



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 07-089705-00000-0000

Fecha: 2007-08-31 16:02:19 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 172

ión

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

01/10/2007

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número

79.143.366 de
Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: BROWNE, Eric N., C.; BERNATCHEZ, Michel; LANKAU, Mark; TADAYON, Abdolsamad y HADFIELD, Anthony, F.

Dirección: 4141 Edward Higgins Street, Pierrefonds, Quebec H8Y 3M8, Canadá; 3990 Gouin Boulevard East, Montreal, Quebec H1H 1C6, Canadá; 134 Sunnyside Street, Dollard des Ormeaux, Quebec H9A 1V9, Canadá; No. 18 Rue des Hirondelles, Kirkland, Quebec H9J 4B8, Canadá; 85 North Middletown Road, Apt. A8, Nanuet, New York 10954, Estados Unidos de América; respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Canadiense, Canadiense, Canadiense, Irani y Británico, respectivamente

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/006802

Fecha 27-FEB-06

Publicación Internacional No. WO/2006/093853

Fecha 08-SEP-06

6

Título (54)

FORMAS CRISTALINAS Y AMORFAS DEL CLORHIDRATO 4-CIANO-N-((2R)-2-[4-(2,3-DIHI-DRO-BENZO[1,4]DIOXIN-5-IL)-PIPERAZIN-1-IL]-PROPI)-N-PIRIDIN-2-IL-BENZAMIDA

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 405/12, A61K 31/495, A61P 13/00, A61P 15/00, A61P 25/06, A61P 25/16, A61P 25/18, A61P 25/20, A61P 25/22, A61P 25/32, A61P 25/34, A61P 25/36

8

Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

01-MAR-05

(31) Número de Solicitud

60/657,575

9

Comprobante de pago No. 07-66627

Fecha 16-AGO-07

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

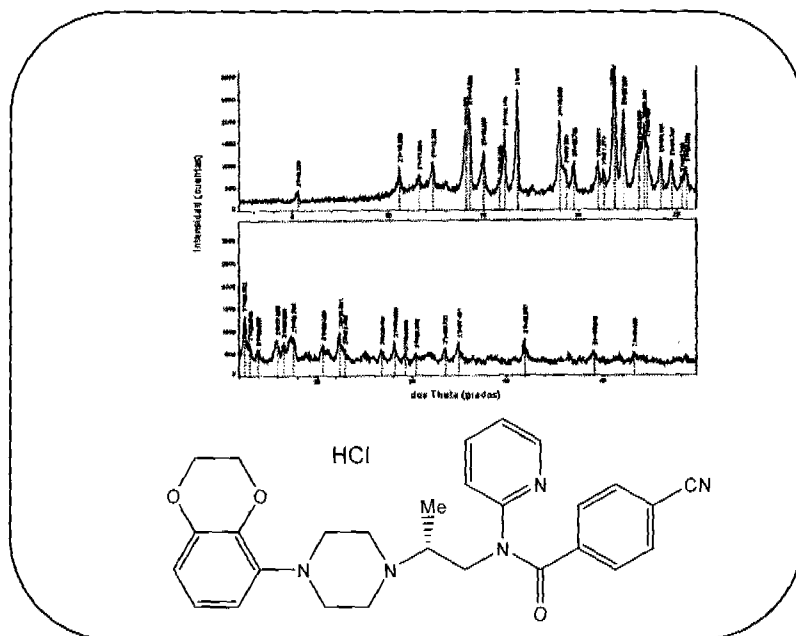
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, Reporte de búsqueda y opinión escrita y notificación de presentación de documento de prioridad.

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.O. 79.143.368 de Usaquén

20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-089705- -00000-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

 Fecha: 2007-08-21 16:02:19 Dep. 2020 NUECREACION
 No. 07-089705- -00000-0000 Eje: 378 FASENACIONAL
 No. 07-089705- -00000-0000 Folios: 172

NIT : 800176089-2

R0000

 RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 66,627
 FECHA : AGOSTO 16 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PGO	VS. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48717720	16/08/2007	73,144,900.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0002 4

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 220807 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

PODER OTORGADO POR WYETH

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
MICHELLE L MC GOWAN
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE MICHELLE L MC GOWAN, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 18 DE MAYO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A292101
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual **WYETH**, domiciliada en los Estados Unidos de América otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**, todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda domiciliada en Bogotá, Colombia.

Solicitud de Patente en Colombia titulada:

Jaime A. Garavito
1015 811 0000 2
1015 811 0000 1
1015 811 0000 1
1015 811 0000 1

5
BOGDM5

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 220807 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

"CLORHIDRATO DE 4-CIANO-N-((2R)-2-{4-(2,3-DIHIIDROBENZO[1,4]DIOXIN-5-IL)-PIPERAZIN-1-IL BENZAMINA CRISTALINA Y AMORFA.)"

Dado y firmado el 16 de mayo de 2007

(Firma ilegible)
William H. Calnan, Subsecretario

[No se traduce la Certificación Notarial por estar en inglés y en español]

(Firmado) Michelle L. McGowan, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "Michelle L. McGowan, Notario Público, Estado de Nueva Jersey. No. 2108903. Calificado en el Condado de Morris. Comisión vence el 09 de febrero de 2011")

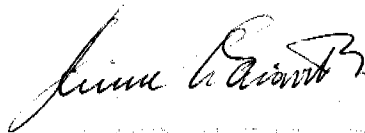
[Sello notarial realzado que dice: "Michelle L. McGowan, Notario Público, Nueva Jersey"]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 86673



BOGDM5 # 86673
BOGDM5 # 86673
BOGDM5 # 86673
BOGDM5 # 86673

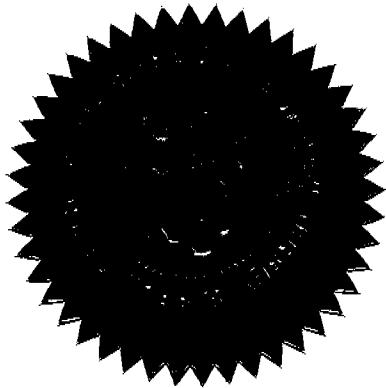
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 18TH DAY OF MAY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A292101
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 16th day of May
2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **William H. Calnan**

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes of the Board of Directors Meeting held on April 26, 2006.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 16 días del mes de mayo
de 2007, el suscrito Notario

- 1 Que **William H. Calnan** **DA FE**

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

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

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

4. Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Actas de la reunión de Junta Directiva celebrada el 26 de abril de 2006.

Michelle L. McGowan
Notary Public

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

El Notario Público

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

all members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 – 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2006/006802 and entitled “CRYSTALLINE AND AMORPHOUS 4-CYANO-N{(2R)-2-[4-(2,3-DIHYDRO-BENZO[1,4] DIOXIN-5-YL)-PIPERAZIN-1-YL]-PROPYL}-N-PYRIDIN-2-YL-BENZAMIDE HYDROCHLORIDE” and to obtain patent protection thereof, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 16th day of May 2007

Signature of the person issuing the Power

WYETH


William H. Calnan
Assistant Secretary

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 – 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2006/006802 y titulada “

”
y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de trasposos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 16 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

10

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2208071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

"CLORHIDRATO DE 4-CIANO-N-((2R)-2-{4-(2,3-DIHIDROBENZO[1,4]DIOXIN-5-IL)-PIPERAZIN-1-IL BENZAMINA CRISTALINA Y AMORFA.})" de fecha mayo 29, 2007 de Eric N.C. Browne, Michael Bernatchez, Mark Lankau y Abdolsamad Tadayon a Wyeth y que la mencionada copia es una copia auténtica del original.

Fechado hoy 31 de mayo de 2007 en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth
(Firmado) Michelle L. McGowan, Asociado de
Legalizaciones

PARA SER USADO EN COLOMBIA

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
)
Condado de Morris)

Hoy, 31 de mayo de 2007, compareció personalmente ante mí Michelle L. McGowan, Asociado de Legalizaciones de Wyeth, a quien conozco como la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció haberlo suscrito.

(Firmado) Julianne Decker, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "Julianne Decker, Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 22 de octubre de 2008"]

[Sello realzado que dice: "Julianne Decker, Notario Público - Nueva Jersey"]

AM101918

Jaime A. Garavito

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE nosotros, **Eric N. C. Browne**, ciudadano de Canadá, de 4141 Edward Higgins Street, Pierrefonds, Quebec H8Y 3M8, Canadá, **Michael Bernatchez**, ciudadano del Canadá, de 3990 Gouin Boulevard East, Montreal, Quebec H1H C6, Canadá; **Mark Lankau**, ciudadano de Canadá, de 134 Sunnyside Street, Dollard des Ormeaux, Quebec H9A 1V9, Canadá; **Abdolsamad Tadayon**, ciudadano de Irán, No. 18 Rue des Hirondelles, Kirkland, Quebec H9J 4B8, Canadá; y **Anthony F. Hadfield**, ciudadano de Gran Bretaña, de 85 North Middletown Road, Apt. A8, Nanuet, Nueva York, EE.UU., han creado el siguiente invento útil titulado:

"CLORHIDRATO DE 4-CIANO-N-((2R)-2-{4-(2,3-DIHIDROBENZO[1,4]DIOXIN-5-IL)-PIPERAZIN-1-IL BENZAMINA CRISTALINA Y AMORFA.}" presentado bajo PCT/US2006/006802 presentado el 27 de febrero de 2006.

Y CONSIDERANDO QUE

Wyeth, una sociedad organizada y existente bajo las leyes del estado de Delaware, de Five Giralda Farms, Madison, Nueva Jersey, 07940, Estados Unidos de América, estaba deseosa de adquirir un interés en la mencionada invención y cualquier patente a ser obtenida de ella.

EN CONSECUENCIA, sepan todos aquellos a quienes pudiera interesar, que por una contraprestación válida y suficiente he cedido, transferido y traspasado y por medio de la presente cedo, transfiero y traspaso con vigencia **febrero 27, 2006** a la mencionada **Wyeth** a todos los países a quienes interese, mi derecho, título e interés completos y exclusivos sobre la mencionada solicitud, incluyendo el derecho a invocar prioridad, preliminar a la obtención de la

Jaime A. Garavito

respectiva patente. Tanto **Wyeth** como cualquier sucesor poseerán y disfrutarán las mencionadas invención, solicitud y patente por la totalidad del término para el cual se otorga la patente, en forma total y completa tal como yo las tendría y disfrutaría de no haberse efectuado esta cesión y transferencia.

EN FE DE LO CUAL, he estampado mi firma manuscrita hoy 29 de mayo de 2007 confirmando la transferencia anteriormente mencionada.

Firma del inventor	[Firmado] Eric Browne
Estado de Canadá	)
	) Declaración juramentada
Condado de Provincia	)
de Quebec	)

Hoy 29 de mayo de 2007, compareció personalmente ante mí, Notario Público en y para el condado anteriormente mencionado, Eric N.C. Browne, a quien conozco como la persona descrita en este instrumento, quien firmó el mismo y reconoció debidamente haberlo firmado.

[Firma ilegible]
Notario Line Martin Notario Público

EN FE DE LO CUAL, he estampado mi firma manuscrita hoy 29 de mayo de 2007 confirmando la transferencia anteriormente mencionada.

Firma del inventor	[Firmado] Michel Bernatchez
Estado de Canadá	)
	) Declaración juramentada
Condado de Provincia	)
de Quebec	)

Hoy 29 de mayo de 2007, compareció personalmente ante mí, Notario Público en y para el condado anteriormente mencionado, Michel Bernatchez, a quien

13
0002

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2208071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

conozco como la persona descrita en este instrumento, quien firmó el mismo y reconoció debidamente haberlo firmado.

[Firma ilegible]

Notario Line Martin Notario Público

EN FE DE LO CUAL, he estampado mi firma manuscrita hoy 29 de mayo de 2007 confirmando la transferencia anteriormente mencionada.

Firma del inventor

[Firmado] Mark Lankau

Estado de Canadá)

)

Declaración juramentada

Condado de Provincia
de Quebec)

Hoy 29 de mayo de 2007, compareció personalmente ante mí, Notario Público en y para el condado anteriormente mencionado, Mark Lankau, a quien conozco como la persona descrita en este instrumento, quien firmó el mismo y reconoció debidamente haberlo firmado.

[Firma ilegible]

Notario Line Martin Notario Público

EN FE DE LO CUAL, he estampado mi firma manuscrita hoy 29 de mayo de 2007 confirmando la transferencia anteriormente mencionada.

Firma del inventor

[Firmado] Abdolsamad Tadayon

Estado de Canadá)

)

Declaración juramentada

Condado de Provincia
de Quebec)

Hoy 29 de mayo de 2007, compareció personalmente ante mí, Notario Público en y para el condado anteriormente mencionado, Abdolsamad Tadayon, a quien

Jaime A. Garavito

124

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2208071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

conozco como la persona descrita en este instrumento, quien firmó el mismo y reconoció debidamente haberlo firmado.

[Firma ilegible]
Notario Line Martin Notario Público

EN FE DE LO CUAL, he estampado mi firma manuscrita hoy __ de ____ de 2007 confirmando la transferencia anteriormente mencionada.

Firma del inventor

Anthony F. Hadfield

Estado de _____)

Condado de _____)

Declaración juramentada

Hoy __ de ____ de 2007, compareció personalmente ante mí, Notario Público en y para el condado anteriormente mencionado, Anthony F. Hadfield, a quien conozco como la persona descrita en este instrumento, quien firmó el mismo y reconoció debidamente haberlo firmado.

Notario

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 86679



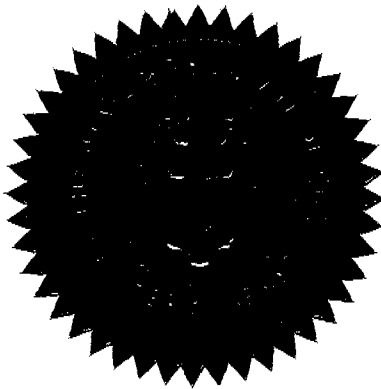
15
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
JULIANNE DECKER
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
JULIANNE DECKER, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 12TH DAY OF JULY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A296908
9. SEAL/STAMP: 10. SIGNATURE



Bradley Abelow

AM101918

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/657,575, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "CRYSTALLINE AND AMORPHOUS 4-CYANO-N-[(2R)-2-[4-(2,3-DIHYDRO-BENZO[1,4]DIOXIN-5-YL)-PIPERAZIN-1-YL]-PROPYL]-N-PYRIDIN-2-YL-BENZAMIDE HYDROCHLORIDE") dated May 29, 2007 from Eric N. C. Browne, Michel Bernatchez, Mark Lankau and Abdolsamad Tadayon to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 31st day of May, 2007, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

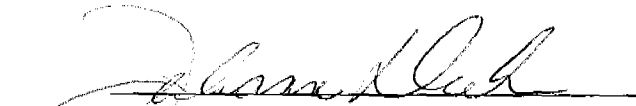

Michelle L. McGowan

TO BE USED IN COLUMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 31st day of May 2007, before me personally appeared Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.


Notary Public

JULIANNE DECKER
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES OCT. 22, 2008

ASSIGNMENT

WHEREAS We, **Eric N. C. Browne**, a citizen of Canada, of 4141 Edward Higgins Street, Pierrefonds, Quebec H8Y 3M8, Canada, **Michel Bernatchez**, a citizen of Canada, of 3990 Gouin Boulevard East, Montreal, Quebec H1H 1C6, Canada; **Mark Lankau**, a citizen of Canada, of 134 Sunnyside Street, Dollard des Ormeaux, Quebec H9A 1V9, Canada; **Abdolsamad Tadayon**, a citizen of Iran, No. 18 Rue des Hirondelles, Kirkland, Quebec H9J 4B8, Canada; and **Anthony F. Hadfield**, a citizen of Great Britain, of 85 North Middletown Road, Apt. A8, Nanuet, New York 10954, U.S.A., have invented a certain new and useful invention entitled CRYSTALLINE AND AMORPHOUS 4-CYANO-N{(2R)-2-[4-(2,3-DIHYDRO-BENZO[1,4]DIOXIN-5-YL)-PIPERAZIN-1-YL]PROPYL}-N-PYRIDIN-2-YL-BENZAMIDE HYDROCHLORIDE, filed under PCT/US2006/006802, filed 27 February, 2006

AND WHEREAS

Wyeth, a corporation organised and existing under the laws of the state of Delaware, of Five Giralda Farms, Madison, New Jersey, 07940, United States of America, was desirous of acquiring an interest in said invention and in any Letters Patent to be obtained therefor

NOW THEREFORE be it known to all whom it may concern, that in and for good and valuable consideration I have assigned, transferred and set over and by these presents do assign, transfer and set over with effect from **27 February, 2006** unto the said **Wyeth** so far as all countries are concerned my full and exclusive right, title and interest in and to the said invention/application including the right to claim priority, preparatory to obtaining Letters Patent therefor, said invention, application and Letters Patent to be held and enjoyed by the said **Wyeth** and any successor in title of the said **Wyeth** for the full term for which said Letters Patent is granted, as fully and entirely as the same would have been held by me had this assignment and transfer not been made.

IN WITNESS WHEREOF, I have set below my hand this 29th day of May, 2007 confirming the above referred transfer.

Signature of Inventor

Eric N. C. Browne
Eric N. C. Browne

STATE OF CANADA)

) SS:

COUNTY OF Province of Quebec)

On this 29th day of May, 2007, personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county, Eric N. C. Browne, to me known, and known to me to be the person described herein, who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that he executed the same.

Notary

LINE MARTIN NOTARY

IN WITNESS WHEREOF, I have set below my hand this 29th day of May, 2007 confirming the above referred transfer.

Signature of Inventor

Michel Bernatchez
Michel Bernatchez

STATE OF CANADA)
) SS:
COUNTY OF Province of Quebec)

On this 29th day of May, 2007, personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county, Michel Bernatchez, to me known, and known to me to be the person described herein, who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that he executed the same.

LINE MARTIN NOTARY
Notary

IN WITNESS WHEREOF, I have set below my hand this 29th day of May, 2007 confirming the above referred transfer.

Signature of Inventor

Mark Lankau
Mark Lankau

STATE OF CANADA)
) SS:
COUNTY OF Province of Quebec)

On this 29th day of May, 2007, personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county, Mark Lankau, to me known, and known to me to be the person described herein, who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that he executed the same.

LINE MARTIN NOTARY
Notary

IN WITNESS WHEREOF, I have set below my hand this 29th day of May, 2007 confirming the above referred transfer.

Signature of Inventor

Abdolsamad Tadayon

STATE OF CANADA)
) SS:
COUNTY OF Province of Quebec

On this 29th day of May, 2007, personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county, Abdolsamad Tadayon, to me known, and known to me to be the person described herein, who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that he executed the same.

Notary

LINE MARTIN NOTARY

IN WITNESS WHEREOF, I have set below my hand this _____ day of _____, 2007 confirming the above referred transfer.

Signature of Inventor

Anthony F. Hadfield

STATE OF _____)
) SS:
COUNTY OF _____)

On this _____ day of _____, 2007, personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county, Anthony F. Hadfield, to me known, and known to me to be the person described herein, who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that he executed the same.

Notary

CRYSTALLINE AND AMORPHOUS

4-CYANO-N-[(2R)-2-[4-(2,3-DIHYDRO-BENZO[1,4]DIOXIN-5-YL)-PIPERAZIN-1-YL]-PROPYL]-N-PYRIDIN-2-YL-BENZAMIDE HYDROCHLORIDE

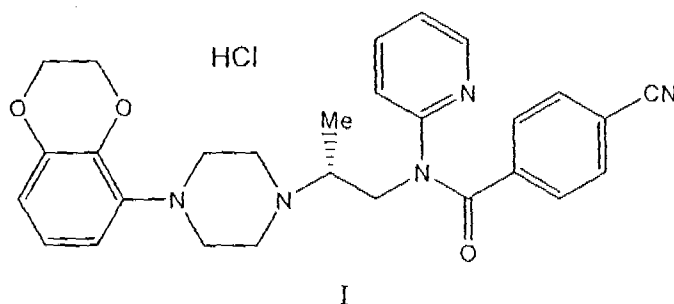
FIELD OF THE INVENTION

The present invention is directed to crystal and amorphous forms of the 5-HT_{1A} receptor antagonist 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride, as well as compositions thereof and methods of using the same.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Certain N-aryl-piperazine derivatives act on the central nervous system (CNS) by binding to 5-HT receptors. In pharmacological testing, it has been shown that these derivatives can bind to receptors of the 5-HT_{1A} type and exhibit activity as 5-HT_{1A} antagonists. See, for example, U.S. Pat. Nos. 6,127,357; 6,469,007; and 6,586,436, as well as WO 97/03982, the disclosures of each of which are incorporated herein by reference.

An example N-aryl-piperazine, having 5-HT_{1A} antagonist activity, is 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide, the structure of which (as the HCl salt) is shown below in Formula I.



This compound is useful in treating patients suffering from central nervous system (CNS) disorders such as schizophrenia, (and other psychotic disorders such as paranoia and manic-depressive illness), Parkinson's disease and other motor disorders, anxiety (e.g., generalized anxiety disorders, panic attacks, and obsessive compulsive disorders), depression (such as by the potentiation of serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 September 2006 (08.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/093853 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 405/12 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) A61P 25/34 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01) A61P 25/36 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)

[CA/CA]; 3990 Gouin Boulevard East, Montreal, Quebec H1H 1C6 (CA). **LANKAU, Mark** [CA/CA]; 134 Sunny-side Street, Dollard des Ormeaux, Quebec H9A 1V9 (CA). **TADAYON, Abdolsamad** [IR/CA]; No. 18 Rue des Hirondelles, Kirkland, Quebec H9J 4B8 (CA). **HADFIELD, Anthony, F.** [GB/US]; 85 North Middletown Road, Apt. A8, Nanuet, New York 10954 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2006/006802

(74) Agent: **STRAHER, Michael, P.**; Cozen O'Connor, 1900 Market Street, Philadelphia, Pennsylvania 19103 (US).

(22) International Filing Date:

27 February 2006 (27.02.2006)

(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, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, 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.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/657,575 1 March 2005 (01.03.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **WYETH** [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 (US).

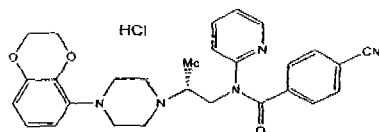
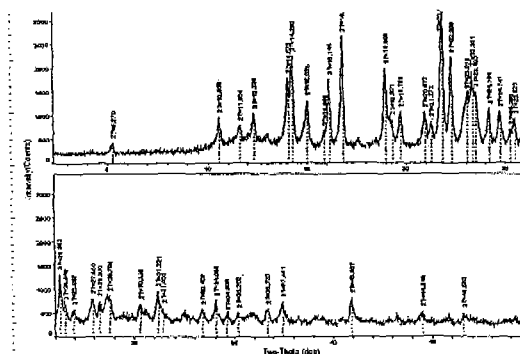
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BROWNE, Eric, N., C.** [CA/CA]; 4141 Edward Higgins Street, Pierrefonds, Quebec H8Y 3M8 (CA). **BERNATCHEZ, Michel**.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,

[Continued on next page]

(54) Title: CRYSTALLINE AND AMORPHOUS 4-CYANO-N-[(2R)-2-[4-(2,3-DIHYDRO-BENZO[1,4]DIOXIN-5-YL)-PIPERAZIN-1-YL]-PROPYL]-N-PYRIDIN-2-YL-BENZAMIDE HYDROCHLORIDE



(I)

(57) Abstract: The present invention is directed to crystal and amorphous forms of the 5-HT_{1A} receptor antagonist 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride, as well as compositions thereof and methods of using the same. (I)

WO 2006/093853 A1

inhibitors), Tourette's syndrome, migraine, autism, attention deficit disorders and hyperactivity disorders. This compound can also be useful for the treatment of sleep disorders, social phobias, pain, thermoregulatory disorders, endocrine disorders, urinary incontinence, vasospasm, stroke, eating disorders such as for example obesity, anorexia and bulimia, sexual dysfunction, and the treatment of alcohol, drug and nicotine withdrawal. Additionally, this compound is useful for the treatment of cognitive dysfunction and may be useful for the treatment of cognitive dysfunction associated with mild cognitive impairment (MCI) Alzheimer's disease and other dementias, including Lewy Body, vascular, and post stroke dementias. Cognitive dysfunction associated with surgical procedures, traumatic brain injury or stroke may also be treated with the compound of Formula I. Further, this compound can be useful for the treatment of diseases in which cognitive dysfunction is a co-morbidity such as, for example, Parkinson's disease, autism, and attention deficit disorders.

The compound of Formula I and related compounds can be prepared according to known procedures such as those described in U.S. Pat. Nos. 6,713,626 and 6,469,007 as well as U.S. App. Ser. No. 60/554,666 and U.S. App. Ser. No. 11/082510 (published as US 2005/0209245A1), each of which is incorporated herein by reference in its entirety. Additionally, pharmaceutical dosage forms and compositions containing the compound of Formula I are described in U.S. App. Ser. No. 60/554,622 and U.S. App. Ser. No. 11/082548 (published as US 2005/0215561A1), which is incorporated herein by reference in its entirety.

Improved drug formulations, showing, for example, better bioavailability or better stability, are consistently sought. There is an ongoing need for new or purer crystalline forms of existing drug molecules. Accordingly, crystalline 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride (I) described herein is directed toward this and other ends.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides crystal and amorphous forms of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride (I) characterized according to the X-ray powder diffraction, single crystal X-ray diffraction, differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA) and other techniques described herein.

The present invention further provides compositions containing the crystal form of the invention.

The present invention further provides processes for preparing crystal forms of the invention.

The present invention further provides methods of antagonizing a 5-HT_{1A} receptor by contacting the receptor with a crystal form of the invention.

The present invention further provides methods of treating CNS disorders and cognitive dysfunction by administering a therapeutically effective amount of a crystal form of the invention to a patient in need of the treatment.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 depicts an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern characteristic of a crystal form of the invention (designated "Form A"), prepared according to the procedure of Example 1.

Figure 2 depicts a differential scanning calorimetry (DSC) trace and thermogravimetric analysis (TGA) of Form A prepared according to the procedure of Example 1.

Figure 3 depicts an ORTEP-type drawing of the compound of Formula 1 crystallized according to the procedures described in Example 7.

Figure 4 depicts an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern characteristic of the amorphous form of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride.

Figure 5 depicts a differential scanning calorimetry (DSC) trace of the amorphous form of the invention prepared according to the procedure of Example 8. Figure 6 depicts an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern characteristic of the amorphous form of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide free base.

Figure 7 depicts a differential scanning calorimetry (DSC) trace of the amorphous form of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide free base.

DETAILED DESCRIPTION

Crystalline Material and Preparations

The present invention provides, *inter alia*, an anhydrous, non-solvated crystal form of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride (I) having an X-ray powder diffraction pattern

substantially as depicted in Figure 1, designated herein as "Form A." A list of prominent reflections are provided below in Table 1 along with their corresponding intensities.

Table 1

2-Theta (°)	Intensity
5.3	weak
10.6	moderate
11.6	weak
12.3	moderate
14.1	strong
14.3	strong
15.0	strong
16.1	strong
16.8	strong
19.0	strong
19.8	moderate
21.0	moderate
21.3	weak
21.8	strong
22.3	strong
23.4	strong
24.2	moderate
24.7	moderate
25.5	moderate
26.3	moderate
28.0	weak
28.8	weak
31.2	weak
34.1	weak
36.7	weak
37.5	weak
41.0	weak

25
0002

In some embodiments, the crystal form exhibits an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 16.8° and about 21.8° . In some embodiments, the crystal form exhibits an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 14.3° , about 16.8° , about 21.8° , and about 22.3° . In some embodiments, the crystal form exhibits an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 14.3° , about 16.14° , about 16.8° , about 19.0° , about 21.8° , and about 22.3° . In some embodiments, the crystal form exhibits an X-ray powder diffraction pattern comprising at least 3 characteristic peaks, in terms of 2θ , selected from about 5.3° , about 10.6° , about 11.6° , about 12.3° , about 14.3° , about 15.0° , about 16.14° , about 16.8° , about 19.0° , about 21.8° , about 22.3° , and about 23.4° . In some embodiments, the crystal form exhibits an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 1. As is well known in the art of powder diffraction, the relative intensities of the peaks (reflections) can vary, depending upon the sample preparation technique, the sample mounting procedure and the particular instrument employed. Moreover, instrument variation and other factors can affect the 2θ values. Therefore, the XRPD peak assignments can vary by plus or minus about 0.2° .

The crystal form having the XRPD pattern of Figure 1 can also be identified by its characteristic differential scanning (DSC) trace such as shown in Figure 2. In some embodiments, the DSC exhibits endotherm maximum at about 225 to about 245°C . The endotherm can be characterized as relatively broad. While not wishing to be bound by any particular theory, the breadth of the endotherm is believed to be attributed to decomposition of the sample at these temperatures. In further embodiments, the DSC exhibits an endotherm maximum at about 230 to about 240°C . In further embodiments, the DSC exhibits an endotherm maximum at about 234°C . In yet further embodiments, the crystal form of the invention exhibits a DSC substantially as shown in Figure 2. For DSC, it is known that the temperatures observed will depend upon the rate of temperature change as well as sample preparation technique and the particular instrument employed. Thus, the values reported herein relating to DSC thermograms can vary by plus or minus about 4°C .

The crystal form having the XRPD pattern of Figure 1 can also be identified by its characteristic thermogravimetric analysis (TGA) trace such as shown in Figure 2. In some embodiments, the TGA trace exhibits a feature consistent with about 2.5 to about 7.5% weight loss from about 130 to about 250°C . While not wishing to be bound by theory, the weight loss is believed to be due to loss of HCl as well as decomposition (e.g., loss of a methyl group), as supported by proton NMR data. In further embodiments, the TGA trace

exhibits a feature consistent with about 3.5 to about 6.5 % weight loss from about 130 to about 250 °C. In yet further embodiments, the TGA trace exhibits a feature consistent with about 4.0 to about 6.0 % weight loss from about 140 to about 240 °C. In some embodiments, the crystal exhibits a TGA trace substantially as shown in Figure 2. For TGA, it is known that the temperatures observed will depend upon the rate of temperature change as well as sample preparation technique and the particular instrument employed. Thus, the values reported herein relating to TGA thermograms can vary by plus or minus about 4 °C.

The crystal form of the invention having, for example, an XRPD pattern according to Figure 1, can be prepared by any of numerous suitable methods. For example, the crystal form can be prepared by precipitating the crystal form from a solution of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in a crystallizing solvent. The means of precipitation include any suitable means such as cooling, evaporation, or addition of antisolvent. In some embodiments, the solution is cooled from an elevated temperature of about 50 to about 80 °C to a cooled temperature of about 20 to about -20 °C. In some embodiments, the solution is evaporated by, for example, evaporation of a standing solution under ambient condition or evaporation of a solution exposed to a gas stream (e.g., air or inert gas). In some embodiments, addition of antisolvent can be carried out by direct addition of antisolvent to the solution, layered diffusion, or vapor diffusion.

Suitable crystallizing solvents include any solvent in which the compound of Formula I is partially or fully soluble. Example solvents include protic solvents such as water or alcohols (e.g., methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, etc.), other polar solvents such as dimethylsulfoxide, acetonitrile, propionitrile, ethyl acetate, dimethylformamide, dichloromethane, and the like. Other suitable solvents include tetrahydrofuran, toluene, and acetone. In some embodiments, the crystallizing solvent is an alcohol. In further embodiments, the crystallizing solvent is ethanol.

Suitable antisolvents include any solvent in which the compound of Formula I is poorly soluble. Example antisolvents include non-polar or weakly polar solvents such as ethers (diethyl ether, t-butylmethyl ether, etc.) and hydrocarbons (pentane, hexanes, etc.).

The present invention further provides a crystal form of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride (I) having single crystal X-ray diffraction parameters as shown below in Table 2. Additional parameters, atomic coordinates and other data are provided in Example 7.

Table 2

Unit cell parameters	a = 8.45 Å b = 9.30 Å c = 33.30 Å $\alpha, \beta, \gamma = 90^\circ$
Space group	orthorhombic 2(1)2(1)2(1) (No. 19).
Z	4
Volume	2621 cubic Å ³

A crystal form of the invention having one or more of the single crystal parameters recited herein can be prepared according to routine methods. In an example method, the crystal form of the invention can be prepared by precipitating the crystal form from a solution of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in a crystallizing solvent by addition of antisolvent. The addition of antisolvent can be carried out by any suitable method such as by direct addition or by vapor diffusion. Suitable antisolvents include ethers (such as diethyl ether or t-butylmethyl ether) and hydrocarbons (such as pentane, hexanes, etc.), and other low boiling solvents. In some embodiments, the antisolvent contains hexanes. The crystallizing solvent can be any of the crystallizing solvent recited hereinbefore. In some embodiments, the crystallizing solvent contains an alcohol. In some embodiments, the crystallizing solvent is ethanol.

The present invention further provides an amorphous form of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride (I). As can be seen from Figure 4, the X-ray powder diffraction pattern of the amorphous form is substantially devoid of any prominent peaks (reflections).

Compositions, Formulations, and Dosage Forms

The present invention further provides a composition containing a crystal form of the invention. In some embodiments, at least about 50%, at least about 60%, at least about 70%, at least about 80%, at least about 90%, at least about 95%, at least about 97%, at least about 98%, or at least about 99% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in the composition is present as the crystal form. In some of each such embodiments, less than about 10%, less than about 5%, less than about 3%, less than about 2%, less than about 1%, less than about 0.5%, or less than about 0.1% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in the composition is present as the amorphous form. In further embodiments,

the composition is substantially free of the amorphous form of the hydrochloride. In further embodiments, the composition is a pharmaceutical composition containing a crystal form of the invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention further provides a composition containing the amorphous form of the invention. In some embodiments, at least about 50%, at least about 60%, at least about 70%, at least about 80%, at least about 90%, at least about 95%, at least about 97%, at least about 98%, or at least about 99% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in the composition is present as the amorphous form. In further embodiments, the composition is a pharmaceutical composition containing the amorphous form of the invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

The crystal and amorphous forms of the present invention can be administered orally or parentally, neat or in combination or association with conventional pharmaceutical carriers. Applicable solid carriers can include one or more substances which may also act as flavoring agents, lubricants, solubilizers, suspending agents, fillers, glidants, compression aids, binders, tablet-disintegrating agents or encapsulating materials. In powders, the carrier is a finely divided solid which is in admixture with the finely divided active ingredient. In tablets, the active ingredient is mixed with a carrier having the necessary compression properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired. The powders and tablets may contain up to 99% of the active ingredient. Suitable solid carriers include, for example, calcium phosphate, magnesium stearate, talc, sugars, lactose, dextrin, starch, gelatin, cellulose, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, low melting waxes and ion exchange resins. Liquid carriers may be used in preparing solutions, suspensions, emulsions, syrups and elixirs. The active ingredient of this invention can be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable liquid carrier such as water, an organic solvent, a mixture of both or pharmaceutically acceptable oils or fat. The liquid carrier can contain other suitable pharmaceutical additives such as solubilizers, emulsifiers, buffers, preservatives, sweeteners, flavoring agents, suspending agents, thickening agents, colors, viscosity regulators, stabilizers or osmo-regulators. Suitable examples of liquid carriers for oral and parenteral administration include water (particularly containing additives as above, e.g., cellulose derivatives, preferably sodium carboxymethyl cellulose solution), alcohols (including monohydric alcohols and polyhydric alcohols, e.g., glycols) and their derivatives, and oils (e.g., fractionated coconut oil and arachis oil). For parenteral administration the carrier can also be an oily ester such as ethyl oleate and isopropyl

myristate. Sterile liquid carriers are used in sterile liquid form compositions for parenteral administration. Liquid pharmaceutical compositions which are sterile solutions or suspensions can be utilized by, for example, intramuscular, intraperitoneal or subcutaneous injection. Sterile solutions can also be administered intravenously. Oral administration may be either in liquid or solid composition form. Preferably, the pharmaceutical compositions containing the present crystal forms are in unit dosage form, e.g., as tablets or capsules. In such form, the composition is sub-divided in unit dosages containing appropriate quantities of the active ingredients. The unit dosage forms can be packaged compositions, for example, packaged powders, vials, ampoules, prefilled syringes or sachets containing liquids. Alternatively, the unit dosage form can be, for example, a capsule or tablet itself, or it can be the appropriate number of any such compositions in package form. The therapeutically effective dosage to be used may be varied or adjusted by the physician and generally ranges from 0.5 mg to 750 mg, according to the specific condition(s) being treated and the size, age and response pattern of the patient.

Further example dosage forms and compositions are described in U.S. App. Ser. No. 60/554,622 and U.S. App. Ser. No. 11/082548 (published as US 2005/0215561A1), which is incorporated herein by reference in its entirety.

Methods of Use

As antagonists of the 5-HT_{1A} receptor, the crystal forms of the invention can be useful in inhibiting the activity of the receptor. The inhibiting can be carried out, for example, by contacting the crystal form with the receptor in vitro, in vivo, or ex vivo. Accordingly, the crystal or amorphous forms of the present invention can be used to treat a subject (e.g., patient, individual, etc.) suffering from CNS disorders such as schizophrenia, (and other psychotic disorders such as paranoia and manic-depressive illness), Parkinson's disease and other motor disorders, anxiety (e.g. generalized anxiety disorders, panic attacks, and obsessive compulsive disorders), depression (such as by the potentiation of serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors), Tourette's syndrome, migraine, autism, attention deficit disorders and hyperactivity disorders. Crystal and amorphous forms of the present invention can also be useful for the treatment of sleep disorders, social phobias, pain, thermoregulatory disorders, endocrine disorders, urinary incontinence, vasospasm, stroke, eating disorders such as for example obesity, anorexia and bulimia, sexual dysfunction, and the treatment of alcohol, drug and nicotine withdrawal.

Crystal and amorphous forms of the present invention are also useful for the treatment of cognitive dysfunction. Thus, crystal forms of the present invention may be useful for the treatment of cognitive dysfunction associated with mild cognitive impairment (MCI) Alzheimer's disease and other dementias including Lewy Body, vascular, and post stroke dementias. Cognitive dysfunction associated with surgical procedures, traumatic brain injury or stroke may also be treated in accordance with the present invention. Further, crystal or amorphous forms of the present invention may be useful for the treatment of diseases in which cognitive dysfunction is a co-morbidity such as, for example, Parkinson's disease, autism and attention deficit disorders.

Treatment of a patient can be carried out by administering a therapeutically effective amount of a crystal or amorphous form of the compound of Formula I to a patient in need of treatment. Suitable patients are, for example, mammals, especially humans, suffering from or likely to suffer from any of the CNS disorders or cognitive dysfunctions listed above, or other 5-HT_{1A} receptor-associated disease.

As used herein, the term "individual" or "patient" or "subject," used interchangeably, refers to any animal, including mammals, preferably mice, rats, other rodents, rabbits, dogs, cats, swine, cattle, sheep, horses, or primates, and most preferably humans.

As used herein, the phrase "therapeutically effective amount" refers to the amount of active compound or pharmaceutical agent that elicits the biological or medicinal response in a tissue, system, animal, individual or human that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician, which includes one or more of the following:

(1) preventing the disease; for example, preventing a disease, condition or disorder in an individual that may be predisposed to the disease, condition or disorder but does not yet experience or display the pathology or symptomatology of the disease;

(2) inhibiting the disease; for example, inhibiting a disease, condition or disorder in an individual that is experiencing or displaying the pathology or symptomatology of the disease, condition or disorder (i.e., arresting further development of the pathology and/or symptomatology) such as stabilizing viral load in the case of a viral infection; and

(3) ameliorating the disease; for example, ameliorating a disease, condition or disorder in an individual that is experiencing or displaying the pathology or symptomatology of the disease, condition or disorder (i.e., reversing the pathology and/or symptomatology) such as lowering viral load in the case of a viral infection.

One or more additional pharmaceutical agents can be used in combination with the crystal forms of the present invention for treatment of 5-HT_{1A}-associated diseases, disorders

or conditions. The agents can be combined with the present compounds in a single dosage form, or the agents can be administered simultaneously or sequentially as separate dosage forms.

In some embodiments of each of the crystal forms described herein, the crystal forms are provided in a form that is substantially free of hydrocarbon solvents, such as hexane and heptane. Such solvents have been used in the later stages of preparation of 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride, for example in the procedures described in U.S. Pat. Nos. 6,713,626 and 6,469,007, and U.S. App. Ser. No. 60/554,666, described *supra*. In such cases, it is desirable to further purify the preparations of the compound to remove traces of such solvents that may remain in the preparation. This can be accomplished by any of a variety of standard techniques, including one or more recrystallizations from a more pharmacologically acceptable solvent, such as ethanol, or by additional drying or chromatography procedures, or other procedures used for the removal of impurities from pharmaceuticals.

As used herein, the term "substantially free" as applied to a chemical species, is intended to mean that the indicated species is present in less than about 0.01% by weight, relative to the total weight of the sample.

In order that the invention disclosed herein may be more efficiently understood, examples are provided below. It should be understood that these examples are for illustrative purposes only and are not to be construed as limiting the invention in any manner.

EXAMPLES

Example 1

Preparation of Crystalline 4-Cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide Hydrochloride (I)

4-Cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride (15 Kg) was combined with 105 Kg of ethanol 2B (standard commercial form of anhydrous ethanol that typically consists of 99.5% ethanol and 0.5% toluene (by weight)) and the resulting mixture was heated to reflux (approx. 78°C). Once dissolution was complete, the mixture was cooled to 60-65°C and clarified by filtration through a 0.2 micron cartridge filter. Additional hot (60-70°C) ethanol 2B, 30 Kg, was used to rinse the vessel and filter cartridge. The combined filtrates were concentrated to a volume

WYTH0138-500 (AM 101918 PCT)

of 86 L by vacuum distillation (maximum pot temperature = 40°C). The reduced solution was then heated to reflux and held for 10 minutes. The solution was then cooled to 15-25°C over 1 hour followed by stirring for a minimum of 2 hours. The mixture was then cooled further to -15 to -5 °C over 1 hour followed by stirring for a minimum of 2 hours. The crystallized product was filtered and then washed with two 15 Kg portions of ethanol 2B. The material thus obtained was then dried at 60 °C under vacuum. Yield: 11.3 Kg.

Micronization: The crystalline material obtained above was first comilled using a 0.094" screen at 1200 to 1400 RPM. The resulting material was then micronized using 35 PSI nitrogen at a feed rate of 50 to 80 grams/minute with 80 CFM jets using a T-15 trost mill micronizer to yield a fine crystalline powder.

Example 2**Solubility Determination**

The solubility of the compound of Formula I in a variety of solvents was measured according to routine methods at 23 °C and 50 °C. Results are presented below in Table A.

Table A

Solvent	Solubility at 23 °C mg/mL	Solubility at 50 °C mg/mL
MeOH	378	989
DMSO	246	337
Water	49	>100
EtOH	19	40
CH ₃ CN	18	37
Ethyl acetate	16	24
Toluene	8	14
Acetone	6	9
THF	4	5
2-Propanol	2	6
Heptane	1	1
t-Butylmethyl ether (t-BME)	0	1

Example 3**Thermogravimetric Analysis (TGA) and Differential Scanning Calorimetry (DSC)****Analysis**

The crystal form of the invention, prepared according to Example 1, was analyzed by TGA and DSC by heating a 2-10 mg sample in a platinum cup under nitrogen flow from 25

to 300 °C at a linear scan rate of 10°/min using a Q600 SDT DSC/TGA instrument (TA Instruments). A representative spectrum is provided in Figure 2. DSC data revealed a broad endotherm at about 234 °C, and TGA data showed a weight loss in the range of about 140-240 °C of about 5.2%. The weight loss is believed to be due to loss of HCl and a methyl group as suggested by proton NMR spectra of samples after heating to 240 °C.

Example 4

Polymorph Screen by Reslurry

The crystal form of the invention remained stable upon slurrying in a variety of different solvents at 23 °C and 50 °C. Thermogravimetric analysis (TGA) and differential scanning calorimetry (DSC) data of products of various re-slurries are compared in Tables B and C below together with TGA/DSC data from the crystal form of the invention prepared according to Example 1. TGA/DSC data was obtained as described in Example 3. While DSC endotherms and TGA weight losses slightly differ between experiments, the variation is expected for HCl loss and decomposition of the sample. Powder X-ray diffraction data (see below Examples) of samples from each of the slurries were consistent with the diffraction pattern of Figure 1 and Table 1.

TABLE B

23 °C

Slurry Solvent	DSC data	TGA data
no slurry/Example 1	Broad endotherm T apex 234.0 °C	5.2 % weight loss 140-241 °C
Methanol	Broad endotherm T apex 236.4 °C	4.5 % weight loss 165-243 °C
Ethanol	Broad endotherm T apex 237.0 °C	4.5 % weight loss 175-241 °C
2-Propanol	Broad endotherm T apex 238.8 °C	4.6 % weight loss 165-241 °C
Acetone	Broad endotherm T apex 239.7 °C	4.3 % weight loss 165-241 °C
CH ₃ CN	Broad endotherm T apex 240.6 °C	5.0 % weight loss 165-245 °C
Ethyl acetate	Broad endotherm T apex 240.8 °C	5.1 % weight loss 165-243 °C
THF	Broad endotherm T apex 239.9 °C	4.7 %weight loss 165-241 °C
Toluene	Broad endotherm T apex 238.3 °C	6.0 %weight loss 165-240 °C
t-BME	Broad endotherm T apex 237.6 °C	6.1 %weight loss 165-246 °C
DMSO	Broad endotherm T apex 239.8 °C	3.7 %weight loss 165-241 °C
heptane	Broad endotherm T apex 235.8 °C	4.4 %weight loss 165-243 °C
Water	Broad endotherm T apex 233.7 °C	4.8 %weight loss 165-245 °C

TABLE C

50 °C

Slurry Solvent	DSC data	TGA data
Methanol	Broad endotherm T apex 233.8 °C	5.1 % weight loss 165-234 °C
Ethanol	Broad endotherm T apex 237.25 °C	6.3 % weight loss 165-241 °C
2-Propanol	Broad endotherm T apex 239.3 °C	4.5 % weight loss 165-243 °C
Acetone	Broad endotherm T apex 238.7 °C	5.4 % weight loss 165-243 °C
CH ₃ CN	Broad endotherm T apex 238.9 °C	5.2 % weight loss 165-242 °C
Ethyl acetate	Broad endotherm T apex 241.3 °C	4.4 % weight loss 165-244 °C
THF	Broad endotherm T apex 240.4 °C	4.8 % weight loss 165-240 °C
Toluene	Broad endotherm T apex 237.7 °C	5.4 % weight loss 165-244 °C
DMSO	Broad endotherm T apex 237.5 °C	3.0 % weight loss 165-242 °C

Example 5

Polymorph Screen by Cooling, Evaporation, and Antisolvent Techniques

The crystal form of the invention was obtained by crystallization from various solutions. Differential scanning calorimetry (DSC) data of products of various crystallizations are compared in Tables D, E and F below. Table D contains data for crystalline material obtained by cooling solutions of the compound of Formula I in the solvents listed. For example, a saturated solution of the compound of Formula I in the specified solvent at about 50 °C was cooled to about 20-25 °C and the resulting crystalline material analyzed. Table E contains data for crystalline material obtained by evaporation of solutions of the compound of Formula I using solvents listed. For example, evaporation was carried out by gradually warming a saturated solution of the compound of Formula I or by leaving a saturated solution of the compound of Formula I in a vial (covered by Al foil or perforated paraffin) exposed to air for enough time to generate crystalline solid. Table E contains data for crystalline material obtained by antisolvent methods (e.g., adding antisolvent to a saturated solution of the compound of Formula I or adding a saturated solution of compound of Formula I to antisolvent) using the solvents listed and t-BMS as antisolvent. Use of water or ethanol in the evaporation experiments resulted only in oils. DSC data was obtained as described in Example 3. And, as with the reslurry experiments of Example 4, the DSC endotherms slightly differ between experiments, and are accounted for by HCl loss and decomposition of the sample. Powder X-ray diffraction data (see below Examples) of samples from each of the cooling, evaporation, and antisolvent experiments were consistent with Figure 1 and Table 1.

TABLE D
Cooling crystallization

Solvent	DSC data
Methanol	Broad endotherm T apex 234.2 °C
Ethanol	Broad endotherm T apex 235.0 °C
CH ₃ CN	Broad endotherm T apex 236.4 °C
DMSO	Broad endotherm T apex 236.8 °C

TABLE E

Evaporation crystallization

Solvent	DSC data
Methanol	Broad endotherm T apex 235.7 °C
CH ₃ CN	Broad endotherm T apex 235.5 °C
Ethyl acetate	Broad endotherm T apex 234.6 °C
DMSO	Broad endotherm T apex 231.2 °C

TABLE F

Antisolvent crystallization

Solvent	DSC data
Methanol	Broad endotherm T apex 227.5 °C
CH ₃ CN	Broad endotherm T apex 238.0 °C
Ethyl acetate	Broad endotherm T apex 239.5 °C
DMSO	Broad endotherm T apex 231.7 °C

Example 6**X-Ray Powder Diffraction Data**

X-Ray powder diffraction (XRPD) data was collected on a sample of the compound of Formula I prepared according to Example 1 using a Rigaku Miniflex Diffraction System (Rigaku MSC, Inc.). Powder samples were deposited on a zero-background polished silicon sample holder. A normal focus copper X-ray tube at 0.45 kW equipped with a Ni K-beta filter scanning at 1.0 degree/min from 3.00 to 40.00 degree 2-theta was used as the X-ray source. Data processing was carried out using Jade 6.0 software. Similarly, XRPD data was acquired for the samples obtained from the polymorph screens of Examples 4 and 5. One diffraction pattern was consistently observed and is provided in Figure 1. A list of reflections is provided above in Table 1.

Example 7**Single Crystal X-Ray Data**

The X-ray structure was determined for the compound of Formula I. The ORTEP drawing is provided in Figure 3 and coordinates, distances, angles and collection data are provided below in Tables G, H, I, J, K and L.

Single crystals (colorless needles) of a compound of Formula I were obtained from EtOH/hexanes. A single needle, cut to 0.05 mm x 0.10 mm x 0.22 mm in size, was mounted on a glass fiber with silicone grease and transferred to a Nonius Kappa CCD diffractometer equipped with an MSC X-stream cryosystem and molybdenum K- α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å). Six hundred frames of data were collected at 200(2) K with an omega oscillation range of 0.5 degree/frame, and an exposure time of 240 seconds/degree. A total of 10,607 reflections (θ maximum = 22.50°) were indexed, integrated and corrected for Lorentz and polarization effects using DENZO-SMN and SCALEPACK. A Gaussian Face-Indexed absorption correction was then applied using SHELXTL to give 3416 unique reflections ($R_{\text{int}} = 0.0844$) of which 2933 had $I > 2\sigma(I)$. The minimum and maximum transmission factors were 0.98135 and 0.99183, respectively. Post-refinement of the unit cell parameters gave $a = 8.4682(4)$ Å, $b = 9.2948(3)$ Å, $c = 33.2986(15)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, and $V = 2620.9(2)$ cubic Å. Axial photographs and systematic absences were consistent with the compound having crystallized in the orthorhombic space group $P2(1)2(1)2(1)$ (No. 19). The observed mean $|E^*E-1|$ value was 0.777 (versus the expectation values of 0.968 and 0.736 for centric and noncentric data, respectively).

The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares on F^2 using SHELXTL. The coordinates and anisotropic displacement coefficients for the nonhydrogen atoms were free to vary. The coordinates for the piperazinium hydrogen H(4) were also refined, while those for the remaining hydrogens were allowed to ride on their respective carbons. The hydrogen atoms were assigned isotropic displacement coefficients $U(\text{H}) = 1.2U(\text{C})$, $1.5U(\text{C}_{\text{methyl}})$ or $1.5U(\text{N})$, and the weighting scheme employed was $w = 1/[\sigma^2(\text{Fo}^2) + (0.0209P)^2 + 0.5003P]$ where $P = (\text{Fo}^2 + 2\text{Fc}^2)/3$. The refinement converged to $R(\text{F}) = 0.0518$, $wR(\text{F}^2) = 0.0944$, and $S = 1.118$ for 2933 reflections with $I > 2\sigma(I)$, and $R(\text{F}) = 0.0665$, $wR(\text{F}^2) = 0.1027$, and $S = 1.118$ for 3416 unique reflections and 338 parameters. The maximum $|\delta/\sigma|$ in the final cycle of least-squares was less than 0.001, and the residual peaks on the final difference-Fourier map ranged from -0.178 to 0.234 electrons/cubic Angstroms. Scattering factors were taken from the International Tables for Crystallography, Volume C.

The Flack parameter refined to -0.11(10) [versus the expectation values of 0 for the correct hand and 1 for the wrong hand] indicating that the hand of the molecule can be unequivocally assigned as (1R).

For comparison, a refinement of the inverted molecule having the wrong absolute structure, i.e., (1S), gave $R(F) = 0.0526$, $wR(F^2) = 0.0972$, and $S = 1.114$ for 2933 reflections with $I > 2\sigma(I)$, and $R(F) = 0.0673$, $wR(F^2) = 0.1057$, and $S = 1.113$ for 3416 unique reflections and 338 parameters. The Flack parameter based on the wrong absolute structure was 1.10(10).

Table G. Single Crystal Data and Structure Refinement

Name:	4-Cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide Hydrochloride	
Empirical formula	$C_{28}H_{30}ClN_5O_3$	
Formula weight	520.02	
Temperature	200(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system, space group	Orthorhombic, 2(1)2(1)2(1) (No. 19)	
Unit cell dimensions	$a = 8.4682(4)$ Å $\alpha = 90$ deg. $b = 9.2948(3)$ Å $\beta = 90$ deg. $c = 33.2986(15)$ Å $\gamma = 90$ deg.	
Volume	$2620.9(2)$ Å ³	
Z, Calculated density	4, 1.318 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.185 mm ⁻¹	
F(000)	1096	
Crystal size	0.22 x 0.10 x 0.05 mm	
Theta range for data collection	1.22 to 22.50 deg.	
Limiting indices	$-9 \leq h \leq 9$, $-9 \leq k \leq 10$, $-29 \leq l \leq 35$	
Reflections collected / unique	10607 / 3416 [$R(\text{int}) = 0.0844$]	
Completeness to $\theta = 22.50$	100.0 %	

Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.99183 and 0.98135
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3416 / 0 / 338
Goodness-of-fit on F^2	1.118
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0518$, $wR^2 = 0.0944$
R indices (all data)	$R1 = 0.0665$, $wR^2 = 0.1027$
Absolute structure parameter	-0.11(10)
Largest diff. peak and hole	0.234 and -0.178 e. $\text{\AA}^{-3}$

Table H. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	8258(4)	4692(4)	2633(1)	34(1)
C(2)	7791(4)	3693(4)	2975(1)	34(1)
C(3)	9883(5)	4351(5)	2465(1)	56(1)
N(4)	6971(3)	4691(3)	2316(1)	31(1)
C(5)	7069(5)	3446(4)	2027(1)	37(1)
C(6)	5757(5)	3552(4)	1716(1)	40(1)
N(7)	5860(3)	4934(3)	1507(1)	33(1)
C(8)	5610(5)	6114(4)	1789(1)	36(1)
C(9)	6918(5)	6098(4)	2094(1)	38(1)
C(10)	5156(4)	5038(4)	1126(1)	33(1)
C(11)	5794(4)	4247(4)	806(1)	32(1)
O(12)	7076(3)	3355(3)	893(1)	41(1)
C(13)	7949(5)	2988(4)	543(1)	46(1)

WYTH0138-500 (AM 101918 PCT)

C(14)	6888(5)	2512(4)	214(1)	49(1)
O(15)	5830(3)	3646(3)	98(1)	48(1)
C(16)	5214(5)	4387(4)	420(1)	34(1)
C(17)	3987(5)	5351(4)	339(1)	42(1)
C(18)	3353(5)	6136(4)	653(1)	41(1)
C(19)	3893(4)	5976(4)	1040(1)	36(1)
N(20)	8844(4)	3913(3)	3323(1)	34(1)
C(21)	9699(5)	2764(5)	3474(1)	37(1)
O(22)	9484(3)	1522(3)	3353(1)	43(1)
C(23)	10938(4)	3101(4)	3778(1)	31(1)
C(24)	11977(5)	4239(4)	3719(1)	38(1)
C(25)	13174(5)	4475(4)	3994(1)	39(1)
C(26)	13314(4)	3602(4)	4330(1)	34(1)
C(27)	12275(5)	2448(4)	4387(1)	39(1)
C(28)	11121(5)	2203(4)	4105(1)	36(1)
C(29)	14509(6)	3911(4)	4631(2)	45(1)
N(30)	15418(5)	4219(4)	4866(1)	62(1)
C(31)	8599(4)	5177(4)	3559(1)	35(1)
N(32)	9042(4)	6432(4)	3398(1)	46(1)
C(33)	8771(5)	7622(4)	3617(2)	50(1)
C(34)	8102(5)	7605(5)	3993(1)	46(1)
C(35)	7661(5)	6290(5)	4148(1)	51(1)
C(36)	7901(4)	5054(4)	3928(1)	41(1)
Cl(37)	3931(1)	4848(1)	2790(1)	48(1)

Table I. Bond lengths [Å] and angles [deg].

C(1)-N(4)	1.515(4)
C(1)-C(3)	1.519(5)
C(1)-C(2)	1.522(5)
C(2)-N(20)	1.477(5)
N(4)-C(9)	1.504(4)
N(4)-C(5)	1.509(4)
N(4)-H(4)	1.04(4)
C(5)-C(6)	1.521(5)
C(6)-N(7)	1.465(4)
N(7)-C(10)	1.403(5)
N(7)-C(8)	1.460(4)
C(8)-C(9)	1.504(5)
C(10)-C(11)	1.403(5)
C(10)-C(19)	1.410(5)
C(11)-C(16)	1.384(5)
C(11)-O(12)	1.397(4)
O(12)-C(13)	1.424(4)
C(13)-C(14)	1.484(6)
C(14)-O(15)	1.436(5)
O(15)-C(16)	1.377(4)

C(16)-C(17) 1.398(5)
C(17)-C(18) 1.383(5)
C(18)-C(19) 1.378(5)
N(20)-C(21) 1.385(5)
N(20)-C(31) 1.429(5)
C(21)-O(22) 1.236(4)
C(21)-C(23) 1.492(5)
C(23)-C(28) 1.380(5)
C(23)-C(24) 1.390(5)
C(24)-C(25) 1.384(5)
C(25)-C(26) 1.388(5)
C(26)-C(27) 1.400(5)
C(26)-C(29) 1.454(6)
C(27)-C(28) 1.376(5)
C(29)-N(30) 1.134(5)
C(31)-N(32) 1.338(5)
C(31)-C(36) 1.367(5)
N(32)-C(33) 1.344(5)
C(33)-C(34) 1.375(6)
C(34)-C(35) 1.377(6)
C(35)-C(36) 1.377(5)

N(4)-C(1)-C(3) 113.3(3)
N(4)-C(1)-C(2) 109.5(3)
C(3)-C(1)-C(2) 112.5(3)
N(20)-C(2)-C(1) 110.2(3)
C(9)-N(4)-C(5) 110.7(3)
C(9)-N(4)-C(1) 111.3(3)
C(5)-N(4)-C(1) 113.9(3)
N(4)-C(5)-C(6) 110.1(3)
N(7)-C(6)-C(5) 109.7(3)
C(10)-N(7)-C(8) 117.8(3)
C(10)-N(7)-C(6) 117.7(3)
C(8)-N(7)-C(6) 110.1(3)
N(7)-C(8)-C(9) 108.7(3)
N(4)-C(9)-C(8) 111.4(3)
N(7)-C(10)-C(11) 119.1(3)
N(7)-C(10)-C(19) 123.3(4)
C(11)-C(10)-C(19) 117.5(4)
C(16)-C(11)-O(12) 121.6(4)
C(16)-C(11)-C(10) 121.4(4)
O(12)-C(11)-C(10) 116.9(4)
C(11)-O(12)-C(13) 112.1(3)
O(12)-C(13)-C(14) 111.3(4)
O(15)-C(14)-C(13) 111.0(3)
C(16)-O(15)-C(14) 113.2(3)
O(15)-C(16)-C(11) 122.9(4)
O(15)-C(16)-C(17) 116.9(4)
C(11)-C(16)-C(17) 120.2(4)
C(18)-C(17)-C(16) 118.8(4)
C(19)-C(18)-C(17) 121.5(4)

C(18)-C(19)-C(10)	120.6(4)
C(21)-N(20)-C(31)	120.7(3)
C(21)-N(20)-C(2)	119.5(3)
C(31)-N(20)-C(2)	117.3(3)
O(22)-C(21)-N(20)	121.8(4)
O(22)-C(21)-C(23)	121.3(4)
N(20)-C(21)-C(23)	116.9(4)
C(28)-C(23)-C(24)	120.0(4)
C(28)-C(23)-C(21)	119.2(4)
C(24)-C(23)-C(21)	120.6(4)
C(25)-C(24)-C(23)	119.4(4)
C(24)-C(25)-C(26)	120.2(4)
C(25)-C(26)-C(27)	120.3(4)
C(25)-C(26)-C(29)	120.0(4)
C(27)-C(26)-C(29)	119.7(4)
C(28)-C(27)-C(26)	118.7(4)
C(27)-C(28)-C(23)	121.3(4)
N(30)-C(29)-C(26)	176.7(5)
N(32)-C(31)-C(36)	123.7(4)
N(32)-C(31)-N(20)	117.0(4)
C(36)-C(31)-N(20)	119.3(4)
C(31)-N(32)-C(33)	116.9(4)
N(32)-C(33)-C(34)	123.7(4)
C(33)-C(34)-C(35)	117.5(4)
C(36)-C(35)-C(34)	120.1(4)
C(31)-C(36)-C(35)	118.1(4)

Table J. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2hka^*b^* U_{12}]$.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	31(2)	35(2)	36(3)	4(2)	-2(2)	-5(2)
C(2)	36(2)	33(2)	34(3)	0(2)	-1(2)	-1(2)
C(3)	34(3)	84(3)	49(3)	9(3)	0(2)	0(2)
N(4)	25(2)	34(2)	35(2)	0(2)	2(2)	-2(2)
C(5)	40(3)	32(2)	39(3)	0(2)	-3(2)	-1(2)
C(6)	47(3)	32(2)	41(3)	-1(2)	-4(2)	-3(2)
N(7)	42(2)	29(2)	29(2)	2(2)	-3(2)	-3(2)
C(8)	39(3)	32(2)	37(3)	-1(2)	1(2)	1(2)
C(9)	44(3)	23(2)	48(3)	5(2)	-1(2)	-4(2)
C(10)	33(2)	33(2)	33(3)	4(2)	3(2)	-7(2)
C(11)	30(2)	27(2)	39(3)	4(2)	3(2)	2(2)
O(12)	41(2)	44(2)	40(2)	0(2)	0(2)	10(1)
C(13)	45(3)	43(3)	51(3)	-1(2)	13(3)	8(2)
C(14)	62(3)	37(2)	49(3)	-2(2)	0(3)	11(2)

WYTH0138-500 (AM 101918 PCT)

O(15)	58(2)	46(2)	39(2)	-1(2)	2(2)	0(2)
C(16)	37(2)	33(3)	33(3)	0(2)	1(2)	-7(2)
C(17)	42(3)	37(2)	46(3)	6(2)	-14(2)	-5(2)
C(18)	36(3)	34(2)	53(3)	9(2)	-7(2)	2(2)
C(19)	33(2)	29(2)	46(3)	6(2)	-1(2)	1(2)
N(20)	39(2)	30(2)	32(2)	-5(2)	-2(2)	0(2)
C(21)	32(2)	41(3)	39(3)	3(2)	9(2)	0(2)
O(22)	39(2)	35(2)	55(2)	-11(2)	-1(2)	1(1)
C(23)	25(2)	32(2)	37(3)	-6(2)	-1(2)	7(2)
C(24)	35(3)	40(2)	39(3)	8(2)	3(2)	-2(2)
C(25)	30(2)	40(2)	48(3)	0(2)	0(2)	-1(2)
C(26)	35(3)	34(2)	33(3)	-3(2)	-4(2)	9(2)
C(27)	40(3)	32(2)	44(3)	5(2)	-3(2)	11(2)
C(28)	34(2)	30(2)	45(3)	5(2)	-2(2)	4(2)
C(29)	52(3)	27(2)	55(4)	3(2)	-7(3)	10(2)
N(30)	67(3)	46(2)	73(3)	-3(2)	-24(3)	4(2)
C(31)	32(2)	32(2)	41(3)	-3(2)	-9(2)	4(2)
N(32)	55(2)	31(2)	51(3)	-4(2)	3(2)	0(2)
C(33)	55(3)	32(3)	62(4)	0(3)	-5(3)	1(2)
C(34)	45(3)	44(3)	48(3)	-13(3)	-4(3)	8(2)
C(35)	46(3)	55(3)	50(3)	-1(3)	14(3)	2(2)
C(36)	47(3)	36(2)	39(3)	-1(2)	7(2)	0(2)
Cl(37)	34(1)	41(1)	67(1)	4(1)	12(1)	2(1)

Table K. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(1)	8308	5687	2746	41
H(2A)	6685	3886	3054	41
H(2B)	7861	2680	2884	41
H(3A)	10090	4962	2231	83
H(3B)	9924	3338	2385	83
H(3C)	10684	4534	2671	83
H(4)	5910(42)	4614(34)	2475(11)	47
H(5A)	6972	2528	2176	45
H(5B)	8108	3455	1890	45
H(6A)	5855	2755	1521	48
H(6B)	4718	3468	1851	48
H(8A)	4577	6000	1924	43
H(8B)	5607	7043	1643	43
H(9A)	7940	6259	1957	46
H(9B)	6756	6892	2288	46

WYTH0138-500 (AM 101918 PCT)

H(13A)	8702	2206	607	56
H(13B)	8565	3834	452	56
H(14A)	7530	2218	-21	59
H(14B)	6270	1668	304	59
H(17)	3596	5465	73	50
H(18)	2527	6801	600	49
H(19)	3409	6503	1252	43
H(24)	11867	4848	3492	46
H(25)	13902	5238	3953	47
H(27)	12366	1846	4617	47
H(28)	10437	1401	4135	44
H(33)	9058	8525	3505	60
H(34)	7951	8468	4141	55
H(35)	7190	6236	4406	61
H(36)	7590	4142	4029	49

Table L. Torsion angles [deg].

N(4)-C(1)-C(2)-N(20)	-167.7(3)
C(3)-C(1)-C(2)-N(20)	65.3(4)
C(3)-C(1)-N(4)-C(9)	-82.2(4)
C(2)-C(1)-N(4)-C(9)	151.3(3)
C(3)-C(1)-N(4)-C(5)	43.9(4)
C(2)-C(1)-N(4)-C(5)	-82.6(4)
C(9)-N(4)-C(5)-C(6)	-52.4(4)
C(1)-N(4)-C(5)-C(6)	-178.8(3)
N(4)-C(5)-C(6)-N(7)	57.1(4)
C(5)-C(6)-N(7)-C(10)	157.8(3)
C(5)-C(6)-N(7)-C(8)	-63.2(4)
C(10)-N(7)-C(8)-C(9)	-157.6(3)
C(6)-N(7)-C(8)-C(9)	63.5(4)
C(5)-N(4)-C(9)-C(8)	53.9(4)
C(1)-N(4)-C(9)-C(8)	-178.3(3)
N(7)-C(8)-C(9)-N(4)	-58.7(4)
C(8)-N(7)-C(10)-C(11)	157.1(3)
C(6)-N(7)-C(10)-C(11)	-67.2(5)
C(8)-N(7)-C(10)-C(19)	-18.5(5)
C(6)-N(7)-C(10)-C(19)	117.3(4)
N(7)-C(10)-C(11)-C(16)	-175.4(3)

WYTH0138-500 (AM 101918 PCT)

C(19)-C(10)-C(11)-C(16)	0.4(5)
N(7)-C(10)-C(11)-O(12)	2.2(5)
C(19)-C(10)-C(11)-O(12)	178.1(3)
C(16)-C(11)-O(12)-C(13)	17.2(5)
C(10)-C(11)-O(12)-C(13)	-160.5(3)
C(11)-O(12)-C(13)-C(14)	-47.5(4)
O(12)-C(13)-C(14)-O(15)	62.0(5)
C(13)-C(14)-O(15)-C(16)	-42.2(5)
C(14)-O(15)-C(16)-C(11)	12.1(5)
C(14)-O(15)-C(16)-C(17)	-170.1(3)
O(12)-C(11)-C(16)-O(15)	1.3(6)
C(10)-C(11)-C(16)-O(15)	178.9(3)
O(12)-C(11)-C(16)-C(17)	-176.3(3)
C(10)-C(11)-C(16)-C(17)	1.2(6)
O(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-178.9(3)
C(11)-C(16)-C(17)-C(18)	-1.1(6)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-0.7(6)
C(17)-C(18)-C(19)-C(10)	2.3(6)
N(7)-C(10)-C(19)-C(18)	173.5(3)
C(11)-C(10)-C(19)-C(18)	-2.2(5)
C(1)-C(2)-N(20)-C(21)	-122.3(4)
C(1)-C(2)-N(20)-C(31)	75.4(4)
C(31)-N(20)-C(21)-O(22)	153.9(4)
C(2)-N(20)-C(21)-O(22)	-7.8(6)
C(31)-N(20)-C(21)-C(23)	-28.4(5)
C(2)-N(20)-C(21)-C(23)	169.9(3)
O(22)-C(21)-C(23)-C(28)	-42.9(5)
N(20)-C(21)-C(23)-C(28)	139.3(4)
O(22)-C(21)-C(23)-C(24)	132.2(4)
N(20)-C(21)-C(23)-C(24)	-45.6(5)
C(28)-C(23)-C(24)-C(25)	-1.1(6)
C(21)-C(23)-C(24)-C(25)	-176.2(4)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-1.3(6)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	1.9(6)
C(24)-C(25)-C(26)-C(29)	-176.1(4)
C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	0.0(6)
C(29)-C(26)-C(27)-C(28)	178.0(4)
C(26)-C(27)-C(28)-C(23)	-2.5(6)
C(24)-C(23)-C(28)-C(27)	3.1(6)
C(21)-C(23)-C(28)-C(27)	178.2(3)
C(21)-N(20)-C(31)-N(32)	125.0(4)
C(2)-N(20)-C(31)-N(32)	-72.9(4)
C(21)-N(20)-C(31)-C(36)	-56.6(5)
C(2)-N(20)-C(31)-C(36)	105.5(4)
C(36)-C(31)-N(32)-C(33)	0.0(6)
N(20)-C(31)-N(32)-C(33)	178.3(4)
C(31)-N(32)-C(33)-C(34)	1.2(6)
N(32)-C(33)-C(34)-C(35)	-1.4(7)
C(33)-C(34)-C(35)-C(36)	0.3(6)
N(32)-C(31)-C(36)-C(35)	-1.0(6)
N(20)-C(31)-C(36)-C(35)	-179.2(3)

Example 8**Amorphous Form.**

The amorphous form of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride was prepared by adding about 100 mg of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride to 1 ml of water in a vial. The suspension was heated to about 40 °C and stirred until all solids were dissolved. The solution was placed in an oven set to 50 °C, and the pressure was gradually reduced to -20 inch of Hg. After 24 hours, the vial was removed, yielding the amorphous material. The X-ray powder diffraction pattern of the amorphous form is shown in Figure 4. As can be seen, the DSC is substantially devoid of any prominent peaks (reflections). Figure 5 depicts a differential scanning calorimetry (DSC) trace of the amorphous form.

Other Crystal Forms

A screen was performed to determine the existence of additional crystal forms of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride.

Reslurry experiments:

4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride was reslurried in about 1-2 ml of ethanol, IPA, ethyl acetate, acetone, THF, acetonitrile, toluene, iso-propyl acetate, and water. The suspensions were stirred in 5 ml vials for 12 days at RT. The suspension samples were withdrawn at days 6 and 12, filtered, and analyzed via XRD while wet. No transformation was noticed, all XRD scans showed Form A (see Table M).

Table M
XRD on reslurried samples

Solvent	XRD analysis, day 6	XRD analysis, day 12
Ethanol	A	A
IPA	A	A

EthOAC	A	A
Acetone	A	Not performed
THF	A	A
Toluene	A	A
Iso-propyl acetate	Not performed	A
methanol	A	Not performed
methanol	A	Not performed
water	A	Not performed
water	A	Not performed

Form screening by crystallization

Three sets of crystallization experiments were carried out to investigate polymorphism of this compound. In the first set, the compound was recrystallized from conventional solvents using different techniques. In the second set, solids were generated from the reslurry of amorphous material in different solvents including some non-conventional solvents. In the third set, solids were generated through reactive crystallization of HCl and the free base in different solvents.

First set of form screening

4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride was crystallized from different solvents by cooling, antisolvent, and evaporative crystallization. Excess API solid was added to different solvents, the suspension stirred for 2 hrs at 60°C, and the undissolved solids were filtered off. About 1.5 ml of each solution was obtained for each experiment.

For fast cooling crystallization, the temperature of the solution was either reduced to room temperature in about 10 minutes, or crash cooled to -15°C in ice/methanol. Slow cooling was carried out in around 1 hour. Fast antisolvent crystallization was performed by immediately adding several volumes of heptane to the solution at 60°C; slow addition was carried out in around 30 minutes. In evaporative crystallization, vials containing unsaturated solutions were stirred open-cap for two days (slow evaporation) and placed in an oven at 50°C and gradually vacuum applied until all solvents evaporated (fast evaporation). Some vials did not generate solids due to very low solubility. In slow cooling with water, the solution oiled out and XRD showed amorphous material. The oiling out in water is associated with the compound's very

high solubility in this solvent. Based on XRD scans, Forms A and an amorphous material were generated in these experiments. The results are summarized on Table N.

Table N
Screening by Different Crystallization Techniques

Solvent	C o o l i n g		Anti-Solvent Addition		E v a p o r a t i v e	
	Fast A	Slow B	H e p t a n e		Fast E	Slow F
			Fast C	Slow D		
Ethanol	A	A	A	A	No solid	
IPA	A	No solid	A	No solid	No solid	A
EthOAC	No solid	No solid	A	No solid	No solid	
Acetone	No solid	No solid	A	No solid	No solid	A
THF	No solid	No solid	No solid	No solid	A	A
Acetonitrile	A	No solid	No solid	No solid	A	A
Toluene	No solid	No solid	No solid	No solid	A	A
Isopropyl acetate	No solid	No solid	No solid	No solid	No solid	No solid
Water	Oiled out, amorphous	No solid	No solid	No solid	No solid	No solid

To further investigate the possibility of a hydrate form, saturated solutions of the compound in ethanol, IPA, acetone, THF, and acetonitrile containing 5% water were prepared. The solutions were both crash-cooled and slow-cooled. In these experiments also, only Form A was observed (see Table O).

Table O
Results of Cooling Crystallization in Solvents Containing 5% Water

Solvent	XRD analysis, fast cooling in ice : methanol	XRD analysis, slow cooling
Ethanol : 5%water	A	A
IPA : 5%water	A	A
Acetone : 5%water	A	A
THF : 5%water	A	A
Acetonitrile : 5%water	A	A

Form screening starting from amorphous API

48
8887

WYTH0138-500 (AM 101918 PCT)

In these experiments, amorphous API was reslurried in different solvents at room temperature. To prepare amorphous API, around 100 mg of the API was added to about 1 ml of water in 22 vials. The suspension heated to about 40°C and stirred until all solids dissolved. The solutions were placed in an oven and the temperature was set to 50°C; the pressure was gradually reduced to -20 inch of Hg. After 24 hours, the vials were removed while the solids in the vials were glassy and amorphous. To each vial, between 0.25 to 1 ml of different solvents (see Table P) were added, after 30 minutes to 1 hour stirring at room temperature, some vials contained white suspension indicating potential form transformation. Some vials stirred overnight and the same color change (glassy to white) observed. In some vials, the solids remained glassy, for others the solids fully dissolved due to the high solubility of solids in the solvents. In cases where color change was observed, the suspension was filtered and analyzed by XRD without drying in the oven. According to XRD results, the solids were all Form A (see Table P).

Table P

Results of Form Screening with Different Solvents
(starting with amorphous material)

Solvent	XRD
Ethanol	A
IPA	A
Ethylacetate	A
Acetone	A
THF	A
TBME	A
Acetonitrile	A
Toluene	A
Isopropyl Acetate	A
Methanol	dissolved
Water	dissolved
DMF	dissolved
Ethylene Glycol	dissolved
t-Butanol	A
Dioxane	A
Butylacetate	A
Di-ethoxy methane	A
3-Pentanone	A
1,2 dimethoxy ethane	A
Monochlorobenzene	dissolved
1-Methoxycyclohexane	dissolved
Methylsulfoxide	A

Form screening by salt formation via reactive crystallization

Salt was produced from the free base and HCl solution in both pure and mixed solvents.

Salt formation in pure solvents: HCl solutions in ethanol, ethyl acetate, t-BME, IPA, and methanol were made. See Table Q for the concentration of HCl in each solvent. Amorphous free base was made by evaporation of the solvent from a free base-ethanol solution.

Evaporation was performed by placing the solution in an oven at room temperature under full vacuum for three days. Figures 6 and 7 show depict XRD and DSC scans, respectively, of the amorphous free base. 100 mg of the free base and an equivalent mole of the HCl solution was used. In all experiments, 0.25 ml of the solvent was utilized; all experiments were performed at room temperature. The results are shown in Table Q. All experiments except in methanol generated solids of Form A. Crystallization in methanol did not generate solids; evaporation of the solution yielded oily material.

Table Q

Form Screening by Salt Formation From Pure Solvents

Solvent	HCl Conc%	Wt of HCl solution	Vol. Of solvent to the freebase	Form (XRD)
	(wt/wt of solv)	(mg)	mg	
Ethanol	7.5	111	0.25	A
Ethyl acetate	7.3	115	0.25	A
t-BME	11%	76	0.25	A
IPA	15	56	0.25	A
Methanol	29	29	0.25	-

Salt generation in mixed solvents: In these experiments salt was generated from free base dissolved in different solvents (see Table R) and HCl solution in either methanol or IPA. The concentration of HCl in methanol and IPA were 15% and 29%, respectively. Results are shown in Table R. No new form was generated in the experiments. Table S shows the onset temperature of thermal events of Form A and amorphous salt.

Table R

Form Screening by Salt Formation From Mixed Solvents

Solvent	Solvent in which HCl sol. was made	XRD
Acetonitrile	Methanol	A
DMF	Methanol	A
IsoPropyl Acetate	Methanol	A
Toluene	Methanol	A
THF	Methanol	A
Acetone	Methanol	A
Mono-Chloro Benzene	Methanol	A
Di-Oxane	Methanol	A
Butyl Acetate	Methanol	A
Cyclo Hexane	IPA	Solution degradation
1,2 dimethoxy Ethane	IPA	A
Di-etho mathane	IPA	A
Methyl Sulfoxide	Methanol	A
Ethylene Glycol	Methanol	No solid
t-Butanol	Methanol	pasty,

Table S

Thermal Events of Form A and amorphous 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride

Form	Glass transition	Crystallization temp.	Melting Point
A	-	-	237 °C
Amorphous	111°C	188	229

Polymorph search by thermal operation

Since the amorphous salt undergoes a glass transition, crystallization, and melting events, the existence of a possible new form after crystallization and before melting was investigated. Accordingly, a sample was heated to 188°C and then cooled and analyzed by XRD. The analysis showed that the amorphous had converted to Form A before melting.

Acquisition of Analytical Data

Differential scanning calorimetry data were collected using a DSC (TA instrument, model Q1000) under the following parameters: 50 mL/min purge gas(N₂); scan range 37 to 300 °C,

scan rate 10 °C/min. X-Ray data was acquired using an X-ray powder diffractometer (Bruker-axs, model D8 advance) having the following parameters: voltage 40 kV, current 40.0 mA, scan range (2 θ) 5 to 30°, total scan time 20 minutes, with Ni filter, Vantec-1 detector, 1 mm divergence slit.

This application claims priority benefit of U.S. Provisional Application Ser. No. 60/657,575, filed March 1, 2005, the entire content of which is incorporated herein by reference.

Various modifications of the invention, in addition to those described herein, will be apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications are also intended to fall within the scope of the appended claims. Each reference cited in the present application is incorporated herein by reference in its entirety.

What is claimed is:

1. A crystal form of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 16.8° and about 21.8° ; wherein said crystal form is substantially free of hydrocarbon solvents.
2. The crystal form of claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 14.3° , about 16.8° , about 21.8° , and about 22.3° .
3. The crystal form of claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 14.3° , about 16.14° , about 16.8° , about 19.0° , about 21.8° , and about 22.3° .
4. The crystal form of claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern comprising at least 3 characteristic peaks, in terms of 2θ , selected from about 5.3° , about 10.6° , about 11.6° , about 12.3° , about 14.3° , about 15.0° , about 16.14° , about 16.8° , about 19.0° , about 21.8° , about 22.3° , and about 23.4° .
5. The crystal form of claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 1.
6. The crystal form of any one of claims 1 to 5 having a differential scanning calorimetry trace showing an endotherm maximum at about 225 to about 245°C .
7. The crystal form of any one of claims 1 to 5 having a differential scanning calorimetry trace showing an endotherm maximum at about 230 to about 240°C .
8. The crystal form of any one of claims 1 to 5 having a differential scanning calorimetry trace showing an endotherm maximum at about 234°C .
9. The crystal form of any one of claims 1 to 5 having a differential scanning calorimetry trace substantially as shown in Figure 2.

10. The crystal form of any one of claims 1 to 9 having a thermogravimetric analysis trace showing about 2.5 to about 7.5 % weight loss from about 130 to about 250 °C.
11. The crystal form of any one of claims 1 to 9 having a thermogravimetric analysis trace showing about 3.5 to about 6.5 % weight loss from about 130 to about 250 °C.
12. The crystal form of any one of claims 1 to 9 having a thermogravimetric analysis trace showing about 4.0 to about 6.0 % weight loss from about 140 to about 240 °C.
13. The crystal form of any one of claims 1 to 9 having a thermogravimetric analysis trace substantially as shown in Figure 2.
14. A composition comprising the crystal form of any one of claims 1 to 13.
15. The composition of claim 14 wherein at least about 50% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in said composition is present as said crystal form.
16. The composition of claim 14 wherein at least about 70% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in said composition is present as said crystal form.
17. The composition of claim 14 wherein at least about 80% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in said composition is present as said crystal form.
18. The composition of claim 14 wherein at least about 90% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in said composition is present as said crystal form.
19. The composition of claim 14 wherein at least about 95% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in said composition is present as said crystal form.

20. The composition of claim 14 wherein at least about 97% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in said composition is present as said crystal form.
21. The composition of claim 14 wherein at least about 98% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in said composition is present as said crystal form.
22. The composition of claim 14 wherein at least about 99% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in said composition is present as said crystal form.
23. A pharmaceutical composition comprising the crystal form of any one of claims 1 to 22 and a pharmaceutically acceptable carrier.
24. A process of preparing a crystal form of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride, said crystal form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 16.8° and about 21.8° ; said process comprising precipitating the crystal form from a solution of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in a crystallizing solvent.
25. The process of claim 24 wherein said solvent comprises an alcohol.
26. The process of claim 24 wherein said solvent comprises ethanol.
27. The process of claim 24 wherein said solvent consists essentially of ethanol.
28. The process of claim 24 wherein said precipitating is carried out by cooling or evaporating said solution.
29. The process of claim 24 wherein said solvent comprises ethanol and said solution is cooled from a temperature of about 50 to about 80°C to a temperature of about 20 to about -20°C .

30. The process of claim 24 wherein said precipitating is carried out by vapor diffusion.
31. A crystal form prepared by the process of any one of claims 24 to 30.
32. A crystal form of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride having unit cell dimensions $a = 8.45 \text{ \AA}$; $b = 9.30 \text{ \AA}$; $c = 33.30 \text{ \AA}$; and $\alpha, \beta, \gamma = 90^\circ$; wherein said crystal form is substantially free of hydrocarbon solvents.
33. The crystal form of claim 32 having orthorhombic space group $2(1)2(1)2(1)$.
34. The crystal form of claim 33 having atomic coordinates according to Table H.
35. A composition comprising the crystal form of any one of claims 32 to 34.
36. The composition of claim 35 wherein at least about 50% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in said composition is present as said crystal form.
37. The composition of claim 35 wherein at least about 70% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in said composition is present as said crystal form.
38. The composition of claim 35 wherein at least about 80% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in said composition is present as said crystal form.
39. The composition of claim 35 wherein at least about 90% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in said composition is present as said crystal form.

40. The composition of claim 35 wherein at least about 95% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in said composition is present as said crystal form.
41. The composition of claim 35 wherein at least about 97% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in said composition is present as said crystal form.
42. The composition of claim 35 wherein at least about 98% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in said composition is present as said crystal form.
43. The composition of claim 35 wherein at least about 99% by weight of total 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in said composition is present as said crystal form.
44. A pharmaceutical composition comprising the crystal form of any one of claims 32 to 34 and a pharmaceutically acceptable carrier.
45. A process of preparing a crystal form of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride, said form having unit cell dimensions $a = 8.45 \text{ \AA}$; $b = 9.30 \text{ \AA}$; $c = 33.30 \text{ \AA}$; and $\alpha, \beta, \gamma = 90^\circ$; said process comprising precipitating said crystal form from a solution of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride in a crystallizing solvent by addition of antisolvent.
46. The process of claim 45 wherein said precipitating is carried out by vapor diffusion.
47. The process of claim 45 wherein said crystallizing solvent comprises ethanol.
48. The process of claim 45 wherein said antisolvent comprises hexanes.
49. A crystal form prepared by the method of any one of claims 45 to 49.

50. A method of antagonizing a 5-HT_{1A} receptor comprising contacting the crystal form of any one of claims 1 to 22 or any one of claims 32 to 34 with said receptor.

51. A method of treating a CNS disorder comprising administering a therapeutically effective amount of a crystal form of any one of claims 1 to 22 or any one of claims 32 to 34 to a patient in need of said treatment.

52. The method of claim 51 wherein said CNS disorder is schizophrenia, Parkinson's disease, anxiety, Tourette's syndrome, migraine, autism, an attention deficit disorder, a hyperactivity disorder, a sleep disorder, a social phobias, pain, a thermoregulatory disorder, an endocrine disorder, urinary incontinence, vasospasm, stroke, an eating disorders, sexual dysfunction, or alcohol, drug and nicotine withdrawal.

53. A method of treating cognitive dysfunction comprising administering a therapeutically effective amount of a crystal form of any one of claims 1 to 22 or any one of claims 32 to 34 to a patient in need of said treatment.

54. The method of claim 53 wherein said cognitive dysfunction is associated with mild cognitive impairment (MCI), Alzheimer's disease, Lewy Body dementia, vascular dementia, post stroke dementia, a surgical procedure, traumatic brain injury, or stroke.

55. Use of the crystal form of any one of claims 1 to 22 or any one of claims 32 to 34 for antagonizing a 5-HT_{1A} receptor.

56. Use of the crystal form of any one of claims 1 to 22 or any one of claims 32 to 34 for the treatment of a CNS disorder.

57. The use of claim 56 wherein said CNS disorder is schizophrenia, Parkinson's disease, anxiety, Tourette's syndrome, migraine, autism, an attention deficit disorder, a hyperactivity disorder, a sleep disorder, a social phobias, pain, a thermoregulatory disorder, an endocrine disorder, urinary incontinence, vasospasm, stroke, an eating disorders, sexual dysfunction, or alcohol, drug and nicotine withdrawal.

58. Use of the crystal form of any one of claims 1 to 22 or any one of claims 32 to 34 for the treatment of a cognitive dysfunction.
59. The use of claim 58 wherein said cognitive dysfunction is associated with mild cognitive impairment (MCI), Alzheimer's disease, Lewy Body dementia, vascular dementia, post stroke dementia, a surgical procedure, traumatic brain injury, or stroke.
60. Use of the crystal form of any one of claims 1 to 22 or any one of claims 32 to 34 for the preparation of a medicament for the treatment of a CNS disorder.
61. The use of claim 60 wherein said CNS disorder is schizophrenia, Parkinson's disease, anxiety, Tourette's syndrome, migraine, autism, an attention deficit disorder, a hyperactivity disorder, a sleep disorder, a social phobias, pain, a thermoregulatory disorder, an endocrine disorder, urinary incontinence, vasospasm, stroke, an eating disorders, sexual dysfunction, or alcohol, drug and nicotine withdrawal.
62. Use of the crystal form of any one of claims 1 to 22 or any one of claims 32 to 34 for the preparation of a medicament for the treatment of a cognitive dysfunction.
63. The use of claim 62 wherein said cognitive dysfunction is associated with mild cognitive impairment (MCI), Alzheimer's disease, Lewy Body dementia, vascular dementia, post stroke dementia, a surgical procedure, traumatic brain injury, or stroke.
64. A method of antagonizing a 5-HT_{1A} receptor comprising contacting a crystal form of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 16.8° and about 21.8°, with said receptor.
65. A method of treating a CNS disorder comprising administering a therapeutically effective amount of a crystal form of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride, said crystal form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 16.8° and about 21.8°, to a patient in need of said treatment.

66. The method of claim 65 wherein said CNS disorder is schizophrenia, Parkinson's disease, anxiety, Tourette's syndrome, migraine, autism, an attention deficit disorder, a hyperactivity disorder, a sleep disorder, a social phobias, pain, a thermoregulatory disorder, an endocrine disorder, urinary incontinence, vasospasm, stroke, an eating disorders, sexual dysfunction, or alcohol, drug and nicotine withdrawal.
67. A method of treating cognitive dysfunction comprising administering a therapeutically effective amount of a crystal form of 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride, said crystal form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 16.8° and about 21.8° , to a patient in need of said treatment.
68. The method of claim 67 wherein said cognitive dysfunction is associated with mild cognitive impairment (MCI), Alzheimer's disease, Lewy Body dementia, vascular dementia, post stroke dementia, a surgical procedure, traumatic brain injury, or stroke.
69. Use of a crystal form of 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride, said crystal form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 16.8° and about 21.8° , for antagonizing a 5-HT_{1A} receptor.
70. Use of a crystal form of 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride, said crystal form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 16.8° and about 21.8° , for the treatment of a CNS disorder.
71. The use of claim 70 wherein said CNS disorder is schizophrenia, Parkinson's disease, anxiety, Tourette's syndrome, migraine, autism, an attention deficit disorder, a hyperactivity disorder, a sleep disorder, a social phobias, pain, a thermoregulatory disorder, an endocrine disorder, urinary incontinence, vasospasm, stroke, an eating disorders, sexual dysfunction, or alcohol, drug and nicotine withdrawal.
72. Use of a crystal form of 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride, said crystal form having an

61
Page 5
WYTH0138-500 (AM 101918 PCT)

X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 16.8° and about 21.8° , for the treatment of a cognitive dysfunction.

73. The use of claim 72 wherein said cognitive dysfunction is associated with mild cognitive impairment (MCI), Alzheimer's disease, Lewy Body dementia, vascular dementia, post stroke dementia, a surgical procedure, traumatic brain injury, or stroke.

74. Use of a crystal form of 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride, said crystal form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 16.8° and about 21.8° , for the preparation of a medicament for the treatment of a CNS disorder.

75. The use of claim 74 wherein said CNS disorder is schizophrenia, Parkinson's disease, anxiety, Tourette's syndrome, migraine, autism, an attention deficit disorder, a hyperactivity disorder, a sleep disorder, a social phobias, pain, a thermoregulatory disorder, an endocrine disorder, urinary incontinence, vasospasm, stroke, an eating disorders, sexual dysfunction, or alcohol, drug and nicotine withdrawal.

76. Use of a crystal form of 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride, said crystal form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 16.8° and about 21.8° , for the preparation of a medicament for the treatment of a cognitive dysfunction.

77. The use of claim 76 wherein said cognitive dysfunction is associated with mild cognitive impairment (MCI), Alzheimer's disease, Lewy Body dementia, vascular dementia, post stroke dementia, a surgical procedure, traumatic brain injury, or stroke.

78. An amorphous form of 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride having an X-ray powder diffraction pattern substantially devoid of characteristic peaks, in terms of 2θ .

79. The amorphous form of claim 78 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 4.

80. The amorphous form of claim 78 or claim 79 having a differential scanning calorimetry trace showing an endotherm maximum at about 185 to about 190 °C.

81. The crystal form of claim 78 or claim 79 having a differential scanning calorimetry trace showing an endotherm maximum at about 230 to about 240 °C.

82. The crystal form of any one of claims 1 to 22 or any one of claims 32 to 34 that is substantially free of the amorphous form of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride.

ABSTRACT

The present invention is directed to crystal and amorphous forms of the 5-HT_{1A} receptor antagonist 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride, as well as compositions thereof and methods of using the same.

FIGURE 1

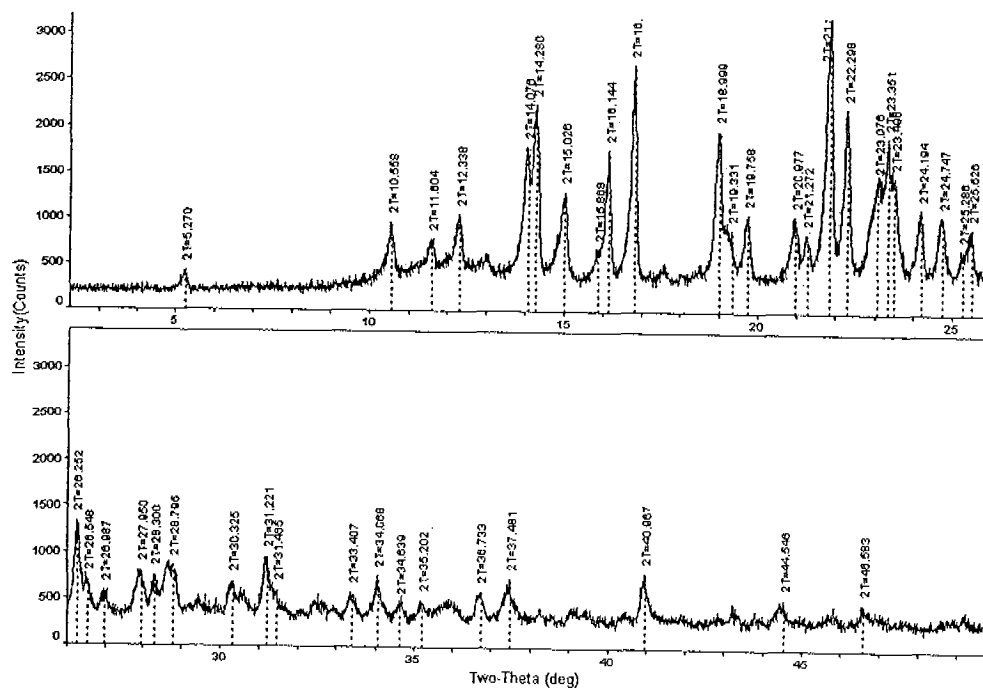


FIGURE 2

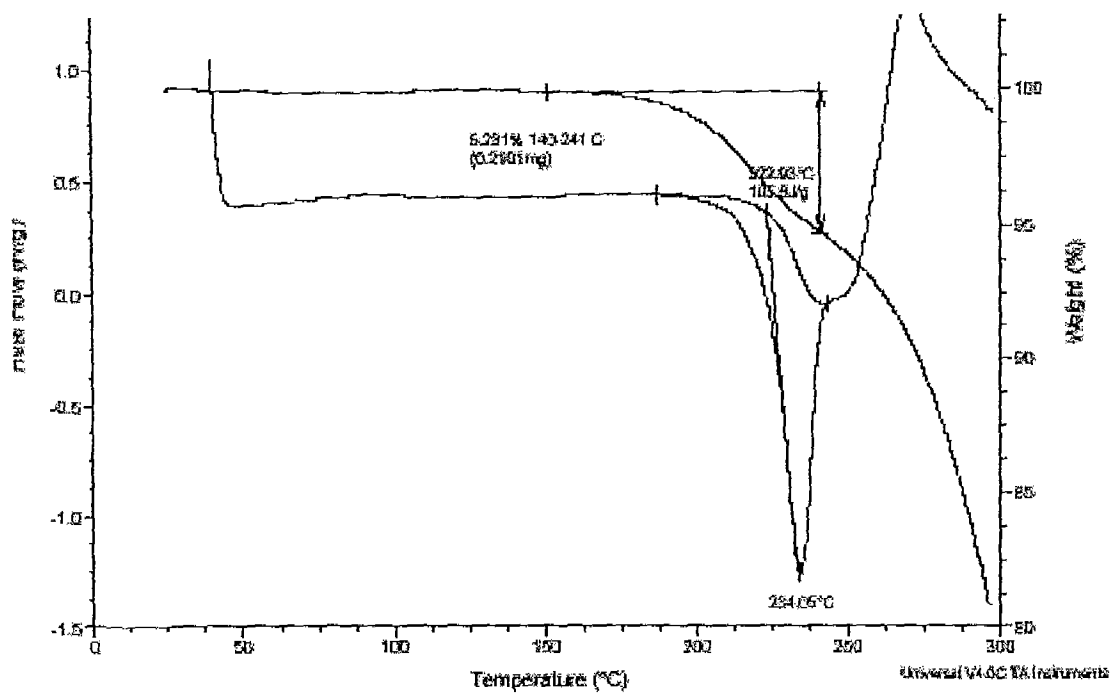


FIGURE 3

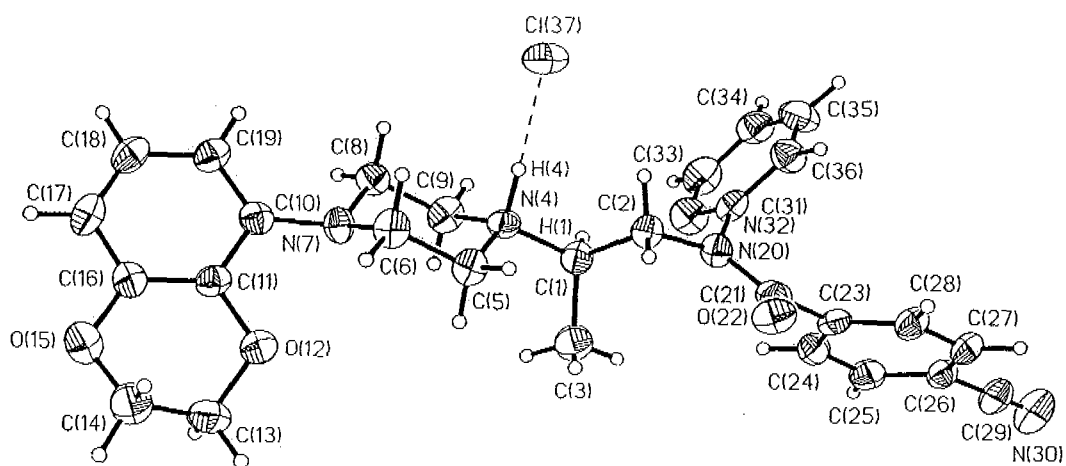


FIGURE 4

X-ray powder diffraction (XRPD) pattern characteristic of the amorphous form of
4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-
pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride

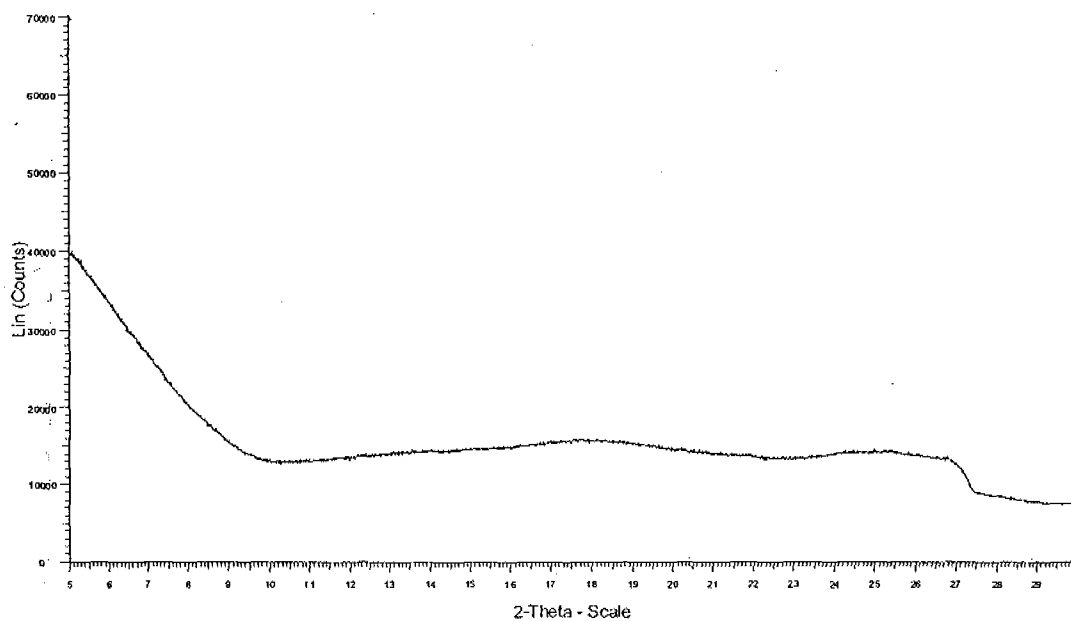


FIGURE 5

DSC trace of the amorphous form of
4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-
pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride

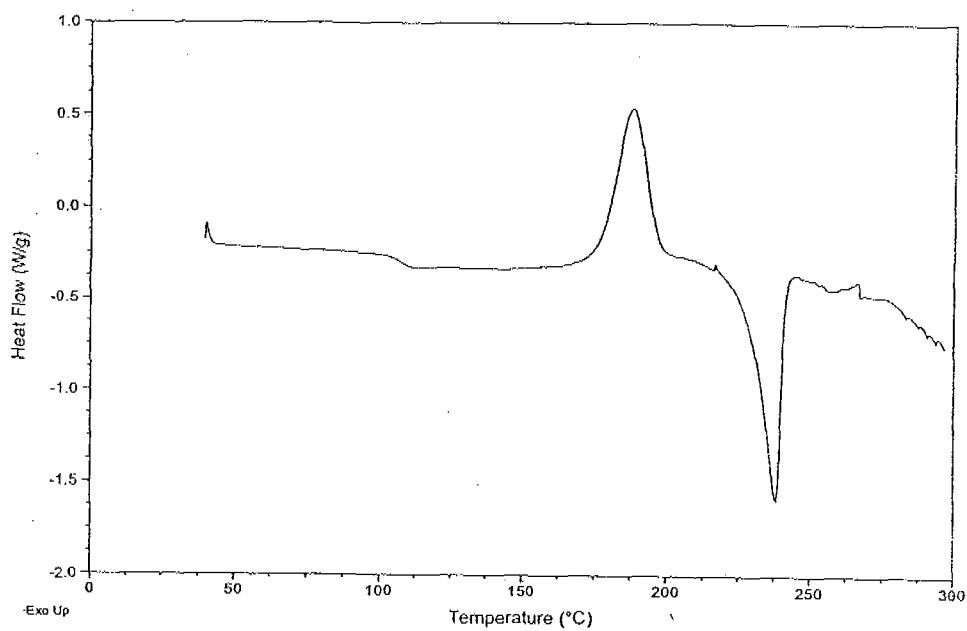


FIGURE 6

X-ray powder diffraction (XRPD) pattern characteristic
of the amorphous form of 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-
piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide free base

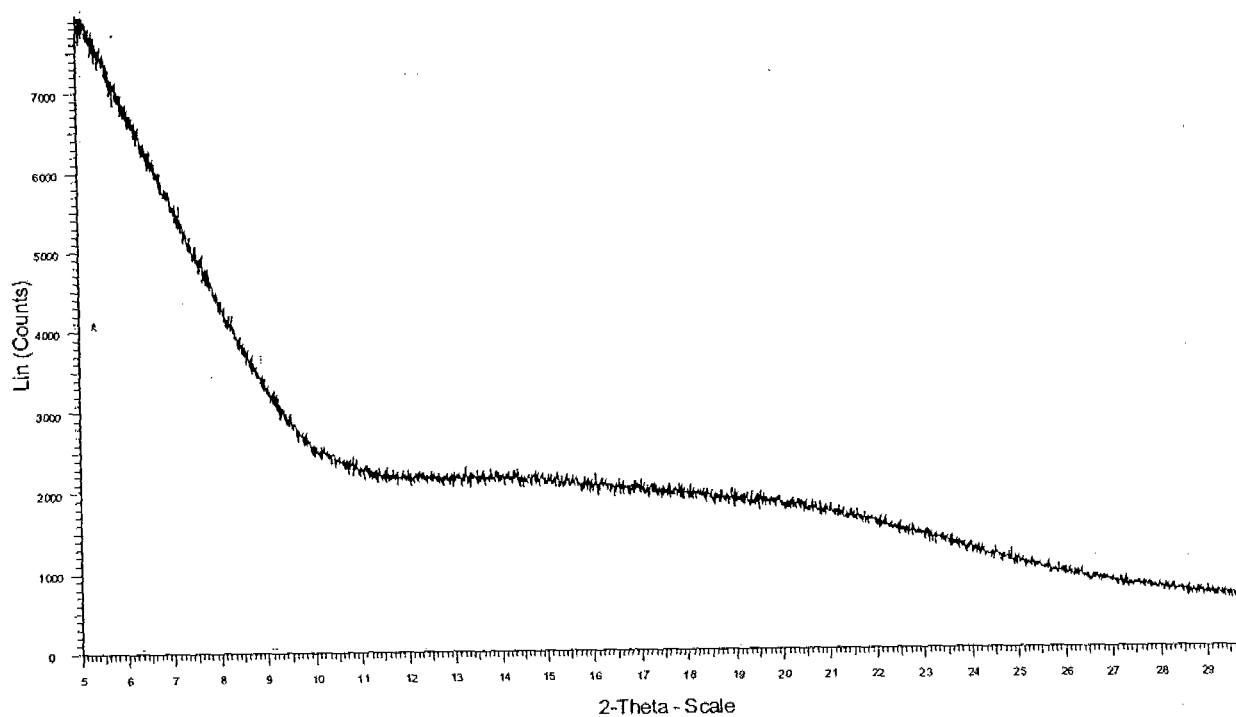
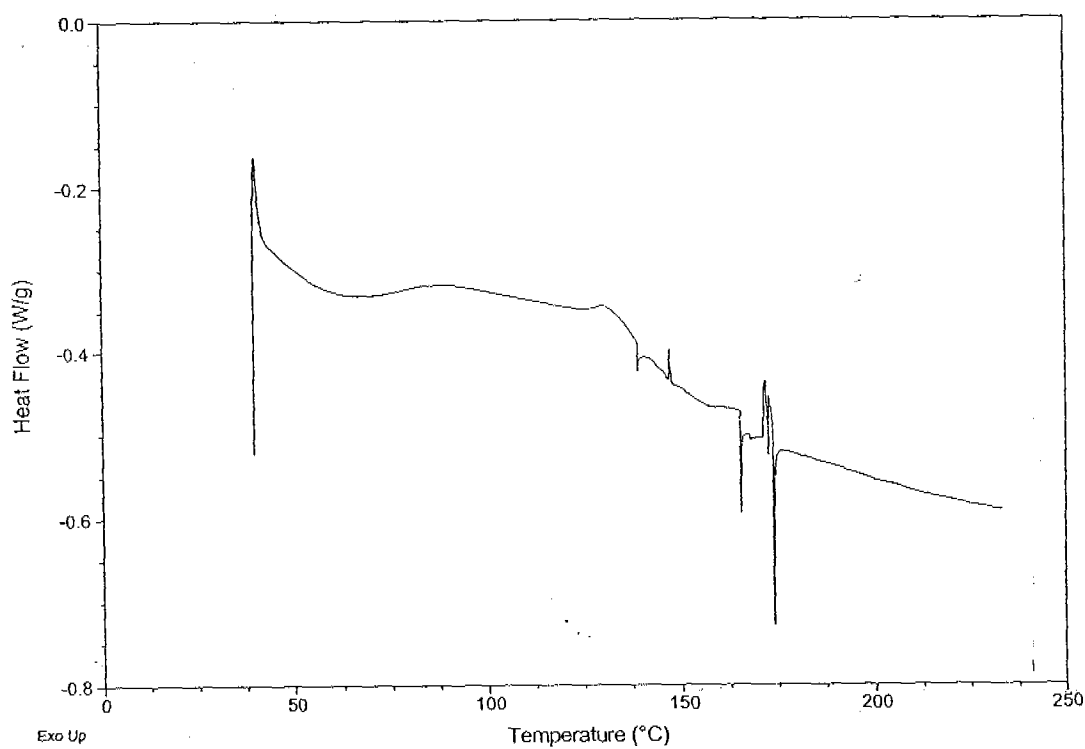


FIGURE 7

DSC trace of the amorphous form of
4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-
pyridin-2-yl-benzamide free base.



71

FORMAS CRISTALINAS Y AMORFAS DEL CLORHIDRATO 4-CIANO-N-{(2R)-2-[4-(2,3-DIHI-DRO-BENZO[1,4]DIOXIN-5-IL)-PIPERAZIN-1-IL]-PROPIl}-N-PIRIDIN-2-IL-BENZAMIDA

MEMORIA DESCRIPTIVA

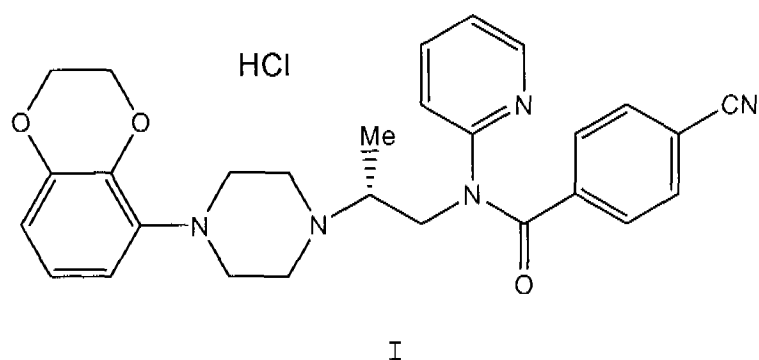
La presente invención está dirigida a las formas cristalinas y amorfas del antagonista del receptor 5-HT_{1A} de clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, así como también a las composiciones de los mismos y los métodos de uso de dichas composiciones.

ANTECEDENTES

Ciertos derivados N-aril-piperazina actúan en el sistema nervioso central (SNC) por unión a los receptores 5-HT. En ensayos farmacológicos, se ha mostrado que estos derivados se pueden unir a los receptores del tipo 5-HT_{1A} y exhibir una actividad como antagonistas del 5-HT_{1A}. Ver, por ejemplo, las patentes U.S. Nos. 6.127.357; 6.469.007; y 6.586.436, así como también la solicitud WO 97/03982, las descripciones de cada una de las cuales están incorporadas en esta descripción como referencia.

Un ejemplo de N-aril-piperazina, que tiene una actividad antagonista 5-HT_{1A}, es el 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-

piridin-2-il-benzamida, cuya estructura (así como sus sales HCl) se muestran en la Fórmula I siguiente.



Este compuesto es útil en el tratamiento de pacientes que sufren de desórdenes del sistema nerviosos central (SNC) tales como esquizofrenia, (y otros desórdenes psicopáticos tales como la paranoia y la enfermedad mano-depresiva), la enfermedad de Parkinson y otros desórdenes motores, la ansiedad (por ejemplo, desórdenes de ansiedad generalizada, ataques de pánico, y desórdenes compulsivos obsesivos), depresión (tal como por la potenciación de inhibidores de la reabsorción de la serotonina e inhibidores de la reabsorción de la norepinefrina serotonina), síndrome de Tourette, migraña, autismo, desórdenes de déficit atencional y desórdenes de hiperactividad. Este compuesto puede ser útil también para el tratamiento de los desórdenes del sueño, fobia social, angustia, desórdenes termoregulatorios, desórdenes endocrinos, incontinencia urinaria, vasoespasmos, apoplejía, desórdenes de la alimentación tales como, por ejemplo, obesidad, anorexia y bulimia, disfunción sexual, y el tratamiento de la abstinencia del alcohol, la droga y la nicotina. Adicionalmente, este

compuesto es útil para el tratamiento de la disfunción cognitiva y puede ser útil para el tratamiento de la disfunción cognitiva asociada con la debilitación cognoscitiva suave (MCI)) enfermedad de Alzheimer y otras demencias, incluyendo la de cuerpos de Lewy, vascular, y la demencia post apoplejía. La disfunción cognitiva asociada con los procedimientos quirúrgicos, daño cerebral traumático o apoplejía pueden ser tratados también con el compuesto de la Fórmula I. Además, este compuesto puede ser útil para el tratamiento de enfermedades en las cuales la disfunción cognitiva es una comorbilidad tal como, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, el autismo, y los desórdenes de déficit atencional.

El compuesto de Fórmula I y los compuestos relacionados pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos conocidos tal como aquellos descritos en las patentes U.S. 6.713.626 y 6.469.007 así como también la solicitud de patente U.S. Serie No. 60/554.666, cada una de las cuales se incorpora, es su totalidad, en esta descripción como referencia. Adicionalmente, las formas de dosificación farmacéutica y las composiciones que contienen el compuesto de Fórmula I están descritas en la solicitud de patente U.S. Serie No. 60/554.622, la cual se incorpora, es su totalidad, en esta descripción como referencia.

Dado que consistentemente se busca el perfeccionamiento de las formulaciones de las drogas, que muestren, por ejemplo, una mejor biodisponibilidad o mejor

estabilidad, existe una necesidad continua por formas cristalinas y amorfas nuevas o más puras de moléculas de drogas o fármacos existentes. Consecuentemente, los clorhidratos cristalinos 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida (I) descritos aquí, están orientados hacia este y otros fines.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona formas cristalinas y amorfas del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida (I) caracterizado de acuerdo con la difracción de polvos de rayos X, difracción de cristal único de rayos X, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y otras técnicas descritas aquí.

La presente invención proporciona, además, las composiciones que contienen la forma cristalina de la invención.

La presente invención proporciona, además, los procedimientos para la preparación de formas cristalinas y amorfas de la invención.

La presente invención proporciona, además, los métodos para antagonizar un receptor 5-HT_{1A} por medio de poner en contacto el receptor con una forma cristalina de la invención.

La presente invención proporciona, además, métodos para el tratamiento de los desórdenes del SNC y disfunción cognitiva mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de la invención a un paciente que necesita el tratamiento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 describe una característica del patrón de difracción de rayos X en polvos (XRPD) de una forma cristalina de la invención (designada como "forma A") preparada de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1.

La Figura 2 describe un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y un análisis termogravimétrico (TGA) de forma A, preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

La Figura 3 describe un dibujo tipo ORTEP del compuesto de Fórmula 1 cristalizado de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 7.

La Figura 4 describe un patrón de difracción de rayos X en polvos (XRPD) característico de la forma amorfa de clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida.

La Figura 5 describe un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de una forma amorfa de la invención preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8.

La Figura 6 describe un patrón de difracción de rayos X en polvos (XRPD) de una forma amorfa de una base libre 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida.

La Figura 7 describe un diagrama de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de una forma amorfa de una base libre 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Material cristalino y preparaciones

La presente invención proporciona, *inter alia*, una forma cristalina anhidro, no-solvatada del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida (I) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos sustancialmente como se describe en la Figura 1, designada aquí como "forma A". Un listado de las reflexiones prominentes se entrega más adelante en la Tabla 1, junto con sus intensidades correspondientes.

Tabla 1

2-Teta (°)	Intensidad
5,3	débil
10,6	moderada
11,6	débil

12,3	moderada
14,1	fuerte
14,3	fuerte
15,0	fuerte
16,1	fuerte
16,8	fuerte
19,0	fuerte
19,8	moderada
21,0	moderada
21,3	débil
21,8	fuerte
22,3	fuerte
23,4	fuerte
24,2	moderada
24,7	moderada
25,5	moderada
26,3	moderada
28,0	débil
28,8	débil
31,2	débil
34,1	débil
36,7	débil
37,5	débil
41,0	débil

En algunas modalidades, la forma cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvos que comprende *peaks* característicos, expresados en términos de 2θ , a alrededor de $16,8^\circ$ y alrededor de $21,8^\circ$. En algunas modalidades, la forma cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvos que comprende *peaks* característicos, expresados en términos de 2θ , a alrededor de $14,3^\circ$, alrededor de $16,8^\circ$, alrededor de $21,8^\circ$, y alrededor de $22,3^\circ$. En algunas modalidades, la forma cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvos que comprende *peaks* característicos, expresados en términos de 2θ , a alrededor de $14,3^\circ$, alrededor de $16,14^\circ$, alrededor de $16,8^\circ$, alrededor de $19,0^\circ$, alrededor de $21,8^\circ$, y alrededor de $22,3^\circ$. En algunas modalidades, la forma cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvos que comprende al menos 3 *peaks* característicos, expresados en términos de 2θ , seleccionado a partir de alrededor de $5,3^\circ$, alrededor de $10,6^\circ$, alrededor de $11,6^\circ$, alrededor de $12,3^\circ$, alrededor de $14,3^\circ$, alrededor de $15,0^\circ$, alrededor de $16,14^\circ$, alrededor de $16,8^\circ$, alrededor de $19,0^\circ$, alrededor de $21,8^\circ$, alrededor de $22,3^\circ$, y alrededor de $23,4^\circ$. En algunas modalidades, la forma cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvos como se muestra sustancialmente en la Figura 1. Como es bien sabido en el arte de la difracción de rayos X en polvos, las intensidades relativas de los *peaks* (reflexiones) pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de las muestras, el procedimiento de montaje de las muestras y el

75

instrumento particular utilizado. Además, la variación de los instrumentos y otros factores pueden afectar los valores 2-teta. Por lo tanto, la asignación del peak XRPD puede variar en una cantidad positiva o negativa de alrededor de $0,2^\circ$.

La forma cristalina que tiene el patrón XRPD de la Figura 1 puede ser identificada también por su diagrama de característico de calorimetría diferencial de barrido (DSC), tal como se muestra en la Figura 2. En algunas modalidades, la DSC exhibe una endotérmica máxima a alrededor de 225 hasta alrededor de 245°C . La endotérmica puede ser caracterizada como relativamente amplia. Sin desear estar limitado por la teoría en particular, se cree que la amplitud de la endotérmica está atribuida a la descomposición de la muestra a esas temperaturas. En modalidades adicionales, la DSC exhibe una endotérmica máxima a alrededor de 230 hasta alrededor de 240°C . En modalidades adicionales, la DSC exhibe una endotérmica máxima a alrededor de 234°C . En aún otras modalidades, la forma cristalina de la invención exhibe una DSC como se muestra sustancialmente en la Figura 2. Para la DSC, se sabe que las temperaturas observadas dependerán de la velocidad de cambio en la temperatura, así como también de las técnicas de preparación de las muestras y de los instrumentos particulares utilizados. De esta manera, los valores reportados aquí en relación con el termograma de la DSC pueden variar en cantidad positiva o negativa de alrededor de 4°C .

La forma cristalina que tiene un patrón XPRD de la Figura 1 puede también ser identificado por su diagrama característico de análisis termogravimétrico (TGA), tal como se muestra en la Figura 2. En algunas modalidades, el diagrama TGA exhibe una característica consistente con alrededor de 2,5 hasta alrededor de 7,5 % de pérdida de peso desde alrededor de 130 hasta alrededor de 250 °C. Sin querer estar limitado por la teoría, se cree que la pérdida de peso se debe a la pérdida de HCl así como también a la descomposición (por ejemplo, pérdida de un grupo metilo), como se sustenta por los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) protónica. En modalidades adicionales, el diagrama TGA exhibe una característica consistente con alrededor de 3,5 hasta alrededor de 6,5 % de pérdida de peso desde alrededor de 130 hasta alrededor de 250 °C. En aún otras modalidades, el diagrama TGA exhibe una característica consistente con alrededor de 4,0 hasta alrededor de 6,0 % de pérdida, de peso, desde alrededor de 140 hasta alrededor de 240 °C. En algunas modalidades, el cristal exhibe un diagrama TGA como se muestra sustancialmente en la Figura 2. Para el TGA, se conoce que las temperaturas observadas dependerán de la velocidad de cambio de la temperatura, así como también, de la técnica de preparación de la muestra y del instrumento particular utilizado. Consecuentemente, los valores informados aquí en relación con los termogramas TGA pueden variar en una cantidad positiva o negativa de alrededor de 4 °C.

76
0007

La forma cristalina de la invención que tiene, por ejemplo, un patrón de XRPD de acuerdo con la Figura 1, puede ser preparada por cualquiera de los numerosos métodos adecuados. Por ejemplo, la forma cristalina puede ser preparada por precipitación de la forma cristalina del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en un solvente de cristalización. Los medios de precipitación incluyen cualquier medio adecuado, tal como enfriado, evaporación, o agregado de anti-solvente. En algunas modalidades, la solución es enfriada desde una temperatura elevada de alrededor de 50 hasta alrededor de 80 °C a una temperatura enfriada de alrededor de 20 hasta alrededor de -20 °C. En algunas modalidades, la solución es evaporada mediante, por ejemplo, evaporación de una solución mantenida bajo condiciones ambientales o evaporación de una solución expuesta a una corriente de gas (por ejemplo, aire o gas inerte). En algunas modalidades, la adición de anti-solvente puede ser realizada por adición directa de anti-solvente a la solución, difusión de capas, o difusión por vapor.

Los solventes de cristalización adecuados incluyen cualquier solvente en el cual el compuesto de Fórmula I es parcialmente o totalmente soluble. Ejemplos de solventes incluyen solventes próticos, tales como, agua alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, etcétera), otros solventes polares tales como dimetilsulfóxido,

acetonitrilo, propionitrilo, acetato de etilo, dimetilformamida, diclorometano y los similares. Otros solventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, tolueno, y acetona. En algunas modalidades, el solvente de cristalización es un alcohol. En modalidades adicionales, el solvente de cristalización es etanol.

Los anti-solventes adecuados incluyen cualquier solvente en el cual el compuesto de Fórmula I sea escasamente soluble. Ejemplos de anti-solventes no-polares o débilmente polares incluyen solventes tales como éteres (dietil éter, t-butilmetil éter, etcétera) e hidrocarburos (pentano, hexano, etcétera).

La presente invención proporciona, además, una forma cristalina del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida (I) que tiene parámetros de cristal único de difracción de rayos X como se muestra más adelante en la Tabla 2. Los parámetros adicionales, coordenadas atómicas y otros datos están entregados en el Ejemplo 7.

Tabla 2

Parámetros de la célula unitaria	$a = 8,45 \text{ \AA}$ $b = 9,30 \text{ \AA}$ $c = 33,30 \text{ \AA}$ $\alpha, \beta, \gamma = 90^\circ$
Grupo espacial	Ortorrómico

	2(1)2(1)2(1) (No. 19).
Z	4
Volumen	2621 cúbico Å ³

Una forma cristalina de la invención que tiene uno o más parámetros de cristal único citada aquí puede ser preparada de acuerdo a los métodos de rutina. En un método de ejemplo, la forma cristalina de la invención puede ser preparada por precipitación de la forma cristalina a partir de una solución de clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en un solvente de cristalización por adición de un anti-solvente. La adición del anti-solvente puede ser llevada a cabo mediante cualquier método adecuado, tal como, por adición directa o por difusión de vapor. Los anti-solventes adecuados incluyen éteres (tales como dietil éter o t-butilmetil éter) e hidrocarburos (tales como pentano, hexanos, etcétera), y otros solventes de bajo punto de ebullición. En algunas modalidades, el anti-solvente contiene hexanos. El solvente de cristalización puede ser cualquier solvente de cristalización mencionado anteriormente. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene un alcohol. En algunas modalidades, el solvente de cristalización es etanol.

La presente invención proporciona, además, una forma amorfa de clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-

benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida (I). Como se puede observar de la Figura 4, el patrón de difracción de rayos X en polvos de la forma amorfa es sustancialmente desprovisto de cualquier peak predominante (reflexiones).

Composiciones, Fomulaciones y formas de dosificación

La presente invención proporciona, además, una composición que contiene una forma cristalina de la invención. En algunas modalidades, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 80%, al menos alrededor de 90%, al menos alrededor de 95%, al menos alrededor de 97%, al menos alrededor de 98%, o al menos alrededor de 99%, en peso, del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en la composición está presente como la forma cristalina. En algunas de tales modalidades, menos de alrededor de 10%, menos de alrededor de 5%, menos de alrededor de 3%, menos de alrededor de 2%, menos de alrededor de 1%, menos de alrededor de 0,5%, o menos de alrededor de 0,1% ,en peso, del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en la composición está presente como la forma amorfa. En modalidades adicionales, la composición está sustancialmente libre de la forma amorfa del clorhidrato. En modalidades adicionales, la

98

8007

composición contiene una forma cristalina de la invención y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona, además, una composición que comprende una forma amorfa de la invención. En algunas modalidades, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 80%, al menos alrededor de 90%, al menos alrededor de 95%, al menos alrededor de 97%, al menos alrededor de 98%, o al menos alrededor de 99%, en peso, del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en la composición está presente como una forma amorfa. En modalidades adicionales, la composición es una composición farmacéutica que contiene la forma amorfa de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Las formas cristalinas y amorfas de la presente invención pueden ser administradas oralmente o parenteralmente, en forma pura o en combinación con portadores farmacéuticos convencionales. Los portadores sólidos apropiados pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, rellenos, deslizantes o agentes de fluidez, asistentes de compresión, aglomerantes, agentes desintegradores de la tableta o materiales para encapsulado. En polvos, el portador es un sólido finamente dividido el cual está mezclado con un ingrediente activo finamente dividido. En tabletas, el

ingrediente activo es mezclado con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseado. Los polvos y las tabletas pueden contener hasta un 99% del ingrediente activo. Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico. Los portadores líquidos pueden ser usados en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo de esta invención puede ser disuelto o suspendido en un portador líquido farmacéuticamente aceptable, tal como, agua, un solvente orgánico, una mezcla de ambos o un aceite o grasa aceptable farmacéuticamente. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados, tales como, solubilizantes, emulsionantes, tampones, preservantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes o osmo-reguladores. Ejemplos adecuados de portadores líquidos para la administración oral y parenteral incluyen agua (particularmente que contiene aditivos como los anteriores, por ejemplo, derivados de celulosa, preferentemente una solución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo,

72

aceite de coco fraccionado y aceite de maní). Para la administración parenteral el portador también puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo o mistrato de isopropilo. Los portadores líquidos estériles son usados en composiciones de forma líquida estéril para la administración parenteral. Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones estériles o suspensiones pueden ser utilizadas por, por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal o inyección subcutánea. Las soluciones estériles pueden ser administradas también en forma intravenosa. La administración oral puede ser tanto en la forma de una composición líquida o sólida. Preferentemente, las composiciones farmacéuticas que contienen las actuales formas cristalinas y amorfas están en la forma de dosis unitaria, por ejemplo, como tabletas o cápsulas. De esta forma, la composición está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del ingrediente activo. Las formas de dosis unitarias pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo, polvos envasados, frascos, ampollas, jeringas prellenadas o sachets que contienen líquidos. Alternativamente, la forma de dosis unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o la tableta misma, o puede ser un número apropiado de cualquiera de tales composiciones en forma de paquete. La dosis terapéuticamente efectiva a ser usada puede ser variada o ajustada por los rangos físicos o generales desde 0,5 mg a 750 mg, de acuerdo con la(s) condición(es) específica(s) que están

siendo tratadas y el tamaño, edad y patrón de respuesta del paciente.

Ejemplos adicionales de composiciones y formas de dosificación se describen en la solicitud de patente U.S. Serie No. 60/554.622, la cual se incorpora aquí, en su totalidad, como referencia.

Métodos de uso

Como antagonistas del receptor 5-HT_{1A}, las formas cristalinas y amorfas de la invención pueden ser útiles como inhibidoras de la actividad del receptor. La inhibición puede llevarse a cabo, por ejemplo, poniendo en contacto la forma cristalina con el receptor *in vitro*, *in vivo*, ó *ex vivo*. Consecuentemente, las formas cristalinas y amorfas de la presente invención pueden ser usadas para tratar a un sujeto (por ejemplo, paciente, individuo, etcétera) que sufre de desórdenes del SNC tales como esquizofrenia, (y otros desórdenes psicopáticos tales como paranoia y enfermedad manodepresiva), la enfermedad de Parkinson y otros desórdenes motores, ansiedad (por ejemplo desórdenes de ansiedad generalizada, ataques de pánico, desórdenes compulsivos obsesivos), depresión (tal como por la potenciación de los inhibidores de la reabsorción de la serotonina y inhibidores de la reabsorción de la norepinefrina serotonina), síndrome de Tourette, migraña, autismo, desórdenes de déficit atencional y desórdenes de hiperactividad. Las formas cristalinas y amorfas

de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento de los desórdenes del sueño, fobias sociales, angustia, desórdenes termoregulatorios, desórdenes endocrinos, incontinencia urinaria, vasoespasmos, apoplejía, desórdenes de alimentación tales como, por ejemplo, obesidad, anorexia y bulimia, disfunción sexual, y el tratamiento de la abstinencia del alcohol, drogas y la nicotina.

Las formas cristalinas y amorfas de la presente invención son también útiles para el tratamiento de la disfunción cognitiva. De esta manera, las formas cristalinas y amorfas de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la disfunción cognitiva asociada con la debilitación cognoscitiva suave (MCI)) enfermedad de Alzheimer y otras demencias incluyendo la demencia de cuerpos de Lewy, vascular, y demencias post apoplejía. La disfunción cognitiva asociada a procedimientos quirúrgicos, daño cerebral traumático o apoplejía pueden también ser tratadas de acuerdo con la presente invención. Además, las formas cristalinas y amorfas de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de las enfermedades en las cuales la disfunción cognitiva es una co-morbilidad tal como, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, autismo y los desórdenes de déficit atencional.

El tratamiento de un paciente puede ser realizado mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del compuesto de Fórmula I a un paciente que necesita el tratamiento. Los pacientes

adecuados son, por ejemplo, los mamíferos, especialmente humanos, que sufren de o que probablemente sufre de cualquiera de los desórdenes del SNC o disfunciones cognitivas enumeradas anteriormente, u otras enfermedades asociadas al receptor 5-HT_{1A}.

Como se utiliza aquí, el término "individuo" o "paciente" o "sujeto," utilizado de manera intercambiable, se refiere a un animal, incluyendo los mamíferos, preferentemente lauchas, ratones, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdo, ganado, ovejas, caballos, o primates, y más preferentemente humanos.

Como se utiliza aquí, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de compuesto activo o de agente farmacéutico que evoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que está siendo postulado por el investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye uno o más de los siguientes:

(1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o desorden en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, condición o desorden pero que aún no experimenta o presenta la patología o la sintomatología de la enfermedad;

(2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o desorden en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de

la enfermedad, condición o desórden (es decir, parar un ulterior desarrollo de la patología y/o la sintomatología) tal como estabilizar la carga viral en el caso de una infección viral; y

(3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, condición o desórden en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o desórden (es decir, revertir la patología y/o la sintomatología) tal como bajar la carga viral en el caso de una infección viral.

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden ser utilizados en combinación con las formas cristalinas y amorfas de la presente invención para el tratamiento de las enfermedades, desórdenes o condiciones asociadas a la 5-HT_{1A}. Los agentes pueden ser combinados con los presentes compuestos en una forma de dosificación única, o los agentes pueden ser administrados simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

En algunas modalidades de cada forma cristalina descrita en la presente memoria, las formas cristalinas están provistas en una forma que es sustancialmente libre de solventes hidrocarburos, tales como hexano y heptano. Tales solventes han sido utilizados en las últimas etapas de la preparación de clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, por ejemplo en los procedimientos descritos en las

00090 patentes U.S. Nos. 6.713.626 y 6.469.007, y la solicitud de patente U.S. Serie No. 60/554.666, descritas *supra*. En tales casos, es deseable una ulterior purificación de las preparaciones del compuesto para remover los vestigios de tales solventes que pueden permanecer en la preparación. Esto puede ser logrado por cualquiera de la variedad de técnicas estándares, incluyendo una o más recristalizaciones a partir de un solvente aceptable farmacéuticamente, tal como etanol, o por procedimientos adicionales de secado o de cromatografía, u otros procedimientos usados para remover las impurezas de los productos farmacéuticos. Como se utiliza aquí, el término "sustancialmente libre" como se aplica a las especies químicas, pretende significar que las especies indicadas están presentes en menos de alrededor de 0,01%, en peso, en relación al peso total de la muestra.

Se proporcionan los ejemplos siguientes, con el objeto de que la invención descrita en esta memoria descriptiva pueda ser comprendida más eficientemente. Debe entenderse que estos ejemplos son solamente para propósitos de ilustración y no deben ser considerados, de ninguna manera, como limitantes de la invención.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

08
0000

Preparación de clorhidrato de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida cristalino (I)

Clorhidrato de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida (15 Kg) se combinó con 105 Kg de etanol 2B (forma comercial estándar proveniente del etanol anhidro que típicamente está compuesta de 99,5% de etanol y 0,5% de tolueno (en peso)) y la mezcla resultante se calentó a reflujo (aproximadamente 78°C). Una vez que se completó la disolución, la mezcla se enfrió a 60-65°C y se clarificó mediante filtración a través de un filtro de cartucho de 0,2 micrones. Se empleó etanol 2B caliente adicional, 30 Kg, para enjuagar el contenedor y el filtro de cartucho. Los filtrados combinados se concentraron a un volumen de 86 L mediante destilación al vacío (temperatura máxima en el pocillo = 40°C). La solución reducida se calentó luego a reflujo y se mantuvo así por 10 minutos. Luego, la solución se enfrió a 15-25°C durante una hora, luego se agitó por un periodo mínimo de 2 horas. A continuación, la mezcla se enfrió entre -15 y -5°C durante una hora, luego de lo cual fue agitada por un periodo mínimo de 2 horas. El producto cristalizado se filtró y luego se lavó con dos porciones de 15 Kg de etanol 2B. El material que así se obtuvo se secó luego a 60°C con vacío. Rendimiento: 11,3 Kg.

Micronización: el material cristalino que se obtuvo anteriormente se trituroó en primer lugar por medio del uso de

un tamiz 0,094" entre 1.200 y 1400 RPM. El material resultante
luego se micronizó por medio del uso de 35 PSI de nitrógeno con
una velocidad de alimentación de 50-80 gramos/minutos con
chorros 80 CFM por medio del uso de un micronizador de
molienda Trost T-15 para producir un polvo cristalino fino.

EJEMPLO 2

Determinación de la solubilidad

La solubilidad del compuesto de fórmula I se midió en
una variedad de solventes, de acuerdo con los métodos
rutinarios, a 23 y 50°C. Los resultados se exhiben a
continuación en la Tabla A.

TABLA A

Solvente	Solubilidad a 23°C mg/mL	Solubilidad a 50°C mg/mL
MeOH	378	989
DMSO	246	337
Agua	49	>100
EtOH	19	40
CH ₃ CN	18	37
Etil-acetato	16	24
Tolueno	8	14
Acetona	6	9
THF	4	5
2-propanol	2	6
Heptano	1	1
t-butilmetil éter (t-BME)	0	1

EJEMPLO 3

Análisis Termogravimétrico (TGA) y Análisis de Calorimetría Diferencial Por Barrido (DSC)

La forma cristalina de la invención, preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, se analizó mediante análisis termogravimétrico (TGA) y análisis de calorimetría diferencial por barrido (DSC) al calentar 2-10 mg de la muestra en un receptáculo de platino, bajo un flujo de nitrógeno, entre 25-300°C con una tasa por barrido lineal de 10°/min, por medio del uso de un instrumento Q600 SDT DSC/TGA (de la firma TA Instruments). Se proporciona un espectro representativo en la Figura 2. Los datos del DSC revelaron una amplia endotermia a alrededor de 234°C y los datos del TGA exhibieron una pérdida de peso de alrededor de 5,2% en el rango de alrededor de 140-240°C. Se cree que la pérdida de peso se debe a la pérdida de HCl y un grupo metilo, tal como sugirieron los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) de protones de las muestras después del calentamiento a 240°C.

EJEMPLO 4

Selección de polimorfo mediante re-lechada

La forma cristalina de la invención permaneció estable después de lecharla en una variedad de solventes

distintos a 23 y 50°C. Los datos del análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría diferencial por barrido (DSC) de los productos de varias re-lechadas son comparados en las Tablas B y C, junto con los datos de TGA/DSC de la forma cristalina de la invención, preparada de acuerdo con el Ejemplo 1. Los datos de TGA/DSC se obtuvieron del modo descrito en el Ejemplo 3. Mientras que las endotermias de la DSC y la pérdida de peso del TGA varían levemente entre los experimentos, se espera una variación de la pérdida de HCl y la descomposición de la muestra. Los datos de la difracción de rayos-X en polvos (ver los siguientes Ejemplos) de las muestras de cada una de las lechadas concordaban con el patrón de difracción de la Figura 1 y la Tabla 1.

TABLA B

(23°C)

Solvente de lechada	datos de la DSC	datos del TGA
Sin lechada/Ejemplo 1	T° máxima de endoterminia amplia: 234,0°C	5,2% pérdida de peso a 140-241°C
Metanol	T° máxima de endoterminia amplia: 236,4°C	4,5% pérdida de peso a 165-243°C
Etanol	T° máxima de endoterminia amplia: 237,0°C	4,5% pérdida de peso a 175-241°C
2-propanol	T° máxima de endoterminia amplia: 238,8°C	4,6% pérdida de peso a 165-241°C
Acetona	T° máxima de endoterminia amplia: 239,7°C	4,3% pérdida de peso a 165-241°C
CH ₃ CN	T° máxima de endoterminia amplia: 240,6°C	5,0% pérdida de peso a 165-245°C
Etil acetato	T° máxima de endoterminia amplia: 240,8°C	5,1% pérdida de peso a 165-243°C
THF	T° máxima de endoterminia amplia: 239,9°C	4,7% pérdida de peso a 165-241°C
Tolueno	T° máxima de endoterminia amplia: 238,3°C	6,0% pérdida de peso a 165-240°C
t-BME	T° máxima de endoterminia amplia: 237,6°C	6,1% pérdida de peso a 165-246°C

84

DMSO	T° máxima de endotermia amplia: 239,8°C	3,7% pérdida de peso a 165-241°C
Heptano	T° máxima de endotermia amplia: 235,8°C	4,4% pérdida de peso a 165-243°C
Agua	T° máxima de endotermia amplia: 233,7°C	4,8% pérdida de peso a 165-245°C

TABLA C

(50°C)

Solvente de lechada	Datos de la DSC	Datos del TGA
Metanol	T° máxima de endotermia amplia: 233,8°C	5,1% de pérdida de peso a 165-234°C
Etanol	T° máxima de endotermia amplia: 237,25°C	6,3% de pérdida de peso a 165-241°C
2-propanol	T° máxima de endotermia amplia: 239,3°C	4,5% de pérdida de peso a 165-243°C
Acetona	T° máxima de endotermia amplia: 238,7°C	5,4% de pérdida de peso a 165-243°C
CH ₃ CN	T° máxima de endotermia amplia: 238,9°C	5,2% de pérdida de peso a 165-242°C
Etil-acetato	T° máxima de endotermia amplia: 241,3°C	4,4% de pérdida de peso a 165-244°C
THF	T° máxima de endotermia amplia: 240,4°C	4,8% de pérdida de peso a 165-240°C
Tolueno	T° máxima de endotermia amplia: 237,7°C	5,4% de pérdida de peso a 165-244°C
DMSO	T° máxima de endotermia amplia: 237,5°C	3,0% de pérdida de peso a 165-242°C

EJEMPLO 5

Selección de polimorfo mediante técnicas de enfriamiento, evaporación y anti-solvente

La forma cristalina de la invención se obtuvo mediante la cristalización de varias soluciones. Los datos de la calorimetría diferencial por barrido (DSC) de los productos de varias cristalizaciones se compraran en las siguientes

Tablas D, E y F. La Tabla D contiene datos del material cristalino obtenidos por medio del enfriamiento de soluciones del compuesto de la fórmula I en los solventes indicados. Por ejemplo, una solución saturada del compuesto de fórmula I en el solvente especificado, a alrededor de 50°C, se enfrió a alrededor de 20-25°C y el material cristalino resultante fue analizado. La Tabla E contiene los datos del material cristalino obtenido a través de la evaporación de las soluciones del compuesto de fórmula I por medio del uso de los solventes detallados. Por ejemplo, la evaporación se llevó a cabo al calentar gradualmente una solución saturada del compuesto de fórmula I o al dejar una solución saturada del compuesto de fórmula I en un frasco (cubierto con una lámina de aluminio o parafina perforada) expuesta al aire durante un periodo suficiente para generar un sólido cristalino. La Tabla E contiene los datos del material cristalino obtenido a través de métodos de anti-solvente (por ejemplo, agregar un anti-solvente a una solución saturada del compuesto de fórmula I o agregar una solución saturada del compuesto de fórmula I al anti-solvente) por medio del uso de los solventes detallados y de t-BMS como anti-solvente. El uso de agua o etanol en los experimentos de evaporación sólo dio resultado en aceites. Los datos de la DSC se obtuvieron del modo que se describió en el Ejemplo 3. Y, tal como con los experimentos de re-lechada del Ejemplo 4, las endotermias de la DSC varían levemente entre los experimentos y se explican mediante la pérdida de HCl y la

descomposición de la muestra. Los datos de la difracción de rayos-X en polvos (ver a continuación los Ejemplos) de las muestras de cada uno de los experimentos de enfriamiento, evaporación y de anti-solvente fueron compatibles con la Figura 1 y la Tabla 1.

TABLA D

Cristalización por enfriamiento

Solvente	Datos de DSC
Metanol	T° máxima de endotermia amplia: 234,2 °C
Etanol	T° máxima de endotermia amplia: 235,0 °C
CH ₃ CN	T° máxima de endotermia amplia: 236,4 °C
DMSO	T° máxima de endotermia amplia: 236,8 °C

TABLA E

Cristalización por evaporación

Solvente	Datos de DSC
Metanol	T° máxima de endotermia amplia: 235,7 °C
CH ₃ CN	T° máxima de endotermia amplia: 235,5 °C
Etil- acetato	T° máxima de endotermia amplia: 234,6 °C
DMSO	T° máxima de endotermia amplia: 231,2 °C

TABLA F

Cristalización por anti-solvente

Solvente	Datos de DSC
Metanol	T° máxima de endotermia amplia: 227,5 °C
CH ₃ CN	T° máxima de endotermia amplia: 238,0 °C

Etil- acetato	T° máxima de endotermia amplia: 239,5 °C
DMSO	T° máxima de endotermia amplia: 231,7 °C

EJEMPLO 6

Datos de la difracción de rayos-X en polvos

Los datos de la difracción de rayos-X en polvos (XRPD) se recolectaron en una muestra del compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, por medio del uso de un Sistema de Difracción Rigaku Miniflex (de la firma Rigaku MSC, Inc.). Las muestras de polvo fueron depositadas en un contenedor de muestras de línea de base cero, pulido con silicona. Como fuente de rayos-X se utilizó un tubo de rayo-X de cobre de foco normal a 0,45 kW equipado con un filtro NI K-beta que barría a 1,0 grados/minuto entre 3,00 a 40,00 grados 2-theta. El procesamiento de datos se llevó a cabo mediante el software Jade 6.0. De modo similar, se adquirieron datos de XPRD de las muestras obtenidas a partir de los selecciones de polimorfos de los Ejemplos 4 y 5. Se observó constantemente un patrón de difracción, el cual se exhibe en la Figura 1. Una lista de reflexiones se muestra en la anterior Tabla 1.

EJEMPLO 7

Datos de rayo-X del cristal único

Se determinó la estructura de rayo-X del compuesto de fórmula I. El esquema ORTEP se exhibe en la Figura 3 y las

coordenadas, distancias, ángulos y recolección de datos se exhiben a continuación en las Tablas G, H, I, J, K y L.

Los cristales únicos (agujas incoloras) de un compuesto de fórmula I se obtuvieron a partir de EtOH/hexanos. Una aguja única, cortada a 0,05 mm x 0,10 mm x 0,22 mm de tamaño, fue colocada sobre una fibra de vidrio con grasa de silicona y se trasladó a un difractómetro Nonius Kappa CCD equipado con un criosistema de corriente-X MSC y radiación K- α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). 600 marcos de datos se recolectaron a 200(2) K con un rango de oscilación omega de 0,5 grado/marco, y un tiempo de exposición de 240 segundos/grado. Un total de 10.607 reflexiones (θ máximo = 22,50°) fueron indicadas, integradas y corregidas para los efectos de polarización y Lorente, por medio del uso de DENZO-SMN y SCALEPACK. Luego, se aplicó una corrección de absorción Gaussian indexada por frente, por medio del uso de SHELXTL para dar 3.416 reflexiones únicas ($R_{int} = 0,0844$) de las cuales 2.933 tenían $I > 2\sigma(I)$. Los factores de transmisión máximo y mínimo fueron 0,98135 y 0,99183, respectivamente. La post-refinación de los parámetros de la celda unitaria dio $a = 8,4682(4) \text{ \AA}$, $b = 9,2948(3) \text{ \AA}$, $c = 33,2986(15) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, y $V = 2620,9(2) \text{ \AA}^3$ cúbico. Las fotografías axiales y las ausencias sistemáticas fueron compatibles con los compuestos que se habían cristalizado en los grupos espaciales ortorrómbicos $P2(1)2(1)2(1)$ (No. 19). El valor promedio observado $|E^*E-1|$

dio 0,777 (versus los valores esperados de 0,968 y 0,736 para los datos céntrico y no céntricos, respectivamente).

La estructura fue disuelta por métodos directos y se refinó mediante cuadrados mínimos de matriz completa en F2 por medio del uso de SHELXTL. Las coordenadas y los coeficientes de desplazamiento anisotrópico de los átomos que no eran hidrógeno podían variar libremente. Las coordenadas del hidrógeno piperacinio H(4) también fueron refinadas, mientras que aquéllas de los restantes hidrógenos pudieron montarse en sus carbonos respectivos. A los átomos de hidrógeno se les asignaron coeficientes de desplazamiento anisotrópico $U(H) = 1,2U(C)$, $1,5U(C_{\text{metil}})$ o $1,5U(N)$, y el esquema de peso empleado fue $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0209P)^2 + 0,5003P]$ donde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$. La refinación convergió a $R(F) = 0,0518$, $wR(F^2) = 0,0944$, y $S = 1,118$ para 2.933 reflexiones con $I > 2\sigma(I)$, y $R(F) = 0,0665$, $wR(F^2) = 0,1027$, y $S = 1,118$ para 3.416 reflexiones únicas y 338 parámetros. El $|\Delta/\sigma|$ máximo en el ciclo final de cuadrados mínimos fue inferior a 0,001, y los *peaks* residuales en el mapa Fourier de diferencia final fluctuó entre -0,178 a 0,234 electrones/Angstroms cúbicos. Los factores de dispersión fueron tomados de las Tablas Internacionales para Cristalografía, volumen C.

El parámetro Flack refinado a -0,11(10) [versus los valores esperados de 0 para la mano correcta y de 1 para la mano equivocada] indica que la mano de la molécula puede ser inequívocamente designada como (1R).

87

A modo de comparación, una refinación de la molécula invertida tenía la estructura absoluta equivocada, es decir, (1S), dio $R(F) = 0,0526$, $wR(F^2) = 0,0972$, y $S = 1,114$ para 2.933 reflexiones con $I > 2\sigma(I)$, y $R(F) = 0,0673$, $wR(F^2) = 0,1057$, y $S = 1,113$ para 3.416 reflexiones únicas y 338 parámetros. El parámetro Flack en base a la estructura absoluta equivocada fue de 1,10(10).

TABLA G

Datos de cristal único y refinación de estructura

Nombre	Clorhidrato de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida		
Fórmula empírica	C ₂₈ H ₃₀ ClN ₅ O ₃		
Peso de la fórmula	520,02		
Temperatura	200(2) K		
Longitud de onda	0,71073 Å		
Sistema de cristal, grupos espacial	Ortorrómico, 2(1)2(1)2(1) (No. 19)		
Dimensiones de la celda unitaria	a = 8,4682(4) Å	alpha = 90°	
	b = 9,2948(3) Å	beta = 90°	
	c = 33,2986(15) Å	gamma = 90°	
Volumen	2620,9(2) Å ³		

Z, densidad calculada	4, 1,318 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	0,185 mm ⁻¹
F(000)	1096
Tamaño del cristal	0,22 x 0,10 x 0,05 mm
Rango Theta para la recolección de datos	1,22 a 22,50°
Índices límites	-9<=h<=9, -9<=k<=10, -29<=l<=35
Reflexiones recolectadas/únicas [R(int) = 0,0844]	10607 / 3416
Valor para completar theta = 22,50	100,0%
Corrección de absorción	Gaussian
Transmisión máx. y mín.	0,99183 y 0,98135
Método de refinación	cuadrados mínimos de matriz completa en F ²
Datos / restricciones / parámetros	3416 / 0 / 338
Precisión del ajuste en F ²	1,118
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0518, wR ² = 0,0944
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0665, wR ² = 0,1027
Parámetro de estructura absoluta	-0,11(10)
Peak dif. y abertura más grandes	0,234 y -0,178 e.A ⁻³

98

TABLA H

Coordenadas atómicas ($x \cdot 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$). $U(\text{eq})$ se define como un tercio del trazo del tensor U_{ij} ortogonalizado

	x	y	z	U(eq)
C(1)	8258(4)	4692(4)	2633(1)	34(1)
C(2)	7791(4)	3693(4)	2975(1)	34(1)
C(3)	9883(5)	4351(5)	2465(1)	56(1)
N(4)	6971(3)	4691(3)	2316(1)	31(1)
C(5)	7069(5)	3446(4)	2027(1)	37(1)
C(6)	5757(5)	3552(4)	1716(1)	40(1)
N(7)	5860(3)	4934(3)	1507(1)	33(1)
C(8)	5610(5)	6114(4)	1789(1)	36(1)
C(9)	6918(5)	6098(4)	2094(1)	38(1)
C(10)	5156(4)	5038(4)	1126(1)	33(1)
C(11)	5794(4)	4247(4)	806(1)	32(1)
O(12)	7076(3)	3355(3)	893(1)	41(1)
C(13)	7949(5)	2988(4)	543(1)	46(1)
C(14)	6888(5)	2512(4)	214(1)	49(1)
O(15)	5830(3)	3646(3)	98(1)	48(1)
C(16)	5214(5)	4387(4)	420(1)	34(1)
C(17)	3987(5)	5351(4)	339(1)	42(1)
C(18)	3353(5)	6136(4)	653(1)	41(1)
C(19)	3893(4)	5976(4)	1040(1)	36(1)
N(20)	8844(4)	3913(3)	3323(1)	34(1)
C(21)	9699(5)	2764(5)	3474(1)	37(1)
O(22)	9484(3)	1522(3)	3353(1)	43(1)
C(23)	10938(4)	3101(4)	3778(1)	31(1)
C(24)	11977(5)	4239(4)	3719(1)	38(1)
C(25)	13174(5)	4475(4)	3994(1)	39(1)
C(26)	13314(4)	3602(4)	4330(1)	34(1)
C(27)	12275(5)	2448(4)	4387(1)	39(1)
C(28)	11121(5)	2203(4)	4105(1)	36(1)
C(29)	14509(6)	3911(4)	4631(2)	45(1)
N(30)	15418(5)	4219(4)	4866(1)	62(1)
C(31)	8599(4)	5177(4)	3559(1)	35(1)

N(32)	9042(4)	6432(4)	3398(1)	46(1)
C(33)	8771(5)	7622(4)	3617(2)	50(1)
C(34)	8102(5)	7605(5)	3993(1)	46(1)
C(35)	7661(5)	6290(5)	4148(1)	51(1)
C(36)	7901(4)	5054(4)	3928(1)	41(1)
Cl(37)	3931(1)	4848(1)	2790(1)	48(1)

TABLA I

Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]

C(1)-N(4)	1,515(4)
C(1)-C(3)	1,519(5)
C(1)-C(2)	1,522(5)
C(2)-N(20)	1,477(5)
N(4)-C(9)	1,504(4)
N(4)-C(5)	1,509(4)
N(4)-H(4)	1,04(4)
C(5)-C(6)	1,521(5)
C(6)-N(7)	1,465(4)
N(7)-C(10)	1,403(5)
N(7)-C(8)	1,460(4)
C(8)-C(9)	1,504(5)
C(10)-C(11)	1,403(5)
C(10)-C(19)	1,410(5)
C(11)-C(16)	1,384(5)
C(11)-O(12)	1,397(4)
O(12)-C(13)	1,424(4)
C(13)-C(14)	1,484(6)
C(14)-O(15)	1,436(5)
O(15)-C(16)	1,377(4)
C(16)-C(17)	1,398(5)
C(17)-C(18)	1,383(5)
C(18)-C(19)	1,378(5)
N(20)-C(21)	1,385(5)
N(20)-C(31)	1,429(5)
C(21)-O(22)	1,236(4)
C(21)-C(23)	1,492(5)
C(23)-C(28)	1,380(5)
C(23)-C(24)	1,390(5)
C(24)-C(25)	1,384(5)
C(25)-C(26)	1,388(5)
C(26)-C(27)	1,400(5)
C(26)-C(29)	1,454(6)
C(27)-C(28)	1,376(5)
C(29)-N(30)	1,134(5)
C(31)-N(32)	1,338(5)
C(31)-C(36)	1,367(5)

N(32) -C(33)	1,344(5)
C(33) -C(34)	1,375(6)
C(34) -C(35)	1,377(6)
C(35) -C(36)	1,377(5)
N(4) -C(1) -C(3)	113,3(3)
N(4) -C(1) -C(2)	109,5(3)
C(3) -C(1) -C(2)	112,5(3)
N(20) -C(2) -C(1)	110,2(3)
C(9) -N(4) -C(5)	110,7(3)
C(9) -N(4) -C(1)	111,3(3)
C(5) -N(4) -C(1)	113,9(3)
N(4) -C(5) -C(6)	110,1(3)
N(7) -C(6) -C(5)	109,7(3)
C(10) -N(7) -C(8)	117,8(3)
C(10) -N(7) -C(6)	117,7(3)
C(8) -N(7) -C(6)	110,1(3)
N(7) -C(8) -C(9)	108,7(3)
N(4) -C(9) -C(8)	111,4(3)
N(7) -C(10) -C(11)	119,1(3)
N(7) -C(10) -C(19)	123,3(4)
C(11) -C(10) -C(19)	117,5(4)
C(16) -C(11) -O(12)	121,6(4)
C(16) -C(11) -C(10)	121,4(4)
O(12) -C(11) -C(10)	116,9(4)
C(11) -O(12) -C(13)	112,1(3)
O(12) -C(13) -C(14)	111,3(4)
O(15) -C(14) -C(13)	111,0(3)
C(16) -O(15) -C(14)	113,2(3)
O(15) -C(16) -C(11)	122,9(4)
O(15) -C(16) -C(17)	116,9(4)
C(11) -C(16) -C(17)	120,2(4)
C(18) -C(17) -C(16)	118,8(4)
C(19) -C(18) -C(17)	121,5(4)
C(18) -C(19) -C(10)	120,6(4)
C(21) -N(20) -C(31)	120,7(3)
C(21) -N(20) -C(2)	119,5(3)
C(31) -N(20) -C(2)	117,3(3)
O(22) -C(21) -N(20)	121,8(4)
O(22) -C(21) -C(23)	121,3(4)
N(20) -C(21) -C(23)	116,9(4)
C(28) -C(23) -C(24)	120,0(4)
C(28) -C(23) -C(21)	119,2(4)
C(24) -C(23) -C(21)	120,6(4)
C(25) -C(24) -C(23)	119,4(4)
C(24) -C(25) -C(26)	120,2(4)
C(25) -C(26) -C(27)	120,3(4)
C(25) -C(26) -C(29)	120,0(4)
C(27) -C(26) -C(29)	119,7(4)
C(28) -C(27) -C(26)	118,7(4)
C(27) -C(28) -C(23)	121,3(4)
N(30) -C(29) -C(26)	176,7(5)
N(32) -C(31) -C(36)	123,7(4)

N(32)-C(31)-N(20)	117,0(4)
C(36)-C(31)-N(20)	119,3(4)
C(31)-N(32)-C(33)	116,9(4)
N(32)-C(33)-C(34)	123,7(4)
C(33)-C(34)-C(35)	117,5(4)
C(36)-C(35)-C(34)	120,1(4)
C(31)-C(36)-C(35)	118,1(4)

TABLA J

Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico adquiere la forma: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	31(2)	35(2)	36(3)	4(2)	-2(2)	-5(2)
C(2)	36(2)	33(2)	34(3)	0(2)	-1(2)	-1(2)
C(3)	34(3)	84(3)	49(3)	9(3)	0(2)	0(2)
N(4)	25(2)	34(2)	35(2)	0(2)	2(2)	-2(2)
C(5)	40(3)	32(2)	39(3)	0(2)	-3(2)	-1(2)
C(6)	47(3)	32(2)	41(3)	-1(2)	-4(2)	-3(2)
N(7)	42(2)	29(2)	29(2)	2(2)	-3(2)	-3(2)
C(8)	39(3)	32(2)	37(3)	-1(2)	1(2)	1(2)
C(9)	44(3)	23(2)	48(3)	5(2)	-1(2)	-4(2)
C(10)	33(2)	33(2)	33(3)	4(2)	3(2)	-7(2)
C(11)	30(2)	27(2)	39(3)	4(2)	3(2)	2(2)
O(12)	41(2)	44(2)	40(2)	0(2)	0(2)	10(1)
C(13)	45(3)	43(3)	51(3)	-1(2)	13(3)	8(2)
C(14)	62(3)	37(2)	49(3)	-2(2)	0(3)	11(2)
O(15)	58(2)	46(2)	39(2)	-1(2)	2(2)	0(2)
C(16)	37(2)	33(3)	33(3)	0(2)	1(2)	-7(2)
C(17)	42(3)	37(2)	46(3)	6(2)	-14(2)	-5(2)
C(18)	36(3)	34(2)	53(3)	9(2)	-7(2)	2(2)
C(19)	33(2)	29(2)	46(3)	6(2)	-1(2)	1(2)
N(20)	39(2)	30(2)	32(2)	-5(2)	-2(2)	0(2)
C(21)	32(2)	41(3)	39(3)	3(2)	9(2)	0(2)
O(22)	39(2)	35(2)	55(2)	-11(2)	-1(2)	1(1)
C(23)	25(2)	32(2)	37(3)	-6(2)	-1(2)	7(2)
C(24)	35(3)	40(2)	39(3)	8(2)	3(2)	-2(2)
C(25)	30(2)	40(2)	48(3)	0(2)	0(2)	-1(2)
C(26)	35(3)	34(2)	33(3)	-3(2)	-4(2)	9(2)
C(27)	40(3)	32(2)	44(3)	5(2)	-3(2)	11(2)

90

C(28)	34(2)	30(2)	45(3)	5(2)	-2(2)	4(2)
C(29)	52(3)	27(2)	55(4)	3(2)	-7(3)	10(2)
N(30)	67(3)	46(2)	73(3)	-3(2)	-24(3)	4(2)
C(31)	32(2)	32(2)	41(3)	-3(2)	-9(2)	4(2)
N(32)	55(2)	31(2)	51(3)	-4(2)	3(2)	0(2)
C(33)	55(3)	32(3)	62(4)	0(3)	-5(3)	1(2)
C(34)	45(3)	44(3)	48(3)	-13(3)	-4(3)	8(2)
C(35)	46(3)	55(3)	50(3)	-1(3)	14(3)	2(2)
C(36)	47(3)	36(2)	39(3)	-1(2)	7(2)	0(2)
Cl(37)	34(1)	41(1)	67(1)	4(1)	12(1)	2(1)

TABLA K

Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(1)	8308	5687	2746	41
H(2A)	6685	3886	3054	41
H(2B)	7861	2680	2884	41
H(3A)	10090	4962	2231	83
H(3B)	9924	3338	2385	83
H(3C)	10684	4534	2671	83
H(4)	5910(42)	4614(34)	2475(11)	47
H(5A)	6972	2528	2176	45
H(5B)	8108	3455	1890	45
H(6A)	5855	2755	1521	48
H(6B)	4718	3468	1851	48
H(8A)	4577	6000	1924	43
H(8B)	5607	7043	1643	43
H(9A)	7940	6259	1957	46
H(9B)	6756	6892	2288	46
H(13A)	8702	2206	607	56
H(13B)	8565	3834	452	56
H(14A)	7530	2218	-21	59
H(14B)	6270	1668	304	59
H(17)	3596	5465	73	50
H(18)	2527	6801	600	49
H(19)	3409	6503	1252	43
H(24)	11867	4848	3492	46
H(25)	13902	5238	3953	47
H(27)	12366	1846	4617	47
H(28)	10437	1401	4135	44
H(33)	9058	8525	3505	60

H(34)	7951	8468	4141	55
H(35)	7190	6236	4406	61
H(36)	7590	4142	4029	49

TABLA L

Ángulos de torsión [grados]

N(4)-C(1)-C(2)-N(20)	-167,7(3)
C(3)-C(1)-C(2)-N(20)	65,3(4)
C(3)-C(1)-N(4)-C(9)	-82,2(4)
C(2)-C(1)-N(4)-C(9)	151,3(3)
C(3)-C(1)-N(4)-C(5)	43,9(4)
C(2)-C(1)-N(4)-C(5)	-82,6(4)
C(9)-N(4)-C(5)-C(6)	-52,4(4)
C(1)-N(4)-C(5)-C(6)	-178,8(3)
N(4)-C(5)-C(6)-N(7)	57,1(4)
C(5)-C(6)-N(7)-C(10)	157,8(3)
C(5)-C(6)-N(7)-C(8)	-63,2(4)
C(10)-N(7)-C(8)-C(9)	-157,6(3)
C(6)-N(7)-C(8)-C(9)	63,5(4)
C(5)-N(4)-C(9)-C(8)	53,9(4)
C(1)-N(4)-C(9)-C(8)	-178,3(3)
N(7)-C(8)-C(9)-N(4)	-58,7(4)
C(8)-N(7)-C(10)-C(11)	157,1(3)
C(6)-N(7)-C(10)-C(11)	-67,2(5)
C(8)-N(7)-C(10)-C(19)	-18,5(5)
C(6)-N(7)-C(10)-C(19)	117,3(4)
N(7)-C(10)-C(11)-C(16)	-175,4(3)
C(19)-C(10)-C(11)-C(16)	0,4(5)
N(7)-C(10)-C(11)-O(12)	2,2(5)
C(19)-C(10)-C(11)-O(12)	178,1(3)
C(16)-C(11)-O(12)-C(13)	17,2(5)
C(10)-C(11)-O(12)-C(13)	-160,5(3)
C(11)-O(12)-C(13)-C(14)	-47,5(4)
O(12)-C(13)-C(14)-O(15)	62,0(5)
C(13)-C(14)-O(15)-C(16)	-42,2(5)
C(14)-O(15)-C(16)-C(11)	12,1(5)
C(14)-O(15)-C(16)-C(17)	-170,1(3)
O(12)-C(11)-C(16)-O(15)	1,3(6)
C(10)-C(11)-C(16)-O(15)	178,9(3)

O(12)-C(11)-C(16)-C(17)	-176,3(3)
C(10)-C(11)-C(16)-C(17)	1,2(6)
O(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-178,9(3)
C(11)-C(16)-C(17)-C(18)	-1,1(6)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-0,7(6)
C(17)-C(18)-C(19)-C(10)	2,3(6)
N(7)-C(10)-C(19)-C(18)	173,5(3)
C(11)-C(10)-C(19)-C(18)	-2,2(5)
C(1)-C(2)-N(20)-C(21)	-122,3(4)
C(1)-C(2)-N(20)-C(31)	75,4(4)
C(31)-N(20)-C(21)-O(22)	153,9(4)
C(2)-N(20)-C(21)-O(22)	-7,8(6)
C(31)-N(20)-C(21)-C(23)	-28,4(5)
C(2)-N(20)-C(21)-C(23)	169,9(3)
O(22)-C(21)-C(23)-C(28)	-42,9(5)
N(20)-C(21)-C(23)-C(28)	139,3(4)
O(22)-C(21)-C(23)-C(24)	132,2(4)
N(20)-C(21)-C(23)-C(24)	-45,6(5)
C(28)-C(23)-C(24)-C(25)	-1,1(6)
C(21)-C(23)-C(24)-C(25)	-176,2(4)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-1,3(6)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	1,9(6)
C(24)-C(25)-C(26)-C(29)	-176,1(4)
C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	0,0(6)
C(29)-C(26)-C(27)-C(28)	178,0(4)
C(26)-C(27)-C(28)-C(23)	-2,5(6)
C(24)-C(23)-C(28)-C(27)	3,1(6)
C(21)-C(23)-C(28)-C(27)	178,2(3)
C(21)-N(20)-C(31)-N(32)	125,0(4)
C(2)-N(20)-C(31)-N(32)	-72,9(4)
C(21)-N(20)-C(31)-C(36)	-56,6(5)
C(2)-N(20)-C(31)-C(36)	105,5(4)
C(36)-C(31)-N(32)-C(33)	0,0(6)
N(20)-C(31)-N(32)-C(33)	178,3(4)
C(31)-N(32)-C(33)-C(34)	1,2(6)
N(32)-C(33)-C(34)-C(35)	-1,4(7)
C(33)-C(34)-C(35)-C(36)	0,3(6)
N(32)-C(31)-C(36)-C(35)	-1,0(6)
N(20)-C(31)-C(36)-C(35)	-179,2(3)
C(34)-C(35)-C(36)-C(31)	0,8(6)

EJEMPLO 8

Forma amorfa

La forma amorfa de clorhidrato de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-

N-piridin-2-il-benzamida se preparó al agregar alrededor de 100 mg de clorhidrato de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida a 1 ml de agua en un frasco. La suspensión se calentó a alrededor de 40°C y se agitó hasta que todos los sólidos estuvieron disueltos. La solución se dispuso en un horno que se ajustó a 50°C y la presión se fue reduciendo gradualmente a -20 pulgadas de HG. Después de 24 horas, se sacó el frasco, lo cual proporcionó el material amorfo. El patrón de difracción de rayo-X en polvos de la forma amorfa se exhibe en la Figura 4. Tal como se puede observar, la DSC está sustancialmente exenta de cualquier *peak* prominente (reflexiones). La Figura 5 exhibe una traza de DSC de la forma amorfa.

Otras formas cristalinas

Se llevó a cabo una selección para determinar la existencia de formas cristalinas adicionales de clorhidrato de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida.

Experimentos de re-lechada:

Clorhidrato de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida fue re-lechado en alrededor de 1-2 ml de tanol, IPA, etil-acetato, acetona, THF, acetonitrilo, tolueno, isopropil-acetato y agua. Las suspensiones se agitaron en frascos de 5 ml

durante 12 días a temperatura ambiente. Las muestras de suspensión se retiraron los días 6 y 12, se filtraron y analizaron por medio de XRD mientras permanecían húmedas. No se observaron transformaciones y todos los barridos de XRD exhibieron la forma A (ver Tabla M).

TABLA M
XRD en muestras re-lechadas

Solvente	Análisis por XRD, día 6	Análisis por XRD, día 12
Etanol	A	A
IPA	A	A
EtOAC	A	A
Acetona	A	No realizado
THF	A	A
Tolueno	A	A
Isopropil-acetato	No realizado	A
metanol	A	No realizado
metanol	A	No realizado
Agua	A	No realizado
agua	A	No realizado

Selección de formas mediante cristalización

Se realizaron tres conjuntos de experimentos de cristalización para investigar el polimorfismo de este compuesto. En el primer conjunto, el compuesto se re-cristalizó a partir de solventes convencionales por medio del uso de diferentes técnicas. En el segundo conjunto, los sólidos se generaron a partir de una re-lechada de material amorfo en distintos solventes que incluían algunos solventes no

convencionales. En el tercer conjunto, los sólidos se generaron a través de la cristalización reactiva de HCl y la base libre en diversos solventes.

Primer conjunto de selección de forma

Clorhidrato de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida se re-cristalizó a partir de diferentes solventes por medio de cristalización por evaporación, enfriamiento y anti-solvente. Se agregó un exceso de sólido API a los diferentes solventes, la suspensión se agitó por 2 horas a 60°C y los sólidos sin disolver se removieron por filtración. Se obtuvo alrededor de 1,5 ml de cada solución por cada experimento.

Para la cristalización rápida por enfriamiento, la temperatura de la solución se redujo a temperatura ambiente en alrededor de 10 minutos o se enfrió rápidamente a -15°C en hielo/metanol. El enfriamiento lento se efectuó en alrededor de una hora. La cristalización rápida por anti-solvente se efectuó a través de la incorporación inmediata a la solución de varios volúmenes de heptano a 60°C; la incorporación lenta se efectuó en alrededor de 30 minutos. En la cristalización por evaporación, los frascos que contenían soluciones insaturadas se agitaron sin ser cerrados durante dos días (evaporación lenta), se dispusieron en un horno a 50°C y se les aplicó vacío gradualmente hasta que todos los solventes se evaporaron (evaporación rápida). Algunos frascos no generaron sólidos

debido a una muy baja solubilidad. En el enfriamiento lento con agua, la solución se lubricó y la XRD exhibió material amorfo. La lubricación en agua se asocia a una solubilidad muy alta del compuesto en este solvente. En base al barrido de la XRD, las formas A y un material amorfo se generaron en estos experimentos. Los resultados se resumen en la Tabla N.

TABLA N
Selección por diferentes técnicas de cristalización

Solvente	Enfriamiento		Incorporación de anti-solvente		Evaporación	
			H e p t a n e			
	Rápido A	Lento B	Rápido C	Lento D	Rápido E	Lento F
Etanol	A	A	A	A	No sólido	
IPA	A	No sólido	A	No sólido	No sólido	A
EtOAC	No sólido	No sólido	A	No sólido	No sólido	
Acetona	No sólido	No sólido	A	No sólido	No sólido	A
THF	No sólido	No sólido	No sólido	No sólido	A	A
Acetonitril o	A	No sólido	No sólido	No sólido	A	A
Tolueno	No sólido	No sólido	No sólido	No sólido	A	A
Isopropil- acetato	No sólido	No sólido	No sólido	No sólido	No sólido	No sólido
Agua	Lubricado, amorfo	No sólido	No sólido	No sólido	No sólido	No sólido

Para investigar adicionalmente la posibilidad de una forma de hidrato, se prepararon soluciones saturadas del compuesto en etanol, IPA, acetona, THF y acetonitrilo que contenían 5% de agua. Las soluciones se enfriaron tanto por enfriamiento rápido como lento. En estos experimentos también se observó la Forma A (ver Tabla O).

TABLA O

Resultados de la cristalización por enfriamiento en solventes que contenían 5% de agua

Solvente	Análisis por XRD, enfriamiento rápido en hielo/metanol	Análisis por XRD, enfriamiento lento
Etanol : 5% de agua	A	A
IPA : 5% de agua	A	A
Acetona : 5% de agua	A	A
THF : 5% de agua	A	A
Acetonitrilo : 5% de agua	A	A

Selección de forma a partir de API amorfo

En estos experimentos, el API amorfo fue re-lechado en diferentes solventes a temperatura ambiente. Para preparar API amorfo, se agregaron alrededor de 100 mg de API, a alrededor de 1 ml de agua en 22 frascos. La suspensión se calentó a alrededor de 40°C y se agitó hasta que todos los sólidos estuvieron disueltos. Las soluciones se dispusieron en un horno y la temperatura se ajustó a 50°C; la presión se

90

redujo gradualmente a -20 pulgadas de Hg. Después de 24 horas, se sacaron los frascos y los sólidos estaban vidriosos y amorfos en los frascos. Se agregaron entre 0,26 y 1 ml de diferentes solventes a cada frasco (ver Tabla P), después de agitar entre 30 minutos a 1 hora a temperatura ambiente, algunos frascos contenían una suspensión blanca que indicaba una transformación potencial de la forma. Algunos frascos se agitaron durante la noche y se observó el mismo cambio de color (de vidrioso a blanco). En algunos frascos, los sólidos permanecieron vidriosos, en otros, los sólidos se disolvieron completamente debido a la alta solubilidad de los sólidos en los solventes. En los casos donde se observó un cambio de color, la suspensión se filtró y analizó por XRD, sin secar en el horno. De acuerdo con los resultados de la XRD, los sólidos fueron todos de Forma A (ver Tabla P).

TABLA P

Resultados de la selección de forma con diferentes solventes (a partir de material amorfo)

Solvente	XRD
Etanol	A
IPA	A
Etil-acetato	A
Acetona	A
THF	A
TBME	A
Acetonitrilo	A
Tolueno	A
Isopropil-acetato	A
Metanol	Disuelto

agua	Disuelto
DMF	Disuelto
Etilenglicol	Disuelto
t-butanol	A
Dioxano	A
Butil-acetato	A
Dietoxi-metano	A
3-pentanona	A
1,2-dimetoxietano	A
Monoclorobenceno	Disuelto
1-metoxiciclohexano	Disuelto
Metilsulfóxido	A

Selección de forma mediante formación de sal vía cristalización reactiva

La sal se produjo a partir de la base libre y la solución de HCl en solventes puros y mixtos.

Formación de sal en solventes puros

Se prepararon soluciones de HCl en etanol, etil-acetato, T-BME, IPA y metanol. Ver Tabla Q para la concentración de HCl en cada solvente. La base libre amorfa se preparó mediante evaporación del solvente a partir de una solución de etanol-base libre. La evaporación se llevó a cabo mediante la introducción de la solución en un horno a temperatura ambiente, con vacío total, durante 3 días. Las Figuras 6 y 7 exhiben la XRD y los barridos de DSC, respectivamente, de la base libre amorfa. Se emplearon 100 mg de la base libre y un mol equivalente de la solución de HCl. En todos los experimentos, se utilizaron 0,25 ml del solvente; todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente. Los resultados se exhiben en la Tabla Q. Todos los

95

experimentos, a excepción de aquél en metanol, generaron sólidos de la Forma A. La cristalización en metanol no generó sólidos; la evaporación de la solución proporcionó un material oleoso.

TABLA Q

Selección de forma mediante formación de sal a partir de solventes puros

Solvente	Concentración de HCl (%)	Peso de la solución de HCl	Volumen del solvente a la base libre	Forma (XRD)
	(p/p de solvente)	(mg)	mg	
Etanol	7,5	111	0,25	A
Etil-acetato	7,3	115	0,25	A
t-BME	11%	76	0,25	A
IPA	15	56	0,25	A
Metanol	29	29	0,25	-

Generación de sal en solventes mixtos

En estos experimentos, la sal se generó a partir de una base libre disuelta en diferentes solventes (ver Tabla R) y la solución de HCl en metanol o IPA. La concentración de HCl en metanol e IPA fue de 15 y 29%, respectivamente. Los resultados se exhiben en la Tabla R. No se generaron formas nuevas en los experimentos. La Tabla S exhibe la temperatura de partida de los eventos térmicos de Forma A y la sal amorfa.

TABLA R

Selección de forma mediante formación de sal a partir de solventes mixtos

Solvente	Solvente en el cual se prepara la solución HCl	XRD
Acetonitrilo	Metanol	A
DMF	Metanol	A
Isopropil-acetato	Metanol	A
Tolueno	Metanol	A
THF	Metanol	A
Acetona	Metanol	A
Monoclorobenceno	Metanol	A
Dioxano	Metanol	A
Butil-acetato	Metanol	A
Ciclohexano	IPA	Degradación de la solución
1,2-dimetoxietano	IPA	A
Dieta-metano	IPA	A
Metil-sulfóxido	Metanol	A
Etilenglicol	Metanol	No sólido

TABLA S

Eventos térmicos de Forma A y clorhidrato de 4-ciano-
N-{ (2R) -2- [4- (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il) -piperazin-1-
il] -propil }-N-piridin-2-il-benzamida amorfo

Forma	Transición vítrea	T° de cristalización	Punto de fusión
A	-	-	237°C
amorfo	111°C	188	229

Búsqueda polimorfa mediante operación térmica

Dado que la sal amorfa experimenta transición vítrea, cristalización y eventos de fusión, se investigó la existencia de una posible nueva forma después de la cristalización y antes de la fusión. Conforme a lo anterior, una muestra se calentó a 188°C y luego se enfrió y analizó mediante XRD. El análisis exhibió que la sal amorfa se había convertido en la forma A antes de la fusión.

Datos analíticos de la adquisición

Los datos de la calorimetría diferencial por barrido se recopilaron por medio del uso de un DSC (de la firma TA instrument, modelo Q1000) con los siguientes parámetros: 50 mL/min de purga de gas (N₂); rango de barrido: 37-300°C, tasa

de barrido: 10°C/min. Los datos de rayo-X se adquirieron mediante un difractómetro de rayo-X en polvos (de la firma Bruker-axs, modelo D8 avanzado) que tenía los siguientes parámetros: voltaje 40 kV, corriente 40,0 mA, rango de barrido (2 θ) 5 a 30°, tiempo de barrido total: 20 minutos, con filtro de Ni, detector Vantec-1, grieta de divergencia: 1 mm.

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional US No. 60/657.575, presentada el 1° de marzo de 2005, cuyo contenido total se incorpora aquí como referencia.

Los técnicos en el arte distinguirán varias modificaciones a la invención, además de aquéllas que aquí se describen. Se pretende que dichas modificaciones también estén incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia citada en la presente solicitud se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del clorhidrato 4-ciano-N-
{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-
propil}-N-piridin-2-il-benzamida, CARACTERIZADA porque tiene un
patrón de difracción de rayos X en polvos que comprende *peaks*
característicos, expresados en términos de 2θ , a alrededor de
 $16,8^\circ$ y alrededor de $21,8^\circ$ en donde dicha forma cristalina es
sustancialmente libre de solventes hidrocarburo.

2. La forma cristalina de acuerdo con la
reivindicación 1, CARACTERIZADA porque tiene un patrón de
difracción de rayos X en polvos que comprende *peaks*
característicos, expresados en términos de 2θ , a alrededor de
 $14,3^\circ$, alrededor de $16,8^\circ$, alrededor de $21,8^\circ$, y alrededor de
 $22,3^\circ$.

3. La forma cristalina de acuerdo con la
reivindicación 1, CARACTERIZADA porque tiene un patrón de

difracción de rayos X en polvos que comprende *peaks* característicos, expresados en términos de 2θ , a alrededor de $14,3^\circ$, alrededor de $16,14^\circ$, alrededor de $16,8^\circ$, alrededor de $19,0^\circ$, alrededor de $21,8^\circ$, y alrededor de $22,3^\circ$.

4. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos que comprende al menos 3 *peaks* característicos, expresados en términos de 2θ , seleccionado a partir de alrededor de $5,3^\circ$, alrededor de $10,6^\circ$, alrededor de $11,6^\circ$, alrededor de $12,3^\circ$, alrededor de $14,3^\circ$, alrededor de $15,0^\circ$, alrededor de $16,14^\circ$, alrededor de $16,8^\circ$, alrededor de $19,0^\circ$, alrededor de $21,8^\circ$, alrededor de $22,3^\circ$, y alrededor de $23,4^\circ$.

5. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos como se muestra sustancialmente en la Figura 1.

6. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque tiene un diagrama de

98

calorimetría diferencial de barrido que muestra una endotérmica máxima a alrededor de 225 hasta alrededor de 245 °C.

7. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque tiene un diagrama de calorimetría diferencial de barrido que muestra una endotérmica máxima a alrededor de 230 hasta alrededor de 240 °C.

8. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque tiene un diagrama de calorimetría diferencial de barrido que muestra una endotérmica máxima a alrededor de 234 °C.

9. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque tiene un diagrama de calorimetría diferencial de barrido como se muestra sustancialmente en la Figura 2.

10. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque tiene un diagrama de análisis termogravimétrico que muestra alrededor de 2,5 hasta alrededor de 7,5 % de pérdida de peso, desde alrededor de 130 hasta alrededor de 250 °C.

11. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque tiene un diagrama de análisis termogravimétrico que muestra alrededor de 3,5 hasta alrededor de 6,5 % de pérdida de peso, desde alrededor de 130 hasta alrededor de 250 °C.

12. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque tiene un diagrama de análisis termogravimétrico que muestra alrededor de 4,0 hasta alrededor de 6,0 % de pérdida de peso desde alrededor de 140 hasta alrededor de 240 °C.

13. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque tiene un diagrama de análisis termogravimétrico como se muestra sustancialmente en la Figura 2.

14. Una composición, CARACTERIZADA porque comprende la forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1.

99

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADA porque al menos alrededor de 50%, en peso, del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en dicha composición está presente como dicha forma cristalina.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADA porque al menos alrededor de 70%, en peso, del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en dicha composición está presente como dicha forma cristalina.

17. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADA porque al menos alrededor de 80% en peso del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en dicha composición está presente como dicha forma cristalina.

18. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADA porque al menos alrededor de 90%, en peso,

del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en dicha composición está presente como dicha forma cristalina.

19. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADA porque al menos alrededor de 95% en peso del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en dicha composición está presente como dicha forma cristalina.

20. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADA porque al menos alrededor de 97%, en peso, del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en dicha composición está presente como dicha forma cristalina.

21. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADA porque al menos alrededor de 98%, en peso, del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-

P. 100

benzamida en dicha composición está presente como dicha forma cristalina.

22. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADA porque al menos alrededor de 99%, en peso, del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en dicha composición está presente como dicha forma cristalina.

23. Una composición CARACTERIZADA porque comprende la forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, y un portador farmacéuticamente aceptable.

24. Un procedimiento para preparar una forma cristalina de clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, CARACTERIZADO porque dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos que comprende peaks característicos, expresados en términos de 2θ , a alrededor de $16,8^\circ$ y alrededor de $21,8^\circ$; dicho procedimiento comprende precipitar la forma cristalina a partir de la solución de clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en un solvente para cristalización.

25. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, CARACTERIZADO porque dicho solvente comprende un alcohol.

26. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, CARACTERIZADO porque dicho solvente comprende etanol.

27. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, CARACTERIZADO porque dicho solvente consiste esencialmente de etanol.

28. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, CARACTERIZADO porque dicho precipitado es llevado a cabo por enfriamiento o evaporación de dicha solución.

29. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, CARACTERIZADO porque dicho solvente comprende etanol y dicha solución es enfriada a una temperatura

de alrededor de 50 hasta alrededor de 80 °C hasta una temperatura de alrededor de 20 hasta alrededor de -20 °C.

30. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, CARACTERIZADO porque dicho precipitado es llevado a cabo por difusión de vapor.

31. Un forma cristalina, CARACTERIZADA porque se prepara de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 24.

32. Una forma cristalina, CARACTERIZADA porque corresponde al clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida que tiene dimensión de célula unitaria $a = 8,45 \text{ \AA}$; $b = 9,30 \text{ \AA}$; $c = 33,30 \text{ \AA}$; y α, β, γ es 90° en donde dicha forma cristalina está sustancialmente libre de solventes hidrocarburos.

33. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 32, CARACTERIZADA porque tiene un grupo de espacio ortorrómbico $2(1)2(1)2(1)$.

34. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 33, CARACTERIZADA porque tiene coordenadas atómicas de acuerdo con la Tabla H.

35. Una composición, CARACTERIZADA porque comprende la forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 32.

36. La composición de acuerdo con la reivindicación 35, CARACTERIZADA porque al menos alrededor de 50%, en peso, del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en dicha composición está presente en dicha forma cristalina.

37. La composición de acuerdo con la reivindicación 35, CARACTERIZADA porque al menos alrededor de 70%, en peso, del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en dicha composición está presente en dicha forma cristalina.

38. La composición de acuerdo con la reivindicación 35, CARACTERIZADA porque al menos alrededor de 80% en peso del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en dicha composición está presente en dicha forma cristalina.

39. La composición de acuerdo con la reivindicación 35, CARACTERIZADA porque al menos alrededor de 90%, en peso, del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en dicha composición está presente en dicha forma cristalina.

40. La composición de acuerdo con la reivindicación 35, CARACTERIZADA porque al menos alrededor de 95%, en peso, del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en dicha composición está presente en dicha forma cristalina.

41. La composición de acuerdo con la reivindicación 35, CARACTERIZADA porque al menos alrededor de 97%, en peso,

del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-
benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-
benzamida en dicha composición está presente en dicha forma
cristalina.

42. La composición de acuerdo con la reivindicación
35, CARACTERIZADA porque al menos alrededor de 98%, en peso,
del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-
benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-
benzamida en dicha composición está presente en dicha forma
cristalina.

43. La composición de acuerdo con la reivindicación
35, CARACTERIZADA porque al menos alrededor de 99%, en peso,
del total del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-
benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-
benzamida en dicha composición está presente en dicha forma
cristalina.

44. Una composición, CARACTERIZADA porque comprende
la forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 32 y un
portador farmacéuticamente aceptable.

45. Un procedimiento para preparar una forma cristalina de clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, CARACTERIZADO porque dicha forma tiene una dimensión de célula unitaria $a = 8,45 \text{ \AA}$; $b = 9,30 \text{ \AA}$; $c = 33,30 \text{ \AA}$; y $\alpha, \beta, \gamma = 90^\circ$; en donde dicho procedimiento comprende precipitar dicha forma cristalina a partir de una solución de clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en un solvente para cristalización por incorporación de anti-solvente.

46. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 45, CARACTERIZADO porque dicho precipitado es llevado a cabo por difusión de vapor.

47. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 45, CARACTERIZADO porque dicho solvente para cristalización comprende etanol.

48. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 45, CARACTERIZADO porque anti-solvente comprende hexanos.

49. Un forma cristalina, CARACTERIZADA porque se prepara de acuerdo con el método de la reivindicación 45.

50. Un método para antagonizar un receptor 5-HT_{1A}, CARACTERIZADO porque comprende poner en contacto la forma cristalina de acuerdo con la reivindicaciones 1 a 22 o cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, con dicho receptor.

51. Un método para tratar un desorden SNC, CARACTERIZADO porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de acuerdo con la reivindicaciones 1 a 22 o cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, a un paciente que necesita dicho tratamiento.

52. Un método de acuerdo con la reivindicación 51, CARACTERIZADO porque dicho desorden del SNC es esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, ansiedad, síndrome de Tourette, migraña, autismo, un desorden de déficit atencional, un desorden de hiperactividad, un desorden del sueño, fobia social, la pena, un desorden termoregulatorio, un desorden endocrino, incontinencia urinaria, vasoespasmos, apoplejía, un

104

desórden de alimentación, disfunción sexual, o la abstinencia del alcohol, la droga o la nicotina.

53. Un método de tratamiento de la disfunción cognitiva, CARACTERIZADO porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 32, a un paciente que necesita el tratamiento.

54. El método de acuerdo con la reivindicación 53, CARACTERIZADO porque dicha disfunción cognitiva está asociada con debilitación cognoscitiva suave (MCI), enfermedad de Alzheimer, demencias de cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia post apoplejía, un procedimiento quirúrgico, daño cerebral traumático, o apoplejía.

55. Uso de la forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, CARACTERIZADO porque sirve para antagonizar un receptor 5-HT_{1A}.

56. Uso de la forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, CARACTERIZADO porque sirve para el tratamiento de un desorden del SNC.

57. El uso de acuerdo con la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque dicho desorden del SNC es esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, ansiedad, síndrome de Tourette, migraña, autismo, un desorden de déficit atencional, un desorden de hiperactividad, un desorden del sueño, fobia social, angustia, un desorden termoregulatorio, un desorden endocrino, incontinencia urinaria, vasoespasmos, apoplejía, un desorden de alimentación, disfunción sexual, o la abstinencia del alcohol, drogas y nicotina.

58. Uso de la forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o cualquiera de cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, CARACTERIZADO porque sirve para el tratamiento de una disfunción cognitiva.

59. El uso de acuerdo con la reivindicación 58, CARACTERIZADO porque dicha disfunción cognitiva está asociada con debilidad cognoscitiva suave (MCI), enfermedad de

105

Alzheimer, demencia de cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia post apoplejía, un procedimiento quirúrgico, daño cerebral traumático, o apoplejía.

60. Uso de la forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, CARACTERIZADO porque sirve para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de un desorden del SNC.

61. El uso de acuerdo con la reivindicación 60, CARACTERIZADO porque dicho desorden del SNC es esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, ansiedad, Síndrome Tourette, migraña, autismo, un desorden de déficit atencional, un desorden de hiperactividad, un desorden del sueño, fobia social, angustia, un desorden termoregulatorio, un desorden endocrino, incontinencia urinaria, vasoespasmos, apoplejía, un desorden de alimentación, disfunción sexual, o abstinencia del alcohol, las drogas y la nicotina.

62. Uso de la forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, CARACTERIZADO porque sirve para la

preparación de un medicamento útil para el tratamiento de la
disfunción cognitiva.

63. El uso de acuerdo con la reivindicación 62, CARACTERIZADO porque dicha disfunción cognitiva está asociada con la debilidad cognoscitiva suave (MCI), enfermedad de Alzheimer, demencia de cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia post apoplejía, un procedimiento quirúrgico, daño cerebral traumático, o apoplejía.

64. Un método para antagonizar un receptor 5-HT_{1A}, CARACTERIZADO porque comprende poner en contacto una forma cristalina de clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos que comprende *peaks*, expresados en términos de 2 θ , a alrededor de 16,8° y alrededor de 21,8°, con dicho receptor.

65. Un método para tratar un desorden del SNC, CARACTERIZADO porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, en

donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos que comprende *peaks* característicos, expresados en términos de 2θ , a alrededor de $16,8^\circ$ y alrededor de $21,8^\circ$, a un paciente que necesita dicho tratamiento.

66. El método de acuerdo con la reivindicación 65, CARACTERIZADO porque dicho desorden del SNC es esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, ansiedad, síndrome Tourette, migraña, autismo, un desorden de déficit atencional, un desorden de hiperactividad, un desorden del sueño, fobia social, angustia, un desorden termoregulatorio, un desorden endocrino, incontinencia urinaria, vasoespasmos, apoplejía, un desorden de alimentación, disfunción sexual, o abstinencia del alcohol, las drogas y la nicotina.

67. Un método de tratamiento de la disfunción cognitiva, CARACTERIZADO porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente afectiva de clorhidrato 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida, en donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos que comprende *peaks* característicos, expresados en términos de 2θ , a alrededor de $16,8^\circ$ y alrededor de $21,8^\circ$, a un paciente que necesita dicho tratamiento.

68. El método de acuerdo con la reivindicación 67, CARACTERIZADO porquen dicha disfunción cognitiva está asociada con una debilidad cognoscitiva suave (MCI), enfermedad de Alzheimer, demencia de cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia post apoplejía, un procedimiento quirúrgico, daño cerebral traumático, o apoplejía.

69. Uso de una forma cristalina de clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, CARACTERIZADO porque dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos que comprende *peaks* característicos, expresados en términos de 2θ , a alrededor de $16,8^\circ$ y alrededor de $21,8^\circ$, para antagonizar un receptor 5-HT_{1A}.

70. Uso de una forma cristalina de clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, CARACTERIZADO porque dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos que comprende *peaks* característicos, expresados en términos de 2θ , a alrededor de $16,8^\circ$ y alrededor de $21,8^\circ$, para el tratamiento de un desorden del SNC.

109

71. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, CARACTERIZADO porque dicho desorden del SNC es esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, ansiedad, síndrome Tourette, migraña, autismo, un desorden de déficit atencional, un desorden de hiperactividad, un desorden del sueño, fobia social, angustia, un desorden termoregulatorio, un desorden endocrino, incontinencia urinaria, vasoespasmos, apoplejía, un desorden de alimentación, disfunción sexual, o abstinencia del alcohol, las drogas y la nicotina.

72. Uso de una forma cristalina de clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, CARACTERIZADO porque dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos que comprende *peaks* característicos, expresados en términos de 2θ , a alrededor de $16,8^\circ$ y alrededor de $21,8^\circ$, para el tratamiento de una disfunción cognitiva.

73. El uso de acuerdo con la reivindicación 72, CARACTERIZADO porque dicha disfunción cognitiva está asociada con la debilidad cognoscitiva suave (MCI), enfermedad de Alzheimer, demencia de cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia post apoplejía, un procedimiento quirúrgico, daño cerebral traumático, o apoplejía.

74. Uso de una forma cristalina de clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, CARACTERIZADO porque dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos que comprende *peaks* característicos, expresados en términos de 2θ , a alrededor de $16,8^\circ$ y alrededor de $21,8^\circ$, porque sirve para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de los desórdenes del SNC.

75. El uso de acuerdo con la reivindicación 74, CARACTERIZADO porque dicho desorden del SNC es esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, ansiedad, síndrome Tourette, migraña, autismo, un desorden de déficit atencional, un desorden de hiperactividad, un desorden del sueño, fobia social, angustia, un desorden termoregulatorio, un desorden endocrino, incontinencia urinaria, vasoespasmos, apoplejía, un desorden de alimentación, disfunción sexual, o abstinencia del alcohol, las drogas y la nicotina.

76. Uso de una forma cristalina de clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, CARACTERIZADO porque dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos que comprende *peaks* característicos,

108

expresados en términos de 2θ , a alrededor de $16,8^\circ$ y alrededor de $21,8^\circ$, porque sirve para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de la disfunción cognitiva.

77. El uso de acuerdo con la reivindicación 76, CARACTERIZADO porque dicha disfunción cognitiva está asociada con la debilidad cognoscitiva suave (MCI), enfermedad de Alzheimer, demencia de cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia post apoplejía, un procedimiento quirúrgico, daño cerebral traumático, o apoplejía.

78. Una forma amorfa de clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, CARACTERIZADA porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos sustancialmente desprovisto de *peaks* característicos, expresados en términos de 2θ .

79. La forma amorfa de acuerdo con la reivindicación 78, CARACTERIZADA porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

80. La forma amorfa de acuerdo con la reivindicación 78 o la reivindicación 79, CARACTERIZADA porque tiene un diagrama de calorimetría de barrido diferencial que muestra una endotérmica máxima a alrededor de 185 a alrededor de 190 °C.

81. La forma amorfa de acuerdo con la reivindicación 78 o la reivindicación 79, CARACTERIZADA porque tiene un diagrama de calorimetría de barrido diferencial que muestra una endotérmica máxima a alrededor de 230 a alrededor de 240 °C.

82. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, CARACTERIZADA porque está sustancialmente libre de la forma amorfa de clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida.

109
FORMAS CRISTALINAS Y AMORFAS DEL CLORHIDRATO 4-CIANO-N-{(2R)-2-[4-(2,3-DIHI-DRO-BENZO[1,4]DIOXIN-5-IL)-PIPERAZIN-1-IL]-PROPI-
L}-N-PIRIDIN-2-IL-BENZAMIDA

RESUMEN

La presente invención se refiere a formas cristalinas y amorfas del receptor antagonista 5-HT_{1A} del clorhidrato 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, así como también a las composiciones de los mismos y los métodos para usar dichas composiciones.

1/7

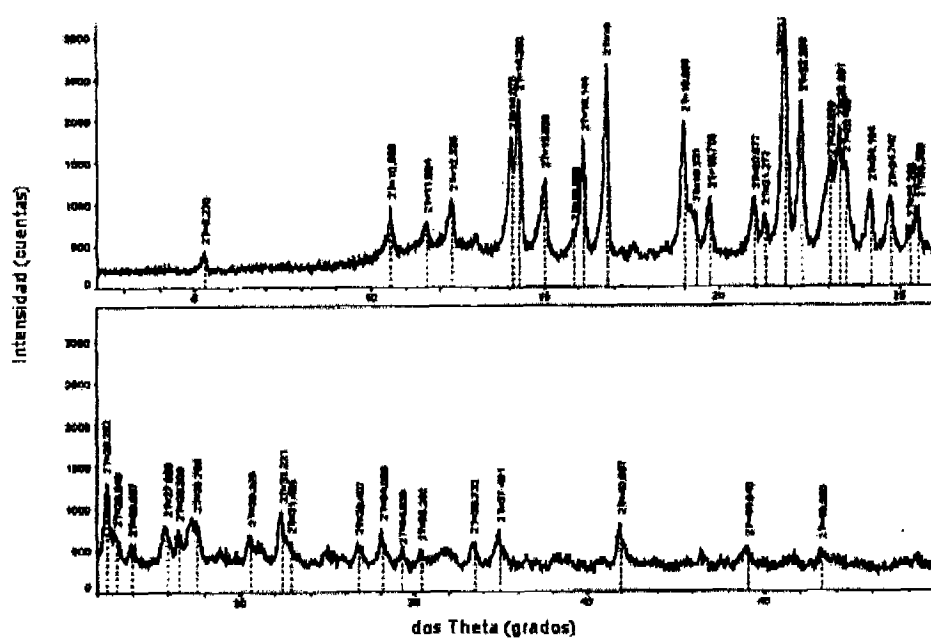


FIGURA 1

217

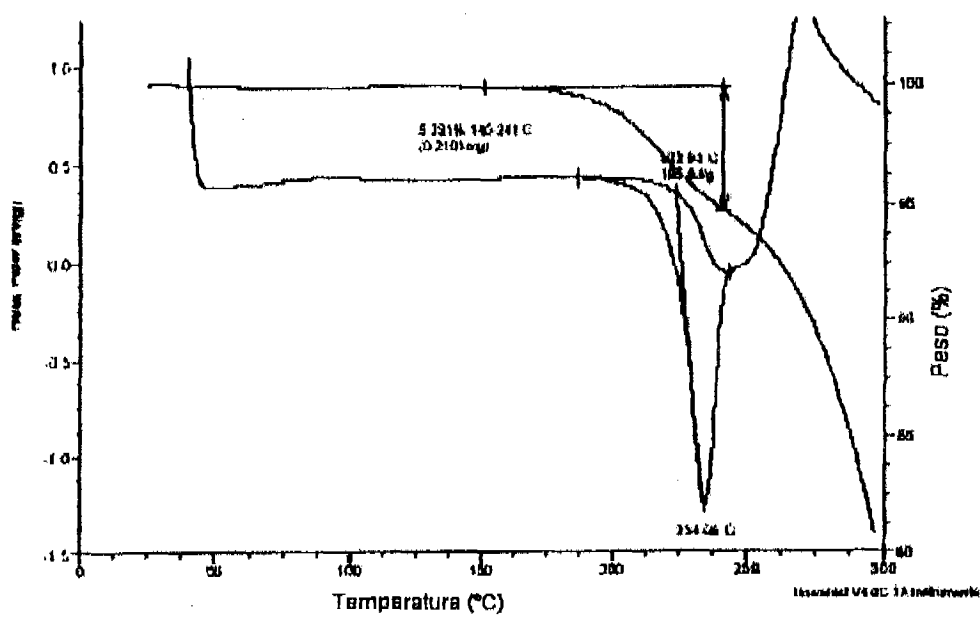


FIGURA 2

317

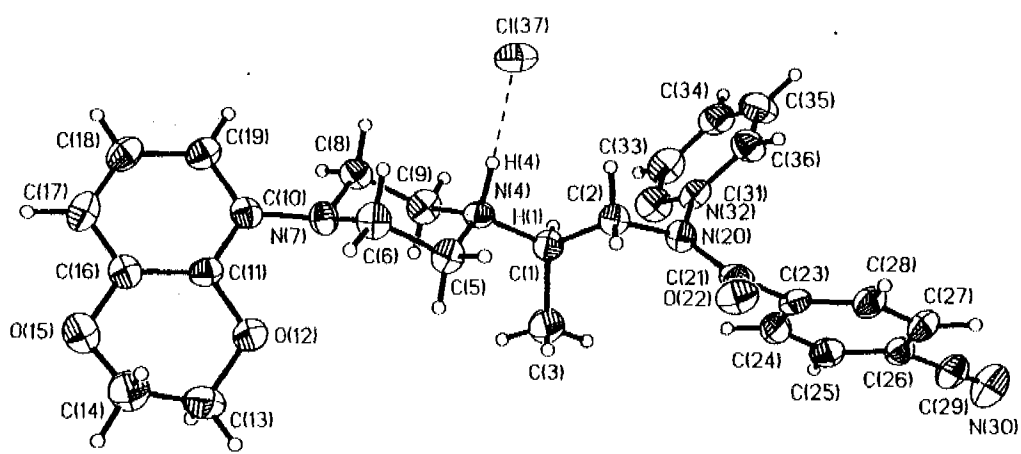


FIGURA 3

4/7

Patrón característico de difracción de rayos-X en polvos (XRPD) de la forma amorfa de clorhidrato de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida

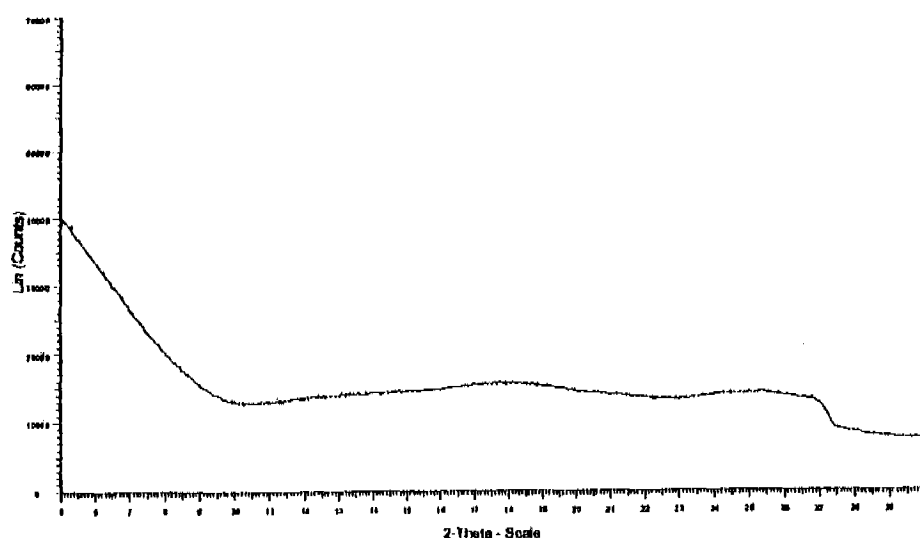


FIGURA 4

5/7

Trazas de DSC de la forma amorfa de clorhidrato de 4-clano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida

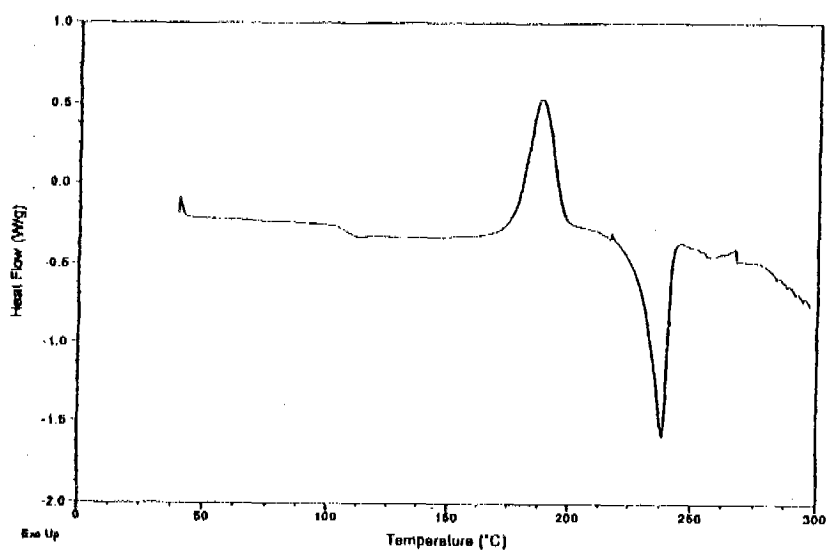


FIGURA 5

6/7

Patrón característico de difracción de rayos-X en polvos (XRPD) de la forma amorfa de la base libre de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida

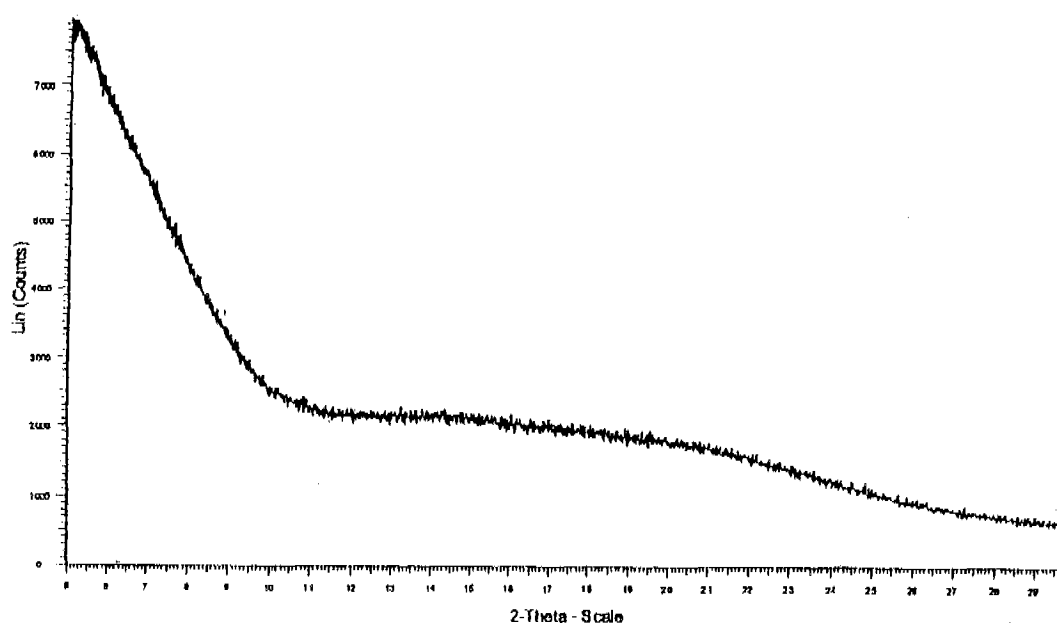


FIGURA 6

7/7

Trazas de DSC de la forma amorfa de la base libre de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida

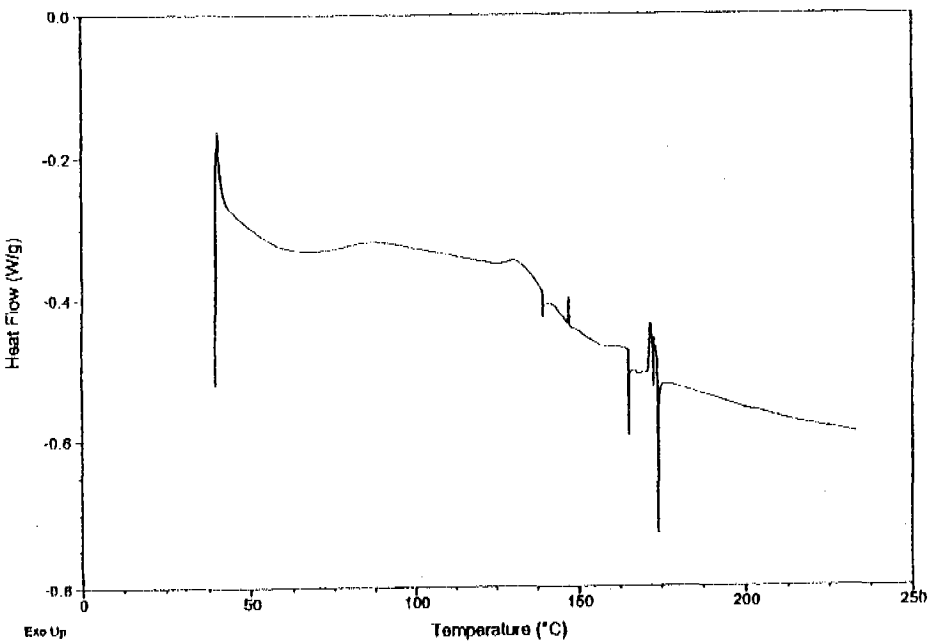


FIGURA 7

PATENT COOPERATION TREATY

117

MRS

PC 153

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

COZEN O'CONNOR
Attn: Straher, Michael P.
1900 Market Street
Philadelphia, Pennsylvania 19103
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
COZEN IP DEPT.

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 03/08/2006	
Applicant's or agent's file reference AM 101918 WYTHO138-500 DUE DATE	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. MAX DATE PCT/US2006/006802 DOCKETED BY AB	International filing date (day/month/year) 27/02/2006
Applicant WYETH	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  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	Authorized officer Jens Ambrosch
--	---

118
PCT/ISA
754

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM 101918	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/006802	International filing date (day/month/year) 27/02/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/03/2005
Applicant WYETH		

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

This international search report consists of a total of 6 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

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

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

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

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1
☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

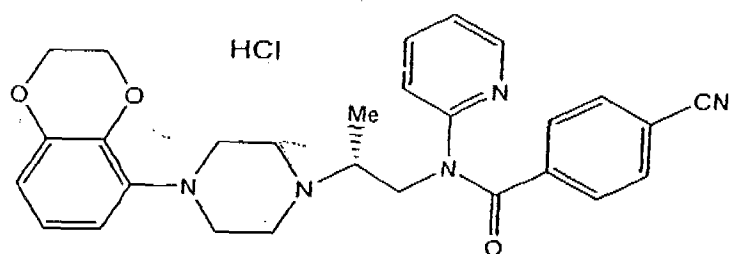
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2006/006802

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention is directed to crystal and amorphous forms of the 5-HT_{1A} receptor antagonist 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride, as well as compositions thereof and methods of using the same.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/006802

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D405/12 A61K31/495 A61P25/16 A61P25/22 A61P25/20 A61P25/06 A61P25/18 A61P25/32 A61P25/34 A61P25/36 A61P13/00 A61P15/00		
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) 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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/44142 A (WYETH) 6 June 2002 (2002-06-06) pages 11-12; example 1	1-82
X	US 2004/230056 A1 (FEIGELSON GREGG BRIAN ET AL) 18 November 2004 (2004-11-18) example 7	78-81
P, X	US 2005/209245 A1 (CHAN ANITA W ET AL) 22 September 2005 (2005-09-22) cited in the application example 4	78-81
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
21 July 2006		03/08/2006
Name and mailing address of the ISA/ 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		Authorized officer Bourghida, E.M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/006802

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	CHILDERS, WAYNE E., JR. ET AL: "Synthesis and Biological Evaluation of Benzodioxanylpiperazine Derivatives as Potent Serotonin 5-HT1A Antagonists: The Discovery of Lecoizotan" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 48(10), 3467-3470 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2005, XP002391411 figure 2; example 11c; table 1 -----	1-82

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/006802

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. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 50-54, 64-68 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.
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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/006802

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0244142	A	06-06-2002	AT 269078 T 15-07-2004
		AU 3765402 A	11-06-2002
		BR 0115609 A	11-11-2003
		CA 2428039 A1	06-06-2002
		CN 1477961 A	25-02-2004
		DE 60103927 D1	22-07-2004
		DE 60103927 T2	23-06-2005
		DK 1339406 T3	27-09-2004
		EP 1339406 A2	03-09-2003
		ES 2222401 T3	01-02-2005
		HK 1057864 A1	10-12-2004
		JP 2004520289 T	08-07-2004
		MX PA03004677 A	05-09-2003
		NO 20032390 A	22-07-2003
		NZ 526150 A	26-11-2004
		PL 363219 A1	15-11-2004
		PT 1339406 T	29-10-2004
		TR 200401546 T4	21-09-2004
		TW 224102 B	21-11-2004
US 2004230056	A1	18-11-2004	US 2003187265 A1 02-10-2003
US 2005209245	A1	22-09-2005	WO 2005092883 A1 06-10-2005

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/006802

International filing date (day/month/year)
27.02.2006

Priority date (day/month/year)
01.03.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D405/12 A61K31/495 A61P25/16 A61P25/22 A61P25/20 A61P25/06 A61P25/18 A61P25/32 A61P25/34
A61P25/36 A61P13/00 A61P15/00

Applicant
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

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

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Bourghida, E.M.

Telephone No. +31 70 340-9517



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/006802

Box No. I Basis of the opinion

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

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

127
PCT/US2006/006802

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/006802

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

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. 50-54,64-68 (with respect to industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 50-54,64-68 relate to the following subject matter which does not require an international search (*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 whole application or for 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 Searching 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 Searching 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).
- ☐ 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 Searching 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 Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/006802

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-82
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-82
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-49,55-63,69-82
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Re Item III

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

- 1.0 Claims 50-54,64-68 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).
- 1.1 For the assessment of the present claims 50-54,64-68 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item V

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

- 2.0 Reference is made to the following documents:

D1: WO 02/44142 A (WYETH) 6 June 2002 (2002-06-06)
D2: US 2004/230056 A1 (FEIGELSON GREGG BRIAN ET AL) 18 November
2004 (2004-11-18)

Novelty:

- 3.0 Document D1 discloses the compound (R)-4-cyano-N-[2-[4-[2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide, its preparation as a crystal, and its uses for 5-HT_{1A} receptor related diseases (see D1: example 1, pages 11-12). Since it is not ascertainable whether the crystalline product of D1 is the same as the forms of the present application, it will be assumed to be so in absence of evidence to contrary.

Document D1 discloses the compound (R)-4-cyano-N-[2-[4-[2,3, dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide as white solid and its preparation (see D1: example 1). Document D2 also discloses the compound (R)-4-cyano-N-[2-[4-[2,3, dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide as white solid and its preparation (see D2: example 7).

Since it is not ascertainable whether the solid product of D1 or D2 is the same as the amorphous product of the present application, it will be assumed to be so in absence of evidence to contrary.

Thus, the subject-matter of claims 1-82 is not novel in the sense of Article 33(2) PCT.

Inventive Step:

- 4.0 Should the crystalline product of D1 be shown to be different to the crystalline forms of the present application, and the solid product of D1 or D2 be shown to be different to the amorphous form of the present application, the following will apply with regard to inventive step.
- 4.1 D1 is regarded as the closest prior art for the assessment of the inventive step of the subject-matter of claims 1-77, 82, and discloses the compound (R)-4-cyano-N-[2-[4-[2,3, dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide, its preparation as a crystal, and its uses for 5-HT_{1A} receptor related diseases (see D1: example 1, pages 11-12).
- 4.2 The present application differs from D1 in that the crystalline form of claim 1 is prepared by using ethanol or an alcohol as crystallizing solvent, and the crystalline form of claim 32 is prepared with ethanol as crystallizing solvent, and hexane as antisolvent, whereas the crystal compound of D1 is prepared with the solvent system dichloromethane/hexane.
- 4.3 The problem to be solved can be regarded as the provision of further crystalline forms of the compound (R)-4-cyano-N-[2-[4-[2,3, dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide to be used for Central Nervous System disorders.

- 4.4 The solution proposed by the subject-matter of claims 1-77, 82 is not regarded as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT because the subject-matter of claims 1-77, 82 consists in the preparation and characterisation of further crystalline forms of the already known compound (R)-4-cyano-N-[2-[4-[2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl]-benzamide. Such further crystalline forms can only be regarded as inventive if they present unexpected effects or properties in relation to their activity as drugs for Central Nervous System disorders. However, no such effects or properties are indicated in the application. Hence, an inventive step cannot be acknowledged for the subject-matter of claims 1-77,82.
- 4.5 Since the subject-matter of claims 78-81 is not new, there are no elements which would allow an assessment of an inventive step for the subject-matter of said claims.

Industrial Applicability:

- 5.0 Claims 1-49,55-63,69-82 relate to a subject-matter which is considered to have an industrial applicability, and therefore the subject-matter of said claims meets the criteria of Article 33(4) PCT.

Re Item VII

Certain defects in the international application

- 6.0 The statement " herein incorporated by reference " page 1-2 in the description, implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby rendering in lack of clarity (Article 6 PCT).
- 6.1 Claims 5,9,13,34,79 refer to figures. Thus, they are not allowable under Rule 6.2(a) PCT.
- 6.2 The relative terms "about", "substantially" and "essentially" used in claims 1-8,10-12,27,29,76,78,80-81 have no well-recognised meaning and leave the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which they refer, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear, Article 6 PCT.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/006802

- 6.3 The crystalline form disclosed in claim 1 is described with only two characteristic peaks. Thus, the said crystalline form of claim 1 is not characterized in a manner sufficiently complete to be clearly and unambiguously identified. Thus, claim 1 is unclear under Article 6 PCT.
- 6.4 Claim 78 discloses the amorphous form of the compound (R)-4-cyano-N-[2-[4-[2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide, but there is no indication on how to prepare the said amorphous form of the said compound. Thus claim 78 is insufficiently disclosed (Article 5 PCT).
- 6.5 The expression "antagonizing a 5-HT_{1A} receptor" used in claims 50,55,64,69 is a functional definition, and does not provide the skilled person with the necessary teaching for assessing what subject-matter is actually comprised in this definition, i.e. a definition of this kind does not let this skilled person immediately be aware of which diseases can be treated by applying a medicament having this specific activity. In consequence, the subject-matter of said claims does not fulfil the requirements of Article 6 PCT (see also T241/95).
- 6.6 The expression "devoid of characteristic peaks, in terms of 2θ" used in claim 78 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear, Article 6 PCT.
- 6.7 Claim 81 is dependent of claim 78, and therefore should refer to an amorphous form. Thus claim 81 is unclear (Article 6 PCT).
- 6.8 Claims 31,49 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claims attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result.

ATENT COOPERATION TREAT

PCT/US2006/006802

169 mps 133
J.B.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 24 May 2006 (24.05.2006) (181698)	RECEIVED COZEN IP DEPT JUN 07 2006 DATE NIA MAX DATE DOCKETED BY A-T
Applicant's or agent's file reference AM101918 wyeth0138-500	
International application No. PCT/US2006/006802	IMPORTANT NOTIFICATION International filing date (day/month/year) 27 February 2006 (27.02.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 01 March 2005 (01.03.2005)
Applicant WYETH et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
01 March 2005 (01.03.2005)	60/657,575	US	24 April 2006 (24.04.2006)

To: RRB/Wyeth
Date: 6/12/06
Copy sent to:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Beate Giffo-Schmitt Facsimile No. +41 22 338 87 20 Telephone No. +41 22 338 92 41
---	--

134

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		470	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:		C07D 405/12, A61K 31/495, A61P 13/00, A61P 15/00, A61P 25/06, A61P 25/16, A61P 25/18, A61P 25/20, A61P 25/22, A61P 25/32, A61P 25/34, A61P 25/36	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s)		WYETH	
(30) Prioridad	(31) No. 60/657,575	32) Fecha 01/03/05	(33) País US	(72) Inventor(es) BROWNE, Eric N., C. BERNATCHEZ, Michel y Otros	
				(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 01/10/07			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 08/09/06	
Fecha de presentación de la solicitud: 27/02/06				N° publicación: WO/2006/093853	
No. de solicitud PCT/US2006/006802					
(54) Titulo: FORMAS CRISTALINAS Y AMORFAS DEL CLORHIDRATO 4-CIANO-N-((2R)-2-[4-(2,3-DIHIIDRO-BENZO[1,4]DIOXIN-5-IL)-PIPERAZIN-1-IL]-PROPIl)-N-PIRIDIN-2-IL-BENZAMIDA					

Reivindicación(es):

1. Una forma cristalina del clorhidrato 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, CARACTERIZADA porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvos que comprende peaks característicos, expresados en términos de 2θ, a alrededor de 16,8° y alrededor de 21,8° en donde dicha forma cristalina es sustancialmente libre de solventes hidrocarburo.



No. 07-089705- -00000-0000

Fecha: 2007-08-31 16:02:19 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 41 PRESENTACION Folios: 172

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 ☐

P. Claudia M. Nena C.
Firma Responsable

Fecha _____

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

174
136

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

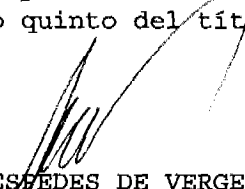
REFERENCIA	Radicación No.	7 89705
	Solicitud internacional	PCT/US2006/006802
	Fecha inicio fase nacional	01/10/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13783

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 CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpall