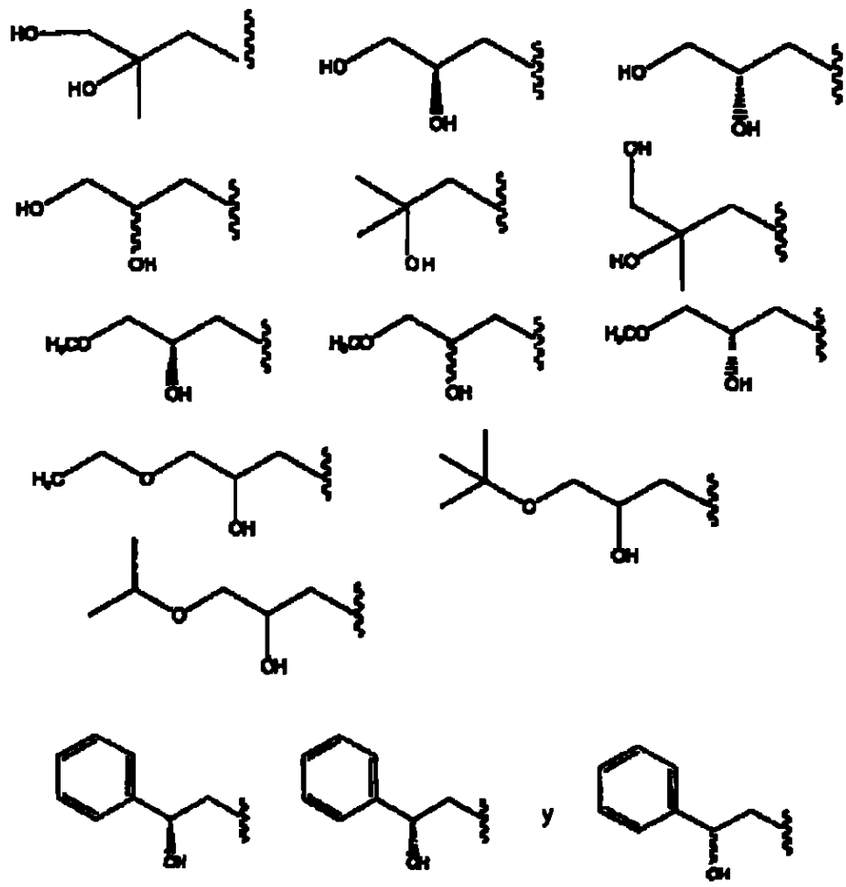
El procedimiento de la reivindicación 1 en el que R^1 es un alquilo (C_1 C_4) opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C_3 C_8) en el que dichos alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3 C_8) están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos seleccionados independientemente del grupo constituido por hidroxi halo CN alquilo (C_1 C_8) HO-alquilo (C_1 C_8) alquil (C_1-C_8) NH(C=O) NH_2(C=O) alcoxi (C_1 C_8) o cicloalquilo (C_3 C_8)

El procedimiento de la reivindicación 7 en el que R^2 es cloro metilo o etilo

El procedimiento de la reivindicación 8 en el que R^4 es hidrógeno y R^7 es $-CH_2$-C($R^{10}R^{11}$) OH en la que R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con alcoxi (C_1 C_8) u –OH

~~183~~
172

10 El procedimiento de la reivindicación 9 en el que R^7 es hidrógeno y R^7 se selecciona del grupo constituido por



11 Un procedimiento de preparación de 2-cloro-N (1 hidroxi ciclohepttlmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida en el que dicho procedimiento comprende hacer reaccionar 2-cloro-5-(3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H-[1 2 4]triazin 2 il) N (1 hidroxi ciclohepttlmetil) benzamida con (R) ( )-glicidilmetil éter en presencia de al menos un ácido de Lewis

12 Una composición de 2-cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida que comprende 2 cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5 dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida cristalina y menos del 2 5% de disolvente orgánico residual

13 Un procedimiento para la preparación de una composición de 2-cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5 [4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida cristalina que comprende menos del 2 5% de disolvente orgánico residual que comprende

(a) combinación de n heptano con una solución de acetona que comprende 2-cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5 [4-(2R hidroxi 3-metoxi propil)-3 5 dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida para generar cristales de 2-cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5 dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida y

(b) aislamiento de los cristales de 2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil)-5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida que comprenden menos del 2 5% (en relación peso/peso) de disolvente orgánico residual

14 Un procedimiento de tratamiento de un sujeto que sufre de una enfermedad seleccionada entre el grupo constituido por artritis reumatoide espondilitis anquilosante osteoartritis artritis psoriática psoriasis enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes el procedimiento comprende administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de 2

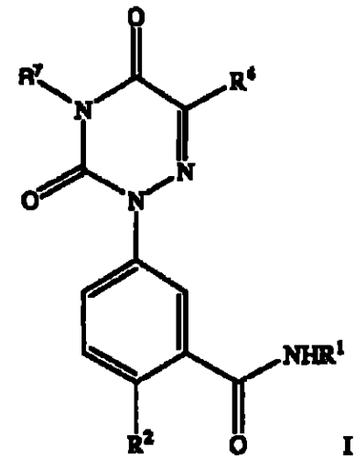
cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4 (2R hidroxi 3-metoxi propil) 3 5-dioxo 4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida cristalina que comprende menos del 2 5% de disolvente orgánico residual

15 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de 2-cloro-N (1 hidroxi cicloheptilmetil)-5-[4-(2R hidroxi 3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro 3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida cristalina que comprende menos de 2 5% de disolvente orgánico residual mezclado con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable

196
175

RESUMEN

La presente invención se refiere a procedimientos de preparación de compuestos de fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la que R^1 R^2 R^4 y R^7 presentan cualquiera de los valores definidos en la memoria descriptiva Los compuestos son utiles como agentes en el tratamiento de enfermedades incluyendo enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide También se proporcionan composiciones de 2 cloro-N (1 hidroxi-cicloheptilmetil) 5 [4 (2R hidroxi 3 metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin-2 il] benzamida cristalina que comprende menos del 2 5% de disolvente orgánico residual y procedimientos de preparación de dichas composiciones Además se proporcionan procedimientos de cristalización de 2-cloro N (1 hidroxi cicloheptilmetil) 5-[4 (2R hidroxi 3-metoxi propil)-3 5-dioxo-4 5-dihidro-3H [1 2 4]triazin 2 il] benzamida

187
176

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD
(PCT Regla 71 1)
De AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para
FULLER Grover F Jr
Pfizer Inc
P O Box 1027
St Louis MO 63006
Estados Unidos de America

Fecha de expedicion 17 05 2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario PC32389A
Solicitud Internacional No PCT/IB2005/002102
Fecha de presentacion internacional 17 06 2005
Fecha de prioridad 29 06 2004
Solicitante PFIZER PRODUCTS INC et al

1 Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto acompañado si procede de sus anexos

2 Se transmite una copia del presente informe y si procede de sus anexos a la Oficina Internacional para comunicacion a todas las Oficinas elegidas

3 Si alguna Oficina elegida lo exige la Oficina Internacional realizara una traducción en ingles del informe (con exclusion de sus anexos) y la transmitira a las Oficinas interesadas

4 **RECORDATORIO**

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentacion de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o mas tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Articulo 39 (1)) (vease tambien el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301)

Cuando deba entregarse una traduccion de la solicitud internacional o una oficina elegida se incluira la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestion y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas vease el Volumen II de la guia del solicitante PCT

Se llama la atencion del solicitante sobre el Articulo 33(5) que preve que los criterios de novedad actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Articulo 33(2) a (4) solo serviran a los efectos del examen preliminar internacional y que todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir en ese Estado si la invencion es patentable o no (véase también el Articulo 27(5)) Tales criterios adicionales pueden afectar por ejemplo a las excepciones de patentabilidad requisitos especificos relativos a la divulgación la claridad de las reivindicaciones

Nombre y direccion postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional

Oficina de Patentes Europea
D 80298 – Munich
Tel +49 89 2399 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 – 4465

Funcionario Autorizado Krage D
Tel + 49 89 2399 7530

189
178

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capitulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Articulo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario PC32389A
Solicitud Internacional No PCT/IB2005/002102
Fecha de presentación internacional 17 06 2005
Fecha de prioridad 29 06 2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificacion nacional e IPC INV C07D 253/06 A61K 31/53 A61P 19/02 A61P 29/00
Solicitante PFIZER PRODUCTS INC et al

1 El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Articulo 35 y es transmitido al solicitante segun el Articulo 36

2 Este REPORTE consta de un total de 8 hojas incluida la presente hoja de portada

3 Este informe tambien contiene ANEXOS que comprenden

a ☐ (*remitido al solicitante y a la oficina internacional*) un total de ___ hojas descritas a continuacion

☐ hojas de la descripcion las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70 16 y la Instruccion Administrativa 607 del PCT)

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores pero que esta Administracion considera que contienen modificaciones que se extienden mas alla de la divulgacion de la invención tal como fue originalmente presentada segun se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario

b ☐ (remitido unicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) solo en formato legible por ordenador como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802)

4 El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos

☒	Recuadro I	Base de este informe
☐	Recuadro II	Prioridad
☒	Recuadro III	Ninguna formulacion de opinion sobre la novedad la actividad inventiva y la aplicacion industrial
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de Invencion
☒	Recuadro V	Declaracion motivada según el Articulo 35(2) sobre la novedad la actividad inventiva y la aplicacion industrial citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
☒	Recuadro VI	Ciertos documentos citados
☐	Recuadro VII	Defectos en la Solicitud Internacional
☐	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de radicacion de la demanda 05 10 2005
Fecha de elaboracion de este reporte 17 05 2006

Nombre y direccion postal de la Administracion encargada del Examen Preliminar Internacional

Oficina de Patentes Europea
D 80298 – Munich
Tel +49 89 2399 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 – 4465

Funcionario Autorizado Cortes J
Tel +49 89 2399 8206

Recuadro I Base de este informe

1 Por lo que respecta al **idioma** este informe se ha establecido sobre

☒ La solicitud internacional en el idioma el cual fue presentado

☐ Este informe esta basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma que es el de una traduccion proporcionada a los fines de
- ☐ busqueda internacional (según Reglas 12 3 y 23 1 (b))
- ☐ publicacion de la solicitud internacional (segun Regla 12 4)
- ☐ examen preliminar internacional (segun Reglas 55 2 y/o 55 3)

2 Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional esta opinión se ha establecido sobre la base de (*las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento segun el Artículo 14 se las denomina en este informe como inicialmente presentadas y no se anexan al informe)*

Descripción, Páginas

1 – 60 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 – 15 tal como se presentaron inicialmente

Dibujos, hojas

1/3 3/3 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3 ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de

- ☐ la descripcion paginas
- ☐ las reivindicaciones Nos
- ☐ los dibujos hojas/fig
- ☐ la lista de secuencias (especificar)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar)

4 ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo ya que se ha considerado que iban mas alla de la divulgacion de la invención tal como fue presentada como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70 2(c))

☐ la descripcion paginas
☐ las reivindicaciones Nos
☐ los dibujos hojas/fig
☐ la lista de secuencias (especificar)
☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar)

* Si se utiliza el punto 4 algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de sustituida

---

Recuadro No III Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

---

1 Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso implica una actividad inventiva (no ser evidente) o ser susceptible de aplicación industrial por lo que respecta

☐ al conjunto de la solicitud internacional
☒ a las reivindicaciones Nos 14

debido a que

☒ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos 14 en cuestion se refieren al objeto respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique)

Ver hoja separada

☐ a descripcion reivindicaciones o los dibujos (indiquese cuales a continuacion) o tales reivindicaciones Nos en cuestión no son claras de manera que no es posible formular una opinion significativa (especifique)

☐ las reivindicaciones o las reivindicaciones Nos en cuestion no son claras de manera que no es posible formular una opinion significativa

☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos

☐ no fue posible formular una opinion significativa sin la lista de secuencias el solicitante no aportó en el plazo previsto

☐ una lista de secuencias en papel de acuerdo a la norma prevista en el Anexo C de las instrucciones Administrativas y dicha lista no estuvo a disposicion de la Administracion encargada del Examen Preliminar Internacional en forma manera aceptable para ella

☐ una lista de secuencias en formato electronico de acuerdo con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y dicha lista no estuvo a disposición de la Administracion encargada del Examen Preliminar Internacional en forma y manera aceptable para ella

☐ la tasa por presentacion tardia de una lista de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13 ter 1 (a) o (b) y 13 ter 2

☐ no se pudo formular una opinion significativa sin las tablas relativas a las listas de secuencias el solicitante no presento en el plazo establecido dichas tablas en formato electronico de acuerdo con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C *bis* de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron a disposicion de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma y manera aceptable para ella

☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoacidos si se han presentado unicamente en formato electronico no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C bis de las Instrucciones Administrativas

☐ ver Recuadro Suplementario para mas detalles

Recuadro No V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

---

1 Declaracion

Novedad (N) Si Reivindicaciones 1 15

~~193~~
183

	No	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si	Reivindicaciones 1 15
	No	Reivindicaciones
Aplicacion Industrial (IA)	Si	Reivindicaciones 1 13 15
	No	Reivindicaciones

2 Citas y explicaciones (Regla 70 7)

ver hoja separada

Recuadro No VI Ciertos documentos citados

1 Ciertos documentos publicados (Regla 70 10)

y/o

2 Divulgaciones no escritas (Regla 70 9)

ver hoja separada

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No PCT/IB2005/002102

Ítem III
No formulación de concepto con respecto a la novedad nivel inventivo y aplicación industrial
La reivindicación 14 se relaciona con materia considerada cubierta por esta Autoridad por las provisiones establecidas en la Regla 67 1(iv) del PCT De manera que ningún concepto se formulará con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT)

Ítem V
Declaración razonada con respecto a la novedad nivel inventivo y aplicación industrial citas y explicaciones sustentando dicha declaración

Los siguientes documentos han sido citados en el Reporte de Búsqueda Internacional

D1 WO 03/042191 A (PFIZER) 22 de mayo de 2003
D2 WO 01/87852 A (PHARMACIA) 22 de noviembre de 2001
D3 DATABASE BEILSTEIN 27 de junio de 1988 XP002351674 No acceso de base de datos REACTION ID 1454381
D4 DATABASE BEILSTEIN 27 de junio de 1988 XP002351675 No acceso de base de datos REACTION ID 1413299

Novedad – Artículo 33(2) del PCT

Ninguno de los antecedentes D1 D4 divulgan el presente método o el compuesto final específico de las composiciones 12 y 14

Los presentes compuestos de la fórmula I son una selección de los compuestos divulgados en D1 El compuesto final específico de las composiciones 12 y 14 no ha sido divulgado en D1 Los compuestos finales de fórmula I del presente difieren de los ejemplos en D1 en cuestión de la definición de R7

Los presentes compuestos de fórmula I difieren de los compuestos en D2 en cuanto a R7 de los compuestos en D3 en cuanto al heterociclo de triazina y de los compuestos en D4 en cuanto a que el heterociclo no está benzofusionado

Nivel Inventivo – Artículo 33(3) del PCT

D1 y D2 divulgan compuestos los cuales están estructuralmente relacionados con el presente producto final de fórmula I D3 y D4 divulgan procesos los cuales están relacionados con los presentes procesos plasmados en la reivindicación 1 D1 divulga la actividad P2X7 inhibitoria para los compuestos divulgados en el antecedente Podría considerarse D1 como el estado de la técnica más cercano

El problema de las reivindicaciones 1 11 era la provisión de un nuevo método para la preparación de inhibidores de P2X7

Los presentes compuestos de la fórmula I hacen parte de la enseñanza general de D1 puesto que D1 divulga el grupo HO-(C2-C6)alquilo como posible sustituto para la posición 4 de la triazina (es decir el presente grupo R7) Sin embargo D1 no divulga ningunos compuestos específicos que hagan parte del alcance de la presente fórmula I o cualquier otro compuesto relacionado con el presente sustituto R7 El presente método de fijar este sustituto R7 mediante la reacción de la triazina 4-no-sustituida con un oxiran no está sugerido por el antecedente D1

D3 divulga un método el cual es análogo con el presente método

Con el fin de llegar al presente método, una persona capacitada tendría que primero seleccionar un grupo de compuestos a partir de D1 luego al buscar por un posible método de preparación tendría que haber seleccionado el método de D3 Ninguno de estos documentos contiene indicación alguna que podría guiar a un experto a combinarlos

El presente método de las reivindicaciones 1 11 por lo tanto posee nivel inventivo

El problema planteado por la materia de las reivindicaciones 12 15 era proporcionar un nuevo inhibidor de P2X7

El presente compuesto de las reivindicaciones 12 15 (ejemplo 1) difiere del ejemplo estructuralmente más cercano (D1 ver por ejemplo el ejemplo 50 página 73) en D1 en cuanto al sustituto específico 2R hidroxi 3 metoxi propil en la posición 4 de la 3 4 dioxo-4 5-dihidro-3H [1,2 4]triazina (R7)

El Ejemplo 50 de D1 no está sustituido en esta posición como todos los ejemplos de D1

El sustituto específico mencionado anteriormente el cual representa la característica técnica especial del invento en las reivindicaciones 12 15 no está divulgado en el antecedente D1

Puesto que todos los ejemplos D1 son no sustituidos en la posición antes mencionada y puesto que el sustituto específico presente no está anticipado en D1 aquel experto no hubiera tenido incentivo alguno en preparar el compuesto específico presente

Por lo tanto la materia de las reivindicaciones 12 15 posee nivel inventivo

<u>Claridad (Artículo 6 del PCT)</u>

Reivindicación 1
La definición para R10 y R11 ((C1-C6)alquil)n N junto con n es 1 ó 2" es ambigua para n = 1 Es entonces el grupo ((C1-C6)alquil) N=' ó '((C1-C6)alquil)-NH ? En el primer caso los compuestos específicos divulgados en D2 estarían abarcados por la presente fórmula I
El único significado para R7 el cual es -CH2-C(R10R11)-OH" debería estar incluido en la fórmula I

La reivindicación 11 carece de una referencia a la reivindicación 1 La reivindicación 11 está completamente abarcada por la reivindicación 1 y por consiguiente realmente una reivindicación dependiente

Ítem VI
Ciertos documentos citados

Se hace referencia al siguiente documento

D5 WO 2004/058270 A (PFIZER) 15 de julio de 2004

Los documentos de prioridad pertenecientes a la presente solicitud no estaban disponibles en el momento de establecer este reporte Por lo tanto se basa en la suposición que todas las reivindicaciones gozan de derechos de prioridad a partir de la fecha de presentación del documento de prioridad Si más adelante resulta que lo anterior no es cierto D5 podría volverse relevante para evaluar si las presentes reivindicaciones satisfacen los criterios expuestos en el Artículo 33(1) del PCT

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To

FULLER Grover F Jr
Pfizer Inc
P.O Box 1027
St. Louis MO 63006
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71 1)

Date of mailing (day/month/year)	17 05.2006
Applicant's or agent's file reference PC32389A	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/IB2005/002102	17 06.2005	29 06 2004

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC et al

1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes if any established on the international application

2 A copy of the report and its annexes if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices

3 Where required by any of the elected Offices the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4 **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office that translation must contain a translation of any annexes to the International preliminary report on patentability It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices see Volume II of the PCT Applicant's Guide

The applicant's attention is drawn to Article 33(5) which provides that the criteria of novelty inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether in that State the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)) Such additional criteria may relate for example to exemptions from patentability requirements for enabling disclosure clarity and support for the claims

SCANNED

Name and mailing address of the international preliminary examining authority

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 0 Tx. 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 4465

Authorized Officer
Krage D
Tel +49 89 2399-7530

MAY 2 4 2006

BY

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32389A	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No PCT/IB2005/002102	International filing date *(day/month/year)* 17 06.2005	Priority date *(day/month/year)* 29 06 2004

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC
INV C07D253/06 A61K31/53 A61P19/02 A61P29/00

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC et al

1 This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.

2 This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising

a ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets as follows

- ☐ sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70 16 and Section 607 of the Administrative Instructions)
- ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.

b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) containing a sequence listing and/or tables related thereto in electronic form only as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)

4 This report contains indications relating to the following items.

- ☒ Box No. I Basis of the report
- ☐ 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 Article 35(2) 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

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
05 10.2005	17 05 2006

Name and mailing address of the International preliminary examining authority
European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 0 Tx: 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 4465

Authorized officer
Cortés J
Telephone No +49 89 2399-8206

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT N PATENTABILITY

International application No PCT/IB2005/002102

Box No. I Basis of the report

1 With regard to the **language** this report is based on

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into which is the language of a translation furnished for the purposes of

- ☐ international search (under Rules 12 3(a) and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12 4(a))
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55 3(a))

2 With regard to the **elements** of the international application this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description Pages

1-60 as originally filed

Claims, Numbers

1 15 as originally filed

Drawings Sheets

1/3-3/3 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of·

- ☐ the description pages
- ☐ the claims Nos
- ☐ the drawings sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed as indicated in the Supplemental Box (Rule 70 2(c))

- ☐ the description pages
- ☐ the claims Nos
- ☐ the drawings sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*·
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies some or all of these sheets may be marked superseded*

190 200

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No PCT/IB2005/002102

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

1 The questions whether the claimed invention appears to be novel to involve an inventive step (to be non-obvious) or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos 14

because

☒ the said international application or the said claims Nos 14 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*

☐ the claims or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*

☐ no international search report has been established for the said claims Nos

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing the applicant did not, within the prescribed time limit

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter* 1(a) or (b) and 13*ter*.2.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings the applicant did not, within the prescribed time limit furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C *bis* of the Administrative Instructions and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing if in electronic form only do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions

☐ See separate sheet for further details

191 201

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No
PCT/IB2005/002102

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1 15
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1 15
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1 13 15
	No	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70 7)

see separate sheet

Box No VI Certain documents cited

1 Certain published documents (Rule 70 10)

and / or

2 Non-written disclosures (Rule 70 9)

see separate sheet

INTERNATI NAL PRELIMINARY REPORT N PATENTABILITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/IB2005/002102

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 14 relates to subject matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT Consequently no opinion with regard to the industrial applicability will be formulated for this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT)

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66 2(a)(II) with regard to novelty, inventive step r industrial applicability, citations and explanations supporting such statem nt

The following documents have been cited in the International Search Report

D1 WO 03/042191 A (PFIZER) 22 May 2003 (2003-05-22)
D2 WO 01/87852 A (PHARMACIA) 22 November 2001 (2001 11 22)
D3 DATABASE BEILSTEIN 27 June 1988 (1988-06-27) XP002351674 Database accession no REACTION ID 1454381
D4 DATABASE BEILSTEIN 27 June 1988 (1988-06-27) XP002351675 Database accession no REACTION ID 1413299

Novelty (Article 33(2) PCT)

None of D1 D4 disclose the present method or the specific final compound of the compositions 12 and 14

The present compounds of formula I are a selection of the compounds disclosed in D1 The specific final compound of the compositions 12 and 14 has not been disclosed in D1 The present final compounds of formula I differ from the examples in D1 in the definition of R7

The present compounds of formula I differ from the compounds in D2 in R7 from the compounds in D3 in the triazine heterocycle and from the compounds in D4 in that the heterocycle is not benzofused

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (SEPARATE SHEET)

International application No
PCT/IB2005/002102

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

D1 and D2 disclose compounds which are structurally related to the present final product of formula I D3 and D4 disclose processes which are related to the present process of claim 1 D1 discloses the P2X7 inhibitory activity for the compounds disclosed therein D1 could be regarded as the closest prior art

The problem of claims 1 11 was the provision of a new method for the preparation of P2X7 inhibitors

The present compounds of formula I are within the general teaching of D1 since D1 discloses the group HO-(C2 C6)alkyl as a possible substituent for the 4 position of the triazine (i e the present group R7) However D1 does not disclose any specific compounds within the scope of the present formula I or any related compounds with the present substituent R7 The present method of attaching this substituent R7 by reaction of the 4 unsubstituted triazine with an oxiran is not suggested by D1

D3 discloses a method which is analogous to the present method

In order to arrive at the present method a skilled person would have had first to select a compound group out of D1 then when searching for a possible preparation method he would have had to select the method of D3 None of these documents contain any indications which would have prompted a skilled person to combine them

The present method of claims 1 11 are therefore based on an inventive step

The problem underlying the subject matter of claims 12 15 was the provision of a new P2X7 inhibitor

The present compound of claims 12 15 (example 1) differs from the structurally closest related example (D1 e g example 50 page 73) in D1 in the specific 2R hydroxy-3-methoxy propyl substituent in position 4 of the 3 4-dioxo-4 5 dihydro-3H-[1 2 4]triazine (R7)

Example 50 of D1 is unsubstituted in this position like all examples of D1

The above mentioned specific substituent which represents the special technical feature of the invention of claims 12 15 is not disclosed in D1

Since all examples in D1 are unsubstituted in the above mentioned position and since the present specific substituent is not anticipated in D1 a skilled person would have had no incentive to prepare the present specific compound

Therefore the matter of claims 12 15 is based on an inventive step

Clarity (Article 6 PCT)

Claim 1

The definition for R10 and R11 ((C1 C6)alkyl)n N together with n is 1 or 2 is ambiguous for n=1 Is the group then ((C1 C6)alkyl) N= or ((C1-C6)alkyl) NH ? In the first case specific compounds disclosed in D2 would be encompassed by the present formula I

The only meaning for R7 which is -CH2 C(R10R11)-OH should be included in formula I

Claim 11 lacks a reference to claim 1 Claim 11 is completely encompassed by claim 1 and therefore actually a dependent claim

Re Item VI

Certain documents cited

Reference is made to the following document

D5 WO 2004/058270 A (PFIZER) 15 July 2004 (2004-07 15)

The priority documents pertaining to the present application were not available at the time of establishing this report Hence it is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document If it later turns out that this is not

correct D5 could become relevant to asses whether the present claims satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT

196 206

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06 129572 -00000-0000
Fec 2006-12-27 16:52:16 Dep 2000 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Ne 379 FASENACIONALE
Act 411 PRESENTACION Folios 205

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

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 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 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 un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha 27-12-2006

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www sic.gov co
Bogotá D C Colombia

197

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No	06 129572
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/002102
	Fecha inicio fase nacional	29/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No	1935

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

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 Unica 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 09 FEB. 2007
adpa10