

Настоящее изобретение относится к новым кристаллическим формам {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона, к способам их получения и выделения, к новым промежуточным соединениям и фармацевтическим композициям, содержащим кристаллические формы согласно изобретению. Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способы лечения расстройств, связанных с избытком тахикининов, которые включают в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества кристаллического соединения в соответствии с настоящим изобретением.

Предпосылки создания изобретения

Соединение {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон впервые было описано в заявке US № 60/376121 (опубликованная заявка РСТ WO 03/091226). Поскольку соединение является ингибитором подтипа NK-1 рецептора тахикинина, то оно пригодно для лечения расстройств, связанных с избытком тахикининов. Например, соединение полезно

- при депрессии, включая большое депрессивное расстройство;
- при тревоге, включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и социофобию или социальное тревожное расстройство; шизофрении и других психотических расстройствах, включая биполярное расстройство;
- при нейродегенеративных расстройствах, как например слабоумие, включая старческое слабоумие типа болезни Альцгеймера или болезнь Альцгеймера;
- при расстройствах функции мочевого пузыря, как например гиперрефлексия детрузора мочевого пузыря и недержание, включая неотложное недержание мочи;
- при рвоте, включая вызванную химиотерапией тошноту и острую или задержанную рвоту;
- при боли или ноцицепции;
- при расстройствах, связанных с кровяным давлением, как например гипертензия;
- при расстройствах кровотока, вызванных расширением кровеносных сосудов и вазоспастическими заболеваниями, как например ангина, мигрень и болезнь Рейно;
- при приливах крови;
- при острых и хронических обструктивных заболеваниях дыхательных путей, как например синдром дыхательной недостаточности взрослых, бронхопневмония, бронхоспазм, хронический бронхит, кашель водителей (driverscough) и астма;
- при воспалительных заболеваниях, как например воспалительная болезнь кишечника;
- при расстройствах желудочно-кишечного тракта или заболеваниях, связанных с нейронным контролем внутренних органов, как например язвенный колит, болезнь Крона, функциональные кишечные расстройства и синдром раздраженной кишки (включая запор-преобладающий, диарея-преобладающий и смешанный синдром раздраженной кишки);
- при кожных заболеваниях, как например контактный дерматит, атопический дерматит, крапивница и другой экзематозидный дерматит.

Желательно и выгодно найти высококристаллическую форму соединения, которая может быть воспроизводимо и эффективно получена в коммерческом масштабе. Во время разработки улучшенного способа синтеза {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона авторами изобретения неожиданно открыты новые безводные полиморфы соединения, описания которых приведены дальше как форма IV и форма V.

Краткое описание сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к кристаллической форме {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона, форма IV.

В другом осуществлении настоящее изобретение относится ко второй кристаллической форме {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона, форма V.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента форму IV или форму V в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами. В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей форму IV в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами.

В дальнейшем осуществлении настоящее изобретение относится

к способу получения соединений, представленных формой IV или формой V. Кроме того, настоящее изобретение включает промежуточные соединения, полезные для получения соединений, представленных формой IV или формой V;

к способам лечения состояний, связанных с избытком тахикининов, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества формы IV или формы V.

Таким образом, настоящее изобретение предусматривает применение формы IV для лечения расстройства, связанного с избытком тахикининов. В другом осуществлении настоящее изобретение преду-

смачивает применение формы V для лечения расстройства, связанного с избытком тахикининов.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает форму IV или форму V для применения в терапии. Кроме того, настоящее изобретение предусматривает применение формы IV или формы V при изготовлении медикамента для лечения расстройства, связанного с избытком тахикининов.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения сильного депрессивного расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества формы IV;

способ лечения генерализованного тревожного расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества формы IV;

способ лечения панического расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества формы IV;

способ лечения обсессивно-компульсивного расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества формы IV;

способ лечения социофобии или социального тревожного расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества формы IV;

способ лечения синдрома раздраженной кишки, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества формы IV;

способ лечения большого депрессивного расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества формы V;

способ лечения генерализованного тревожного расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества формы V;

способ лечения панического расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества формы V;

способ лечения обсессивно-компульсивного расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества формы V;

способ лечения социофобии или социального тревожного расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества формы V;

способ лечения синдрома раздраженной кишки, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества формы V.

Детальное описание изобретения

Для характеристики кристаллических форм органических соединений доступен целый ряд методов. Например, эти методы включают дифференциальную сканирующую калориметрию, термогравиметрический анализ, сорбцию/десорбцию влаги, спектроскопию ядерного магнитного резонанса с ^{13}C кросс-поляризацией/вращением образца под магическим углом (CP/MAS) (ЯМР в твердом состоянии или ЯМРТС) и порошковую рентгеновскую дифракцию. Из этих методов следует, что порошковая рентгеновская дифракция и спектроскопия ЯМР в твердом состоянии очень полезны для идентификации и различения кристаллических форм, основываясь на их дальнем и ближнем порядке соответственно.

Анализ каждого из этих параметров указывает, что кристаллическая форма {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1H-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанола, изначально полученная способом, описанным в заявке US № 60/376121 (WO 03/091226), форма I, отличается от двух новых кристаллических форм (форма IV и форма V), описанных в данном изобретении. Изменения в характеристиках формы I в сравнении с формой IV или формой V более подробно рассмотрены ниже.

Порошковая рентгеновская дифракция

Образцы порошковой рентгеновской дифракции были получены на порошковом рентгеновском дифрактометре Siemens D5000, оборудованном источником CuK_α ($\lambda=1,54056$) и детектором Kevex в твердом состоянии Si (Li), работающем при 50 кВ и 40 мА. Каждый образец сканировали между 3 и 40° в 2θ , с размером шага $0,02$ в 2θ и минимальной скоростью сканирования $9,0$ с/шаг, с отклонением 1 мм и полученными щелями и щелью детектора $0,1$ мм.

Из уровня техники кристаллографии хорошо известно, что для любой предоставленной кристаллической формы относительная интенсивность и ширина пика (пиков) дифракции могут изменяться вследствие целого ряда факторов, включая эффекты предпочтительной ориентации и/или размер частиц.

Предпочтительные эффекты ориентации могут быть минимизированы с помощью методов, хорошо известных из уровня техники, включая легкое измельчение образца. Если присутствуют эффекты предпочтительной ориентации и/или размера частиц, интенсивности пиков могут изменяться, однако положения характерных пиков полиморфа не изменяются. См., например, The United States Pharmacopeia № 24, National Formulary, 2000, № 19, сс. 1843-1844. Кроме того, также из уровня техники кристаллографии хорошо известно, что для любой предоставленной кристаллической формы положения угловых пиков могут незначительно изменяться. Например, положения пиков могут сдвигаться вследствие смещения образца или изменения в температуре, при которой образец был проанализирован. В том случае, если ошибки вследствие смещения образца минимизированы и анализ проводится при комнатной температу-

ре, возможность изменения положений пиков $\pm 0,1^\circ$ в 2θ (угловая точность обычного лабораторного дифрактометра) не мешает идентификации кристаллических форм согласно настоящему изобретению.

Положения угловых пиков в 2θ и соответствующие данные относительных интенсивностей (I/I_0) для всех пиков с интенсивностями, которые равны или больше 5% наибольшего пика для {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона, приведены в табл.1-3.

Соответственно, используя приведенную методику с излучением CuK_α , образцы порошковой рентгеновской дифракции получали из формы I, кристаллической формы, полученной способом, рассмотренным в заявке US № 60/376121 (WO 03/091226), пример 132. Кристаллическая форма характеризуется положениями угловых пиков в 2θ и соответствующими данными относительных интенсивностей в табл. 1, в которой перечислены 2θ значения ($\pm 0,1^\circ$ в 2θ) и относительные интенсивности, которые равны или больше 5% наибольшего пика для формы I {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона.

Таблица 1 (форма I)

Угол ($^\circ 2\theta$)	I/I_0 (%)	Угол ($^\circ 2\theta$)	I/I_0 (%)
4,5	84,2	21,7	39,3
11,7	10,1	22,0	12,0
11,8	7,1	22,7	13,4
12,9	52,5	23,2	9,1
13,1	40,3	23,5	15,6
13,6	38,4	23,9	15,3
15,1	6,4	24,1	6,2
15,3	9,5	24,4	6,0
15,8	7,2	24,6	7,8
16,0	8,9	25,0	7,0
17,0	11,1	25,8	10,8
17,5	21,2	26,1	7,7
18,2	6,3	27,4	17,3
19,8	6,8	29,8	10,0
20,3	9,8		
20,8	100,0	30,9	8,8
21,2	12,4	36,1	6,1
21,4	6,0	36,8	7,4

Настоящее изобретение относится к кристаллической форме IV, которая характеризуется положениями угловых пиков в 2θ и соответствующими данными относительных интенсивностей в табл. 2, в которой перечислены 2θ значения ($\pm 0,1^\circ$ в 2θ) и относительные интенсивности, которые равны или больше 5% наибольшего пика для формы IV {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона.

Таблица 2 (форма IV)

Угол ($^{\circ}$ 2 θ)	I/I ₀ (%)	Угол ($^{\circ}$ 2 θ)	I/I ₀ (%)
6,8	6,1	22,5	27,8
7,7	13,6	22,8	17,0
8,3	32,1	23,4	33,9
11,2	28,3	24,0	24,0
12,1	100,0	24,3	18,7
12,7	30,3	24,9	56,1
13,5	26,0	25,6	8,3
14,3	41,5	25,9	40,8
14,9	31,4	26,4	10,7
16,2	33,9	26,9	15,8
16,6	53,4	27,3	5,0
16,9	53,3	28,1	5,5
17,4	7,9	28,5	7,7
18,2	10,1	29,0	13,2
18,5	63,1	29,3	14,7
18,9	26,5	29,9	5,4
19,3	35,2	30,2	10,3
19,8	5,2	31,3	14,5
20,3	31,2	31,5	13,9
20,7	60,0	32,6	7,5
21,1	19,7	33,3	6,6
21,4	15,9	35,4	6,0
21,7	39,5	36,1	5,5
21,9	92,6	36,4	5,8
22,1	38,1	36,8	10,0

Во втором варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме V, которая характеризуется положениями угловых пиков в 2 θ и соответствующими данными относительных интенсивностей в табл. 3, в которой перечислены 2 θ значения $\pm 0,1^{\circ}$ в 2 θ и относительные интенсивности, которые равны или больше чем 5% наибольшего пика для формы V {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1H-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона.

Таблица 3 (форма V)

Угол ($^{\circ}$ 2 θ)	I/I ₀ (%)	Угол ($^{\circ}$ 2 θ)	I/I ₀ (%)
7,9	10,7	21,7	29,8
11,2	11,2	22,2	14,6
12,5	100,0	22,5	5,2
13,1	12,1	23,5	36,4
14,0	10,8	24,2	39,4
15,8	32,5	25,3	13,3
16,3	10,0	25,6	54,8
16,5	33,2	27,4	28,2
17,4	19,5	27,7	12,1
17,6	7,3	28,6	18,1
18,7	7,9	30,0	7,2
18,9	13,1	31,8	7,0
19,1	61,8	32,3	6,8
19,7	33,6	32,6	5,0
20,9	61,1	38,7	9,6
21,5	67,5		

Таким образом, правильно полученный кристаллический образец формы IV {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанола может быть охарактеризован с помощью образца рентгеновской дифракции в 2 θ значениях ($\pm 0,1^{\circ}$ в 2 θ), используя излучение CuK $_{\alpha}$, который имеет пики, как описано в табл. 2. В частности, кристаллическая форма IV может быть охарактеризована с помощью образца рентгеновской дифракции в 2 θ значениях $\pm 0,1^{\circ}$ в 2 θ), используя излучение: CuK $_{\alpha}$:

содержащего как минимум один пик, который находится в $14,3 \pm 0,1^{\circ}$ в 2 θ ;

альтернативно, содержащего как минимум один пик, который находится в $12,1 \pm 0,1^{\circ}$ в 2 θ ;

более особенно, содержащего как минимум два пика, где один пик находится в $12,1 \pm 0,1^{\circ}$, и второй пик выбран из группы, состоящей из $7,7 \pm 0,1^{\circ}$, $8,3 \pm 0,1^{\circ}$, $12,7 \pm 0,1^{\circ}$, $13,5 \pm 0,1^{\circ}$, $14,3 \pm 0,1^{\circ}$, $14,9 \pm 0,1^{\circ}$, $16,6 \pm 0,1^{\circ}$, $16,9 \pm 0,1^{\circ}$, $18,5 \pm 0,1^{\circ}$, $21,9 \pm 0,1^{\circ}$ и $24,9 \pm 0,1^{\circ}$ в 2 θ ;

более особенно, содержащего как минимум два пика, где один пик находится в $12,1 \pm 0,1^{\circ}$, и второй пик выбран из группы, состоящей из $8,3 \pm 0,1^{\circ}$, $14,3 \pm 0,1^{\circ}$, $14,9 \pm 0,1^{\circ}$, $16,6 \pm 0,1^{\circ}$, $16,9 \pm 0,1^{\circ}$, $18,5 \pm 0,1^{\circ}$, $19,3 \pm 0,1^{\circ}$, $21,9 \pm 0,1^{\circ}$ и $24,9 \pm 0,1^{\circ}$ в 2 θ ;

более особенно, содержащего как минимум два пика, где один пик находится в $12,1 \pm 0,1^{\circ}$, и второй пик выбран из группы, состоящей из $8,3 \pm 0,1^{\circ}$, $14,3 \pm 0,1^{\circ}$, $16,6 \pm 0,1^{\circ}$, $16,9 \pm 0,1^{\circ}$ и $18,5 \pm 0,1^{\circ}$ в 2 θ ;

более особенно, содержащего как минимум следующие пики: $12,1 \pm 0,1^{\circ}$, $14,3 \pm 0,1^{\circ}$, $16,6 \pm 0,1^{\circ}$ и $18,5 \pm 0,1^{\circ}$ в 2 θ ;

более особенно, содержащего как минимум следующие пики: $8,3 \pm 0,1^{\circ}$, $12,1 \pm 0,1^{\circ}$, $16,6 \pm 0,1^{\circ}$, $16,9 \pm 0,1^{\circ}$ и $18,5 \pm 0,1^{\circ}$ в 2 θ ;

более особенно, содержащего, как минимум, следующие пики: $8,3 \pm 0,1^{\circ}$, $12,1 \pm 0,1^{\circ}$, $12,7 \pm 0,1^{\circ}$, $13,5 \pm 0,1^{\circ}$, $14,3 \pm 0,1^{\circ}$, $14,9 \pm 0,1^{\circ}$, $16,9 \pm 0,1^{\circ}$, $18,5 \pm 0,1^{\circ}$ и $24,9 \pm 0,1^{\circ}$ в 2 θ ;

более особенно, содержащего как минимум следующие пики: $7,7 \pm 0,1^{\circ}$, $8,3 \pm 0,1^{\circ}$, $12,1 \pm 0,1^{\circ}$, $12,7 \pm 0,1^{\circ}$, $13,5 \pm 0,1^{\circ}$, $14,3 \pm 0,1^{\circ}$, $14,9 \pm 0,1^{\circ}$, $16,6 \pm 0,1^{\circ}$, $16,9 \pm 0,1^{\circ}$, $18,5 \pm 0,1^{\circ}$, $21,9 \pm 0,1^{\circ}$ и $24,9 \pm 0,1^{\circ}$ в 2 θ .

Во втором осуществлении настоящего изобретения правильно полученный кристаллический образец формы V {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанола может быть охарактеризован с помощью образца рентгеновской дифракции в 2 θ значениях ($\pm 0,1^{\circ}$ в 2 θ), используя излучение CuK $_{\alpha}$, который имеет пики, как описано в табл. 3, и, в частности,

содержащего как минимум один пик, который находится в $12,5 \pm 0,1^{\circ}$ в 2 θ ;

более особенно, содержащего как минимум два пика, где один пик находится в $12,5 \pm 0,1^{\circ}$, и второй пик выбран из группы, состоящей из $7,9 \pm 0,1^{\circ}$, $11,2 \pm 0,1^{\circ}$, $13,1 \pm 0,1^{\circ}$, $14,0 \pm 0,1^{\circ}$, $15,8 \pm 0,1^{\circ}$, $19,1 \pm 0,1^{\circ}$, $19,7 \pm 0,1^{\circ}$, $20,9 \pm 0,1^{\circ}$, $21,5 \pm 0,1^{\circ}$ и $25,6 \pm 0,1^{\circ}$ в 2 θ ;

более особенно, содержащего как минимум два пика, где один пик находится в $12,5 \pm 0,1^{\circ}$, и второй пик выбран из группы, состоящей из $15,8 \pm 0,1^{\circ}$, $16,5 \pm 0,1^{\circ}$, $19,1 \pm 0,1^{\circ}$, $19,7 \pm 0,1^{\circ}$, $21,5 \pm 0,1^{\circ}$, $25,3 \pm 0,1^{\circ}$, $27,7 \pm 0,1^{\circ}$ и $28,6 \pm 0,1^{\circ}$ в 2 θ ;

более особенно, содержащего как минимум следующие пики: $12,5 \pm 0,1^\circ$, $25,3 \pm 0,1^\circ$ и $27,7 \pm 0,1^\circ$ в 2θ ;

более особенно, содержащего как минимум следующие пики: $12,5 \pm 0,1^\circ$, $25,3 \pm 0,1^\circ$, $27,7 \pm 0,1^\circ$ и $28,6 \pm 0,1^\circ$ в 2θ ;

более особенно, содержащего как минимум следующие пики: $12,5 \pm 0,1^\circ$, $15,8 \pm 0,1^\circ$, $16,5 \pm 0,1^\circ$, $19,1 \pm 0,1^\circ$ и $19,7 \pm 0,1^\circ$ в 2θ ;

более особенно, содержащего как минимум следующие пики: $7,9 \pm 0,1^\circ$, $12,5 \pm 0,1^\circ$, $13,1 \pm 0,1^\circ$, $14,0 \pm 0,1^\circ$, $15,8 \pm 0,1^\circ$, $19,1 \pm 0,1^\circ$, $19,7 \pm 0,1^\circ$ и $25,6 \pm 0,1^\circ$ в 2θ ;

более особенно, содержащего как минимум следующие пики: $7,9 \pm 0,1^\circ$, $12,5 \pm 0,1^\circ$, $13,1 \pm 0,1^\circ$, $14,0 \pm 0,1^\circ$, $15,8 \pm 0,1^\circ$, $16,5 \pm 0,1^\circ$, $19,1 \pm 0,1^\circ$, $19,7 \pm 0,1^\circ$ и $25,6 \pm 0,1^\circ$ в 2θ ;

наиболее особенно, содержащего как минимум следующие пики: $7,9 \pm 0,1^\circ$, $11,24 \pm 0,1^\circ$, $12,5 \pm 0,1^\circ$, $13,1 \pm 0,1^\circ$, $14,0 \pm 0,1^\circ$, $15,8 \pm 0,1^\circ$, $19,1 \pm 0,1^\circ$, $19,7 \pm 0,1^\circ$, $20,9 \pm 0,1^\circ$, $21,5 \pm 0,1^\circ$ и $25,6 \pm 0,1^\circ$ в 2θ .

¹³C Ядерный магнитный резонанс в твердом состоянии

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) с ¹³C кроссполяризацией/вращением образца под магическим углом (CP/MAS) (ЯМР в твердом состоянии или ЯМРТС) были получены с использованием ЯМР спектрометра Varian Unity Inova 400 МГц, работающего при углеродной частоте 100,573 МГц и оборудованный всем необходимым для измерения в твердом состоянии и зондом Chemagnetics 4,0 мм ТЗ. Использовали кроссполяризацию с линейно-возрастающей амплитудой (RAMP-CP) при 62 кГц и двухимпульсную фазовую модуляцию (TPPM), разделяющую при 70 кГц. Параметры съемки были такими, как указано ниже: длительность частоты радиоимпульса протона при 90° 4,0 мкс, время контакта 2,0 мс, период повторения импульсов 10 с, MAS частота 10 кГц, ширина спектра 50 кГц и время снятия 50 мс. Химические сдвиги ссылались на метильную группу гексаметилбензола ($\delta=17,3$ м.д.) заменой образца. Анализ проводили при комнатной температуре. Все значения даны в миллионных долях (м.д.) и имеют изменение положения пика $\pm 0,2$ м.д.

Спектр для формы I {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона содержит изотропные пики при следующих химических сдвигах: $52,8 \pm 0,2$, $121,0 \pm 0,2$, $122,8 \pm 0,2$, $125,4 \pm 0,2$, $128,7 \pm 0,2$, $130,9 \pm 0,2$, $134,5 \pm 0,2$, $136,4 \pm 0,2$, $138,0 \pm 0,2$, $139,6 \pm 0,2$, $145,3 \pm 0,2$, $150,1 \pm 0,2$, $151,0 \pm 0,2$ и $194,1 \pm 0,2$ м.д.

Таким образом, настоящее изобретение относится к форме IV {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона, которая содержит изотропные пики при следующих химических сдвигах:

$52,3 \pm 0,2$ и $195,4 \pm 0,2$ м.д.;

более предпочтительно $52,3 \pm 0,2$, $123,5 \pm 0,2$, $127,2 \pm 0,2$, $131,4 \pm 0,2$, $133,5 \pm 0,2$, $136,9 \pm 0,2$, $146,7 \pm 0,2$, $149,3 \pm 0,2$, $151,4 \pm 0,2$ и $195,4 \pm 0,2$ м.д.;

наиболее предпочтительно $52,3 \pm 0,2$, $123,5 \pm 0,2$, $127,2 \pm 0,2$, $129,6 \pm 0,2$, $131,4 \pm 0,2$, $133,5 \pm 0,2$, $135,4 \pm 0,2$, $136,9 \pm 0,2$, $146,7 \pm 0,2$, $149,3 \pm 0,2$, $151,4 \pm 0,2$ и $195,4 \pm 0,2$ м.д.

В другом осуществлении настоящее изобретение относится к форме V {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона, которая содержит изотропные пики при следующих химических сдвигах:

$54,3 \pm 0,2$ и $196,6 \pm 0,2$ м.д.;

более предпочтительно $54,3 \pm 0,2$, $123,7 \pm 0,2$, $127,4 \pm 0,2$, $132,0 \pm 0,2$, $134,3 \pm 0,2$, $137,1 \pm 0,2$, $145,8 \pm 0,2$, $151,0 \pm 0,2$ и $196,6 \pm 0,2$ м.д.;

наиболее предпочтительно $54,3 \pm 0,2$, $123,7 \pm 0,2$, $127,4 \pm 0,2$, $130,1 \pm 0,2$, $132,0 \pm 0,2$, $134,3 \pm 0,2$, $137,1 \pm 0,2$, $145,8 \pm 0,2$, $149,1 \pm 0,2$, $151,0 \pm 0,2$ и $196,6 \pm 0,2$ м.д.

Следующие примеры, кроме того, иллюстрируют способы получения соединения, {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона, а также способы получения кристаллических форм IV и форм V. Имеется в виду, что примеры не ограничивают объем этих способов.

Для получения соединения {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона реакцию проводят путем смешивания нового промежуточного соединения (2-хлорфенил)-[2-(2-гидрокси-2-пиридин-4-ил-винил)пиридин-3-ил]метанона или его соли, предпочтительно его фосфатной соли, с 1-азидометил-3,5-бис-трифторметилбензолом и подходящим основанием в присутствии растворителя. Основания, которые могут быть использованы в реакции, включают в себя гидроксид калия, гидрокарбонат калия, гидрокарбонат натрия, моногидрат фосфата калия, карбонат натрия, додекагидрат фосфата натрия или эпоксид натрия, с карбонатом калия в качестве предпочтительного основания. Пригодные растворители для реакции включают ДМСО, изопропанол, этанол, THF и толуол. Предпочтительно реакцию проводят в ДМСО или изопропанол. Температура реакции не является важной, но предпочтительно может изменяться приблизительно от 40 до приблизительно 80°C.

Продукт реакции может быть выделен и очищен с помощью способов, хорошо известных из уровня техники, как например осаждение, фильтрование, экстракция, выпаривание, растирание в порошок, хроматография или перекристаллизация.

Для получения кристаллических форм согласно настоящему изобретению может быть полезным использование антирастворителя. Используемый в контексте настоящего способа термин "антирастворитель" относится к растворителю, в котором {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон существенно менее растворим по отношению к выбранному растворителю. Предпочтительно, когда используется анти-растворитель, то он является смешиваемым с выбранным растворителем.

Таким образом, {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]-пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)-метанон (форма IV и форма V) может быть получен кристаллизацией из растворителя при контролируемых условиях. Предполагают, что кристаллизация из раствора и/или с помощью фазовых превращений посредством раствора (методы суспендирования) включена в объем настоящего способа.

На практике был найден целый ряд растворителей и антирастворителей, пригодных при получении формы IV. Эти растворители включают низшие спирты, простые эфиры, сложные эфиры, нитрилы и галоидзамещенные углеводороды. Например, форма IV согласно настоящему изобретению может быть получена кристаллизацией из растворителя, выбранного из группы, состоящей из изопропанола, ацетона, ацетонитрила, пропанола, бутанола, этил ацетата, метил трет-бутилового эфира и дихлорметана. Предпочтительный растворитель, из которого может быть кристаллизована форма IV, представляет собой изопропанол. Антирастворители, как например гексаны, гептан или вода, также могут быть полезны для кристаллизации формы IV.

Форма IV может быть получена в диапазоне температур. На практике форма IV может быть получена при температурах в диапазоне от комнатной температуры до приблизительно 85°C.

Форма V согласно настоящему изобретению также может быть получена кристаллизацией из растворителя. Например, форма V может быть кристаллизована из водной смеси органического растворителя. На практике органический растворитель, полезный для кристаллизации формы V, представляет собой низший спирт, как например метанол или этанол, и антирастворитель представляет собой воду.

Кристаллизация формы V также может быть проведена при температурах в диапазоне от комнатной температуры до приблизительно 76°C; более предпочтительно от 68 до 71°C.

Специалисту в данной области техники известно, что альтернативным названием для кристаллических соединений формы IV и формы V является метанон, [2-[1-[[3,5-бис-(трифторметил)фенил]метил]-5-(4-пиридирил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]-3-пиридирил](2-хлорфенил)-.

Используемые термины и сокращения:

°C - градусы Цельсия;

N - нормальный раствор или нормальность;

моль - относится к молю или молям;

экв. - относится к эквиваленту;

г - граммы;

ч - часы;

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;

мин - минуты;

л - литры;

M - молярный раствор или молярность;

солевой раствор - относится к насыщенному водному раствору хлорида натрия;

MS - относится к масс-спектрометрии;

ЯМР - ядерный магнитный резонанс;

м.д. - миллионные доли;

RT - комнатная температура;

TСХ - тонкослойная хроматография;

ACN - ацетонитрил;

DMF - N,N-диметилформамид;

DMSO - диметилсульфоксид;

Et₂O - диэтиловый эфир;

EtOAc - этилацетат;

MeOH - метанол;

EtOH - этанол;

iPrOH - изопропанол;

TEA - триэтиламин;

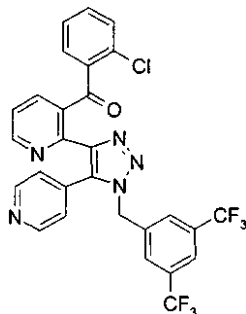
TFA - трифторуксусная кислота;

THF - тетрагидрофуран.

Примеры

Пример 1.

{2-[1-(3,5-бис-Трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)-метанон (форма IV)



1-Азидометил-3,5-бис-трифторметилбензол (3,73 г, 13,8 ммоль) и карбонат калия (5,73 г, 41,4 ммоль) добавляют к раствору (2-хлорфенил)-[2-(2-гидрокси-2-пиридин-4-илвинил)пиридин-3ил]метанон фосфата (6,0 г, 13,8 ммоль) в DMSO (16 мл). Нагревают до 40°C и перемешивают в течение приблизительно 20-24 ч. Реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды и добавляют смесь к CH₂Cl₂ (75 мл) и 1N NaOH (75 мл). Слои разделяют и водный слой экстрагируют CH₂Cl₂ (50 мл). Слои разделяют, органические слои объединяют и объединенные органические слои экстрагируют 1N NaOH (2×50 мл). Добавляют MgSO₄ и уголь, промытый кислотой (1,2 г), перемешивают в течение 20 мин и фильтруют через Celite®. Фильтрат концентрируют до общей массы приблизительно 25 г. По каплям добавляют гептан (75 мл) в течение приблизительно 45 мин. При необходимости раствор затравливают указанным в заглавии соединением. Полученную суспензию перемешивают в течение 1 ч, а затем фильтруют, получая указанное в заглавии соединение. Указанное соединение сушат, потом его добавляют к изопропанолу (36 мл). Смесь нагревают до тех пор, пока не растворится твердое вещество (приблизительно 65°C). Раствор оставляют охлаждаться до температуры окружающей среды. Полученную суспензию перемешивают в течение приблизительно 3 ч. Суспензию охлаждают на бане лед/вода и перемешивают в течение 2 ч. Фильтруют и сушат, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества.

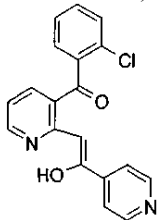
MS(IS) 588 (M+1). TCX (3% MeOH/CH₂Cl₂) R_f=0,17.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 5,46 (с, 2H); 7,19 (м, 5H); 7,36 (дд, 1H, J=4,9, 7,8 Гц); 7,45 (с, 2H); 7,59 (м, 1H); 7,83 (с, 1H); 7,93 (дд, 1H, J=1,5, 7,8 Гц); 8,56 (дд, 1H, J=1,5, 4,9 Гц); 8,70 (д, 2H, J=5,9 Гц).

Реакция также может быть проведена, используя (2-хлорфенил)-[2-(2-гидрокси-2-пиридин-4-илвинил)пиридин-3ил]метанон (30,0 г; 72,3 ммоль; 1,0 экв.) в изопропанол (225 мл). Добавляют 1-азидометил-3,5-бис-трифторметилбензол (20,43 г; 76 ммоль; 1,05 экв.) и карбонат калия (5,0 г; 36,2 ммоль; 0,5 экв.), и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 21-24 ч. Реакционную смесь охлаждают до 20°C, добавляют воду (120 мл) и перемешивают в течение приблизительно 16 ч. Фильтруют, промывают 120 мл изопропанол/вода (1:1 об./об.) и сушат при пониженном давлении при 50°C, получая указанное соединение, которое может быть перекристаллизовано, как описано выше.

Получение 1-А.

(2-Хлорфенил)-[2-(2-гидрокси-2-пиридин-4-илвинил)пиридин-3ил]метанон

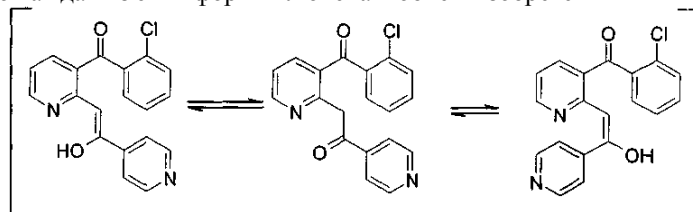


К раствору (2-хлорфенил)-(2-фторпиридин-3-ил)метанола (140 г, 0,59 моль) в дихлорметане (1,1 л) под атмосферой аргона добавляют 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинокси (ТЕМПО) (1,43 г, 9,15 ммоль) и бромид калия (10 % м/м в воде, 57,1 мл, 0,048 моль). К полученной смеси добавляют раствор гипохлорита натрия (13% м/м активного хлора в воде, 403 мл, 0,85 моль) и гидрокарбонат натрия (20,3 г, 0,24 моль) в воде (403 мл), одновременно сильно перемешивая и поддерживая температуру ниже 20°C. Перемешивание реакционной смеси продолжают в течение 30 мин или до завершения реакции. Слои разделяют и органический слой концентрируют приблизительно до 200 мл общего объема. Добавляют диметилсульфоксид и концентрируют, пока в растворе не останется дихлорметан. Добавляют 4-ацетилпиридин (107 г, 0,88 моль) и порошкообразный гидроксид лития (28,2 г, 1,17 моль) и перемешивают при 60°C в течение 2,5 ч или до завершения реакции. Охлаждают до температуры окружающей

среды и добавляют дихлорметан (1,4 л) и водный раствор 10% хлорида натрия (1,3 л), одновременно поддерживая температуру между 20 и 24°C. Слои разделяют и водный слой экстрагируют дихлорметаном (1,4 л). Слои разделяют и органические слои объединяют. Объединенные органические слои промывают водным раствором 10% хлорида натрия (3×2,6 л). Органический слой концентрируют приблизительно до 500 мл общего объема, затем добавляют метанол (1,0 л). Концентрируют под вакуумом, пока масса полученного остатка будет приблизительно 500 г, затем добавляют еще метанол (207 мл). Раствор нагревают до 60°C. Когда температура достигает 45°C, добавляют ортофосфорную кислоту (85% м/м в воде, 67,4 г, 0,58 моль). Полученную суспензию перемешивают при 22°C в течение 16 ч. Полученное твердое вещество собирают фильтрованием и промывают метанолом (3×65 мл) и водой (3×65 мл). Полученное твердое вещество добавляют к раствору карбоната калия (49,3 г, 0,356 моль) в воде (714 мл) и перемешивают в течение 4 ч. Полученное твердое вещество собирают фильтрованием, промывают водой (50 мл) и сушат под вакуумом при 50°C, получая рассматриваемое соединение в виде оранжевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ: м.д. 4,89 (с, 2H); 6,93 (д, J=7,33 Гц, 1H); 7,09 (с, 1H); 7,11-7,17 (м, 2H); 7,24 (дд, J=7,58, 5,31 Гц, 1H); 7,40-7,67 (м, 15H); 7,71-7,77 (м, 3H); 7,85 (д, J=7,83 Гц, 1H); 7,89 (д, J=6,06 Гц, 2H); 8,15 (д, J=7,58 Гц, 1H); 8,50 (д, J=3,79 Гц, 1H); 8,62 (д, J=3,79 Гц, 3H); 8,67 (д, J=5,81 Гц, 2H); 8,73 (дд, J=4,80, 1,52 Гц, 1H); 8,83 (д, J=5,81 Гц, 1H).

Указанное в заглавии соединение существует в виде смеси таутомеров и геометрических изомеров. Следует понимать, что каждая из этих форм включена в объем изобретения



Получение 1-B.

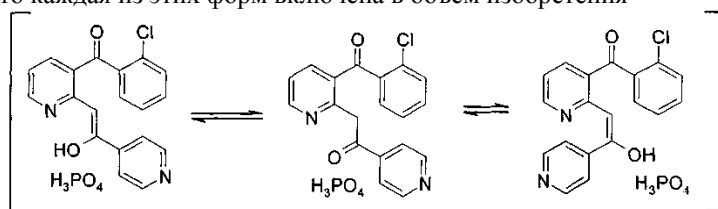
(2-Хлорфенил)-[2-(2-гидрокси-2-пиридин-4-илвинил)пиридин-3-ил]метанол фосфат

Под азотом объединяют трет-бутоксид натрия (8,99 г, 93,5 ммоль), ацетат палладия (0,36 г, 1,60 ммоль), бис-(2-дифенилфосфинофенил)эфир (1,06 г, 1,97 ммоль), сульфат магния (4,68 г, 38,9 ммоль) и толуол (160 мл). К этой смеси добавляют раствор 4-ацетилпиридина (7,60 г, 62,7 ммоль) и (2-бромпиридин-3-ил)-(2-хлорфенил)метанона (9,31 г, 31,4 ммоль) в толуоле (40 мл). Реакционную смесь нагревают до 60°C и перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды. Реакционную смесь добавляют к раствору ледяной уксусной кислоты (9,3 мл) и воды (40 мл). Перемешивают в течение приблизительно 30 мин и фильтруют через Hyflo®. Слои разделяют и водный слой экстрагируют толуолом (50 мл). К объединенным органическим слоям добавляют 1,3,5-триазин-2,4,6-третиол (1,7 г). Нагревают до 60°C и перемешивают в течение приблизительно 1 ч. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до температуры окружающей среды, добавляют Darco® (2,3 г) и перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Фильтруют через Hyflo®, и раствор концентрируют до масла. Полученное масло растворяют в н-бутаноле (38 мл) и метаноле (93 мл) и нагревают до 60°C. Раствор обрабатывают смесью 85% фосфорной кислоты (6,1 мл) в метаноле (15 мл). Смесь перемешивают при 60°C в течение приблизительно 1 ч. Смесь оставляют охлаждаться до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 13 ч. Фильтруют, промывают метанолом (26 мл) и сушат, получая указанное в заглавии соединение в виде оранжевого твердого вещества.

LRMS (ES⁺) рассчитано для C₁₉H₁₄ClN₂O₂ (M+H⁺) 337,06, найдено 337,31 m/z. ИЧ (тверд.) 2364 (уширенный), 1658, 1561, 1278, 1152, 1108, 1050.

Указанное в заглавии соединение также может быть получено альтернативным способом, который описан ниже. (2-Фенилсульфонилпиридин-3-ил)-(2-хлорфенил)метанон (15 г) и 4-ацетилпиридин (7,59 г; 1,5 экв.) добавляют к DMSO (150 мл) под инертной атмосферой N₂. Раствор нагревают до 70°C, потом одной порцией прибавляют LiOH (4 г, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при этой температуре. В течение реакции смесь из красной становится темно-коричневой. Окончание реакции можно контролировать с помощью ВЭЖХ. После окончания реакции реакционную смесь охлаждают до 15°C с помощью холодной водяной бани и добавляют CH₂Cl₂ (150 мл). Реакционную смесь гасят через 10 мин 10% NaCl (150 мл), содержащим уксусную кислоту (9,58 мл; 4 экв.). В конце добавления температура достигает приблизительно 27°C. Водный слой повторно экстрагируют CH₂Cl₂ (150 мл). Органические слои объединяют и промывают 10% NaCl (3×300 мл). Объединенные органические слои концентрируют насухо под вакуумом и остаток повторно растворяют в MeOH (4,3 объема). Реакционную смесь охлаждают до 20°C и добавляют H₃PO₄ (85% м/м в воде; 2,88 мл; 1 экв.). Суспензию перемешивают в течение 4 ч при 20°C, фильтруют, осадок промывают MeOH (2×15 мл) и сушат под вакуумом при 50°C, получая указанное в заглавии соединение в виде оранжевого твердого вещества.

Указанное в заглавии соединение существует в виде смеси таутомеров и геометрических изомеров. Следует понимать, что каждая из этих форм включена в объем изобретения



Получение 1-С.

(2-Бромпиридин-3-ил)-(2-хлорфенил)метанол.

К -70°C раствору диизопропиламина (4,9 мл, 34,8 ммоль) в THF (75 мл) добавляют н-бутиллитий (21,7 мл, 34,8 ммоль, 1,6 М в гексанах). Раствор оставляют обратно охлаждаться до -70°C , и к раствору добавляют 2-бромпиридин (5,0 г, 31,6 ммоль), поддерживая температуру ниже -65°C . Содержимое сосуда, который включает 2-бромпиридин, промывают THF (10 мл) и этот раствор добавляют к реакционной смеси. Полученный раствор перемешивают в течение 15 мин и потом одной порцией добавляют раствор 2-хлорбензальдегида (3,55 мл, 31,6 ммоль) в THF (15 мл). Полученный раствор перемешивают в течение приблизительно 5 ч при -70°C . Добавляют MeOH (3,0 мл) и исключают охлаждение. К реакционной смеси добавляют 3N HCl (30 мл) с последующим добавлением толуола (25 мл). Слои разделяют и органический слой промывают H_2O (25 мл). Органический слой концентрируют приблизительно до двух полных объемов. Добавляют толуол (50 мл) и концентрируют приблизительно до двух полных объемов. Снова добавляют толуол (65 мл) и концентрируют приблизительно до двух полных объемов. Добавляют DMSO (18 мл). К полученному раствору добавляют N,N-диизопропилэтиламин (14,5 мл, 83,1 ммоль). В отдельном реакционном сосуде растворяют комплекс триоксида серы и пиридина (11,6 г, 72,7 ммоль) в DMSO (50 мл). К реакционной смеси добавляют порцию раствора комплекса триоксида серы и пиридина/DMSO (35 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Добавляют вторую порцию раствора комплекса триоксида серы и пиридина/DMSO (9 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Добавляют третью порцию раствора комплекса триоксида серы и пиридина/DMSO (9 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Добавляют последнюю порцию раствора комплекса триоксида серы и пиридина/DMSO (приблизительно 9 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Добавляют этил ацетат (50 мл) и 1N HCl (100 мл). Слои разделяют и водный слой экстрагируют H_2O (25 мл). Слои разделяют и органический слой концентрируют до приблизительно 2 полных объемов. Добавляют изопропанол (50 мл) и полученный раствор концентрируют до приблизительно 2 полных объемов. Добавляют изопропанол (50 мл) и концентрируют до приблизительно 2 полных объемов. Добавляют изопропанол (5 мл) и потом по каплям добавляют гептан (40 мл). Полученную суспензию перемешивают в течение 15 мин. Суспензию охлаждают до 0°C и перемешивают в течение 1 ч. Суспензию фильтруют, осадок на фильтре промывают охлажденным гептаном (20 мл) и сушат, получая указанное в заглавии соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,49 (дд, $J=4,9$, 2,0 Гц, 1 H), 7,78 (дд, $J=7,3$, 2,0 Гц, 1 H), 7,59 (дд, $J=7,3$, 1,5 Гц, 1 H), 7,49-7,36 (м, 4 H);

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ : 193,8, 152,0, 139,5, 139,1, 137,7, 136,7, 133,6, 133,3, 131,8, 131,2, 127,4, 123,0.

LRMS (ES $^{+}$) рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrClNO}$ ($\text{M}+\text{H}^{+}$) 295,9, найдено 295,8 m/z.

Получение 1-D.

(2-Хлорфенил)-(2-фторпиридин-3-ил)метанол.

К -63°C раствору н-бутиллития (2,47 М в гексанах, 917 мл, 2,27 моль) добавляют диизопропиламин (286,6 г, 2,83 моль), поддерживая температуру ниже -38°C . Добавляют тетрагидрофуран (1,20 л), поддерживая температуру ниже -43°C . К полученному раствору добавляют 2-фторпиридин (200,0 г, 2,06 моль), поддерживая температуру между -66 и -57°C . Полученный раствор перемешивают в диапазоне температур от -12 до -57°C в течение 45 мин. К этому раствору добавляют раствор 2-хлорбензальдегида (318,5 г, 2,27 моль) в тетрагидрофуране (125 мл), поддерживая температуру между -70 и -39°C . Полученный раствор перемешивают при температуре от -73 и до -50°C в течение 1 ч, и потом добавляют метанол (198 г, 6,18 моль). Раствор оставляют нагреваться до -30°C и перемешивают в течение 30 мин. Полученный раствор добавляют при -13°C к смеси толуола (1,20 л) и 3 N соляной кислоты (1,85 л, 5,55 моль). Слои разделяют и водный слой экстрагируют толуолом (1,2 л). Объединенные органические слои экстрагируют водой (1,8 л), и потом этот раствор концентрируют при 60°C при сниженном давлении до приблизительноной массы 910 г. Раствор охлаждают до 25°C . Происходит кристаллизация. Полученную суспензию перемешивают в течение 1 ч. Добавляют циклогексан (2,0 л) в течение 5 мин, и потом полученную суспензию перемешивают в течение 14 ч. Полученное твердое вещество собирают фильтрованием и промывают циклогексаном (500 мл), сушат под вакуумом при 45°C в течение 4 ч, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ: м.д. 6,17 (д, J=4,80 Гц, 1H); 6,35 (д, J=4,80 Гц, 1H); 7,29-7,38 (м, 2H); 7,42 (т, J=7,71 Гц, 1H); 7,41-7,46 (м, 1H); 7,61-7,67 (м, 1H); 7,75-7,88 (м, 1H); 8,16 (д, J=4,55 Гц, 1H).

Получение 1-Е.

(2-Фенилсульфонил-пиридин-3-ил)-(2-хлорфенил)метанол.

К н-бутиллитию (2,5 N в гексанах; 28 мл), который был охлажден до -65°C, добавляют диизопропиламин, поддерживая температуру между -65 и -52°C. Происходит выпадение осадка. К суспензии диизопропиламина лития (LDA) добавляют THF (42 мл). К суспензии добавляют раствор 2-фенилсульфонил пиридина (14 г) в THF (42 мл), поддерживая температуру между -65 и -55°C. Перемешивают в течение приблизительно 15 мин. Из желтой суспензии образуется оранжевый осадок. К суспензии добавляют раствор 2-хлорбензальдегида (8,96 г) в THF (11 мл), поддерживая температуру реакционной смеси между -75 и -60°C в течение прибавления. Получают красный раствор. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при -70°C, потом реакционную смесь нагревают до -30°C с последующим осторожным добавлением 3N HCl (112 мл). Температуру разрешают достичь 0°C в конце добавления. Реакционную смесь нагревают приблизительно до 20°C и экстрагируют толуолом (2×140 мл).

Органические слои объединяют, промывают водой (100 мл) и концентрируют насухо при сниженном давлении, получая желтое застывающее масло. Осадок растворяют в CH₂Cl₂ (150 мл) и добавляют 10% раствора KBr в воде (44 мл) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксид (ТЕМПО) (728 мг). Реакционную смесь охлаждают до 10°C на ледяной бане. Добавляют раствор 4% NaOCl (728 мл) и NaHCO₃ (6,5 г) при сильном перемешивании и температуру поддерживают около 10°C в течение добавления. В конце добавления реакционную смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 1 ч. Органический слой декантируют, отделяют и концентрируют под вакуумом, получая 25 г неочищенного масла. Маслянистый остаток растворяют в DMF (100 мл) и медленно добавляют воду (160 мл), чтобы осадить указанное в заглавии соединение. Суспензию перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, затем 15 мин при 0°C. Суспензию фильтруют, осадок промывают DMF/H₂O и сушат под вакуумом при 50°C, получая указанное в заглавии соединение в виде белого или не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (600 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: м.д. 7,38 (тд, J=7,52, 1,28 Гц, 1H); 7,47 (дд, J=7,80, 1,30 Гц, 1H); 7,51 (тд, J=7,79, 1,60 Гц, 1H); 7,51 (т, J=7,89 Гц, 2H); 7,50-7,54 (м, J=7,75, 4,63 Гц, 1H); 7,60 (т, J=7,43 Гц, 1H); 7,73 (дд, J=7,75, 1,60 Гц, 1H); 7,81 (дд, J=7,79, 1,56 Гц, 1H); 8,00 (дд, J=8,44, 1,10 Гц, 2H); 8,76 (дд, J=4,63, 1,61 Гц, 1H).

Пример 2.

{2-[1-(3,5-бис-Трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1H-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)-метанол (форма IV).

(2-Фенилсульфонилпиридин-3-ил)-(2-хлорфенил)метанол (15 г) и 4-ацетилпиридин (7,59 г; 1,5 экв.) добавляют к DMSO (150 мл) в инертной атмосфере N₂. Раствор нагревают до 70°C, затем одной порцией прибавляют LiOH (4 г; 4 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч и окончание реакции контролируют с помощью ВЭЖХ. В течение реакции смесь из красной становится темно-коричневой. После окончания реакции реакционную смесь охлаждают до 15°C и добавляют CH₂Cl₂ (150 мл). Реакционную смесь гасят 10% NaCl (150 мл), содержащим уксусную кислоту (9,58 мл; 4 экв.). Слои разделяют и водный слой повторно экстрагируют CH₂Cl₂ (150 мл). Органические слои объединяют и промывают 10% NaCl (3×300 мл). Объединенные органические слои концентрируют насухо под вакуумом и остаток повторно растворяют в MeOH (4,3 объема). Реакционную смесь охлаждают до 20°C и добавляют H₃PO₄ (85% м/м в воде; 2,88 мл; 1 экв.). Суспензию перемешивают в течение 4 ч при 20°C, фильтруют, и осадок промывают MeOH (2×15 мл).

К влажному осадку, суспендированному в воде (35 мл), добавляют THF (53 мл), K₂CO₃ (5,51 г; 1,5 экв.) и смесь перемешивают в течение 10 мин при температуре окружающей среды. Смесь оставляют декантироваться и слои разделяют. Органический слой концентрируют насухо, остаток растворяют в изопропиловом спирте (53 мл) и снова концентрируют. Остаток повторно растворяют в изопропиловом спирте (53 мл), добавляют 1-азидометил-3,5-бис-трифторметилбензол (5,23 мл; 1,05 экв.) и K₂CO₃ (1,84 г) и суспензию нагревают до 82°C в течение приблизительно 21 ч. Окончание реакции контролируют с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждают до 20°C и для осаждения добавляют воду (35 мл). Фильтруют, промывают изопропанол/вода (1:1 об./об.) и сушат при 50°C при сниженном давлении, получая указанное в заглавии соединение в виде белого или не совсем белого твердого вещества.

Пример 3/

{2-[1-(3,5-бис-Трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1H-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанол (форма IV).

А. {2-[1-(3,5-бис-Трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1H-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанол (400 мг) растворяют в изопропанол (8 мл) при приблизительно 65°C. Температуру снижают до 54°C и добавляют H₂O (20 мл), чтобы вызвать кристаллизацию. Твердый продукт выделяют с помощью вакуумного фильтрования.

В. Альтернативно {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (600 мг) может быть растворен в изопропанол (4,5 мл) при нагревании. Раствор медленно охлаждают до RT, и твердый продукт может быть выделен с помощью вакуумного фильтрования и промывания гептаном.

С. В другом способе {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (400 мг) растворяют в этилацетате (2 мл) при нагревании. Температуру поддерживают при приблизительно 62°C и добавляют гептан (10 мл), чтобы вызвать кристаллизацию. Продукт выделяют с помощью вакуумного фильтрования.

Д. В другом способе {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (400 мг) растворяют в этилацетате (4 мл) при RT. Добавляют гептан (15 мл), чтобы вызвать кристаллизацию, и продукт выделяют с помощью вакуумного фильтрования.

Е. В другом способе {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (300 мг) растворяют в дихлорметане (2 мл) при RT. Температуру повышают до 40°C, в это время добавляют гептан (15 мл), чтобы вызвать кристаллизацию. Продукт выделяют с помощью вакуумного фильтрования.

Пример 4.

(2-[1-(3,5-бис-Трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (форма V).

А. {2-[1-(3,5-бис-Трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (200 мг) растворяют в горячем MeOH (1 мл) или горячем EtOH (2 мл). К раствору добавляют воду (10 мл), чтобы вызвать кристаллизацию, при температуре приблизительно от 68 до 71°C. Суспензию охлаждают до RT и твердый продукт выделяют с помощью вакуумного фильтрования.

В. Альтернативно {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (200 мг) растворяют в MeOH (7 мл) при RT. К раствору добавляют воду (10 мл), чтобы вызвать кристаллизацию.

Твердый продукт выделяют с помощью вакуумного фильтрования.

Термин "пациент", как используется в данном изобретении, относится к млекопитающему, которое страдает от одного или больше расстройств, связанных с избытком тахикининов. Морские свинки, собаки, коты, крысы, мыши, лошади, крупный рогатый скот, овцы, а также люди представляют примеры млекопитающих, которые включены в значение этого термина. Наиболее предпочтительным пациентом является человек. Кроме того, данное изобретение особенно относится к ингибированию рецепторов NK-1 млекопитающих.

Также очевидно, что специалист в данной области техники может воздействовать на расстройства с помощью лечения пациента, в данное время страдающего от расстройств, с помощью профилактического лечения эффективным количеством соединения формы IV или формы V. Таким образом, термины "лечение" и "лечить" относятся ко всем способам, где может быть замедлено, прервано, купировано, контролировано или остановлено развитие расстройств, описанных в данном изобретении, и имеется в виду, что включено профилактическое лечение таких расстройств, но не обязательно указано полное устранение всех симптомов расстройств.

Как используется в данном изобретении, термин "эффективное количество" соединения относится к количеству, которое эффективно при лечении расстройств.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены сами по себе или в форме фармацевтической композиции, т.е. объединены с фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами, соотношение и природа которых определяются растворимостью и химическими свойствами выбранного соединения, избранного пути введения и общепринятой фармацевтической практикой.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие соединение формы IV или формы V и фармацевтически приемлемый разбавитель.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены разными путями. Для эффективного лечения пациента, страдающего от расстройств, описанных в данном изобретении, соединение формы IV или формы V может быть введено в любой форме или способом, который делает соединение биодоступным, в эффективном количестве, включая пероральный и парентеральный пути. Например, соединения формы IV или формы V могут быть введены перорально, с помощью ингаляции или подкожным, внутримышечным, внутривенным, трансдермальным, интраназальным, ректальным, офтальмологическим, местным, подязычным, буккальным или другим путем. Обычно пероральное введение является предпочтительным для лечения неврологических и психиатрических расстройств, описанных в данном изобретении.

Специалист в области получения препаратов легко сможет выбрать соответствующую форму и способ введения в зависимости от специфических характеристик выбранного соединения, расстройства или состояния, которые лечат, стадии расстройства или состояния и других существенных обстоятельств (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)).

Фармацевтические композиции получают способом, хорошо известным из уровня техники в фармацевтике. Носитель или эксципиент может быть твердым, полутвердым или жидким веществом, который может служить в качестве основания или среды для активного ингредиента. Подходящие носители или эксципиенты хорошо известны из уровня техники. Фармацевтическая композиция может быть адаптирована для перорального, ингаляционного, парентерального или местного использования и может быть введена пациенту в форме таблеток, капсулы, аэрозолей, средств, применяемых при ингаляциях, суппозиториях, растворов, суспензий или подобных.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально, например, с инертным разбавителем или в форме капсул или спрессованными в таблетки. С целью перорального терапевтического введения соединения могут быть комбинированы с эксципиентами и использованы в форме пилюль, таблеток, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток, жевательных резинок и подобных. Эти препараты должны содержать как минимум 4% соединения согласно настоящему изобретению, как активный ингредиент, но его содержание может изменяться в зависимости от специфической формы и обычно может находиться от 4 до приблизительно 70% массы единицы лекарственной формы. Количество соединения в композициях является таким, что будет получено подходящее дозирование. Предпочтительные композиции и препараты в соответствии с настоящим изобретением могут быть определены специалистом в данной области техники.

Пилюли, гранулы, капсулы, таблетки и т.п. также могут содержать одно или больше следующих вспомогательных средств: могут быть добавлены связующие вещества, как например повидон, гидроксипропил целлюлоза, гидроксипропил метил целлюлоза, мальтодекстрин, микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; эксципиенты, как например фосфат дикальция, крахмал, маннитол или лактоза; агенты дезинтеграции, как например альгиновая кислота, Primogel®, кроскармеллоза натрия, кукурузный крахмал и подобные; смазывающие вещества, как например тальк, стеариновая кислота, стеарат магния или Sterotex®; глиданты, как например коллоидный диоксид кремния; и подслащивающие агенты, как например сахароза, аспартам или сахарин, или ароматизирующее вещество, как например перечная мята, метил салицилат или апельсиновый ароматизатор. Когда форма единичного дозирования представляет капсулу, она может содержать, дополнительно к веществам, упомянутых выше типов, жидкий носитель, как например полиэтилен гликоль или жирное масло. Другие формы единичного дозирования могут содержать другие различные вещества, которые изменяют физическую форму единичного дозирования, например оболочку. Таким образом, таблетки или пилюли могут иметь оболочку из сахара, шеллака или других материалов. Сироп может содержать дополнительно к данным соединениям сахарозу, в качестве подслащивающего агента и определенные консерванты, красители и красящие вещества, ароматизаторы. Вещества, используемые при получении этих различных композиций, должны быть фармацевтически чистыми и нетоксическими в используемых количествах.

Для того чтобы улучшить растворимость соединений согласно настоящему изобретению, предпочтительными препаратами для перорального введения являются препараты, в которых растворимость соединений увеличена комбинацией тонкоизмельченного соединения с подходящими эксципиентами, которые дают возможность образования ионных пар, в сочетании с источником, дающим протоны. Таким образом, предпочтительный препарат включает анионное поверхностно-активное вещество и подходящую кислоту. Предпочтительные анионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются, лаурил сульфат натрия и диоктилсульфосукцинат натрия. Предпочтительные кислоты включают лимонную кислоту (безводную или моногидрат), янтарную кислоту и подобные.

С целью парентерального терапевтического введения соединения согласно настоящему изобретению могут быть включены в растворы или суспензии. Эти препараты обычно содержат как минимум 0,001% соединения согласно изобретению, но оно может изменяться и находиться между 0,001 и приблизительно 90% их массы. Количество соединения формы IV или формы V в таких композициях является таким, что будет получено подходящее дозирование. Растворы или суспензии также могут включать один или больше следующих вспомогательных средств: стерильные разбавители, как например вода для инъекции, солевой раствор, жирные масла, полиэтилен гликоли, глицерин, пропилен гликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные средства, как например бензиловый спирт или метил парабен; антиоксиданты, как например аскорбиновая кислота или гидросульфит натрия; хелатные добавки, как например этилендиаминтетрауксусная кислота; буферные растворы, как например ацетаты, цитраты или фосфаты; и агенты для регулирования тоничности, как например хлорид натрия или глюкоза. Парентеральные препараты могут быть заключены в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы с многодозовыми дозами, сделанные из стекла или пластика. Предпочтительные композиции и препараты могут быть определены специалистом в данной области техники.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть введены местно, и в этом случае носитель может соответственно содержать раствор, мазевую или гелевую основу. Основа, например, может включать одно или больше из следующего: вазелин, ланолин, полиэтилен гликоли, пчелиный воск, минеральное масло, разбавители, как например вода и спирт, и эмульгаторы, и стабилизаторы. Местные препараты могут содержать концентрацию соединения формы IV или формы V от приблизительно

0,1 до приблизительно 10% мас./об. (масса на единицу объема).

Проиллюстрирован следующий пример препарата и имеется в виду, что он не ограничивает объем настоящего изобретения.

Препарат 1
Твердые желатиновые капсулы формы IV

Ингредиент	Количество (мг/капсула)		
Форма IV	1,00	10,00	100,00
Маннитол	295,13	286,71	202,65
Микрокристаллическая целлюлоза (внутри)	52,08	50,60	35,76
Микрокристаллическая целлюлоза (снаружи)	19,35	19,35	19,35
Лаурилсульфат натрия (внутри)	0,09	0,49	4,95
Лаурилсульфат натрия (снаружи)	0,00	0,49	4,95
Гидроксипропилцеллюлоза	12,91	12,91	12,91
Лимонная кислота	32,25	32,25	32,25
Коллоидный диоксид кремния	4,30	4,30	4,30
Кроскармеллоза натрия	8,60	8,60	8,60
Стеариновая кислота	4,30	4,30	4,30

Обычно лекарственная субстанция находится в тонкоизмельченной форме и объединена с наполнителями, буферным раствором, поверхностно-активным веществом и дезинтегрирующим агентом. Препарат является влажно-гранулированным со связующим раствором в смешивающем аппарате с большими сдвиговыми усилиями или альтернативно, в грануляторе с псевдоожиженным слоем. Лекарственную суспензию смешивают с эксипиентами внутренней фазы гранул (маннитол, микрокристаллическая целлюлоза, лимонная кислота, лаурилсульфат натрия, гидроксипропилцеллюлоза) и потом гранулируют со связующим раствором, который обычно включает гидроксипропилцеллюлозу и лаурилсульфат натрия.

Альтернативно может применяться прямое прессование или способ прессования. После подходящей сушки в сушилке с псевдоожиженным слоем или люлечной печи гранулы обычно просеивают через подходящее сито (например, 1016 мкм) и соединяют со связывающим веществом (стеариновая кислота), глидантом (коллоидный диоксид кремния), наполнителем (микрокристаллическая целлюлоза) и поверхностно-активным веществом (лаурилсульфат натрия) в смешивающем аппарате. Смесь смешивают в течение приблизительно 5 мин.

Конечная смесь может быть заполнена в 0 размера твердо-желатиновые, НРМС, крахмальные или другие подходящие капсулы или сформирована в таблетки.

В одном осуществлении настоящее изобретение обеспечивает способы лечения расстройств, выбранных из групп, состоящих из следующих расстройств:

тревоги (включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и социофобию или социальное тревожное расстройство);

депрессии (включая большое депрессивное расстройство);

психоза, шизофрении и других психотических расстройств, как например биполярное расстройство, нейродегенеративных расстройств (включая старческое слабоумие типа болезни Альцгеймера, болезнь Альцгеймера, слабоумие, связанное со СПИДом, и синдром Дауна);

эпилепсии (включая генерализованную и частичную эпилепсию);

демиелинизирующих заболеваний (включая рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз);

невропатологических расстройств (включая периферическую невропатию, диабетическую и вызванную химиотерапией невропатию и пост-герпетическую и другие невропатии);

острых и хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей (включая синдром дыхательной недостаточности взрослых, бронхопневмонию, бронхоспазм, хронический бронхит, кашель водителей (drivers cough) и астму);

воспалительных заболеваний (включая воспалительную болезнь кишечника, псориаз, фиброз, остеоартрит и ревматоидный артрит);

расстройств мышечно-скелетной системы (как например остеопороз);

аллергии (включая экзему и ринит);

расстройств, связанных с повышенной чувствительностью (как например реакция на сумах); офтальмологических заболеваний (как например конъюнктивит, весенний конъюнктивит и подобные);

кожных заболеваний (как например контактный дерматит, атопический дерматит, крапивница или другие формы экзематоидного дерматита);

расстройств, связанных с зависимостью от определенного вещества (включая алкоголизм);

соматических расстройств, связанных со стрессом, симпатической рефлекторной дистрофии (как например синдром плеча);

дистимических расстройств, неблагоприятных иммунологических реакций (как например отторжение трансплантированных тканей);

расстройств, связанных с повышением или подавлением иммунитета (как например системная красная волчанка);

расстройств желудочно-кишечного тракта;

заболеваний, связанных с нейронным контролем внутренних органов (как например язвенный колит, болезнь Крона, функциональные кишечные расстройства и синдром раздраженной кишки);

расстройств функции мочевого пузыря (как например гиперрефлексия детрузора мочевого пузыря и недержание, включая неотложное недержание мочи);

атеросклероза, фиброзных и коллагеновых болезней (как например склеродерма и эозинофильный фасциолез);

раздражающих симптомов доброкачественной гипертрофии предстательной железы;

расстройств, связанных с кровяным давлением (как например гипертензия), расстройств кровотока, вызванных расширением кровеносных сосудов и вазоспастическими заболеваниями (как например ангины, мигрень и болезнь Рейно), приливов крови, рвоты (включая вызванную химиотерапией тошноту и острую или задержанную рвоту);

боли или ноцицепции, включающие введение пациенту, который в этом нуждается, эффективного количества соединения формы IV или формы V.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает способы лечения расстройств, связанных с избытком тахикининов, которые включают введение пациенту, который в этом нуждается, эффективного количества соединения формы IV или формы V.

Настоящее изобретение рассматривает различные расстройства, описанные для лечения в данной заявке, и другие, которые можно лечить с помощью таких антагонистов, как принято во внимание специалистом в данной области техники.

Расстройства, связанные с избытком тахикининов, лечат введением эффективного количества соединения или фармацевтической композиции формы IV или формы V. Эффективное количество может быть легко определено лечащим диагностом, специалистом в данной области техники с использованием традиционных способов и с помощью результатов наблюдения, полученных при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества дозы соединения формы IV или формы V лечащим диагностом рассматривается целый ряд факторов, включая, но не ограничиваясь ими, виды молока-питающего - его размер, возраст и общее состояние здоровья; вовлеченное специфическое расстройство; степень вовлечения или серьезность расстройства; реакцию индивидуального пациента; способ введения; характеристики биодоступности введенного препарата; выбранный режим дозирования; использование другого сопутствующего лечения; и другие существенные обстоятельства.

Предполагают, что эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению изменяется приблизительно от 0,001 мг на 1 кг массы тела за день (мг/кг/день) до приблизительно 100 мг/кг/день. Предпочтительные количества могут быть легко определены специалистом в данной области техники.

Расстройства, связанные с избытком тахикининов, которые лечат в соответствии с настоящим изобретением, лечение депрессии, тревоги, воспалительной болезни кишечника, синдрома раздраженной кишки (включая запор-преобладающий, диарея-преобладающий и смешанный синдром раздраженной кишки) и рвоты (вызванная химиотерапией тошнота и острая или задержанная рвота), являются особенно предпочтительными.

В предпочтительном осуществлении настоящее изобретение обеспечивает способ лечения большого депрессивного расстройства, который включает введение пациенту, который в этом нуждается, эффективного количества соединения, которое представляет собой {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (форма IV).

В других предпочтительных осуществлениях настоящее изобретение обеспечивает

способ лечения генерализованного тревожного расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, которое представляет собой {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (форма IV);

способ лечения панического расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, которое представляет собой {2-[1-(3,5-бис-

трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (форма IV);

способ лечения обсессивно-компульсивного расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, которое представляет собой {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (форма IV);

способ лечения социофобии или социального тревожного расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, которое представляет собой {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (форма IV);

способ лечения синдрома раздраженной кишки, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, которое представляет собой {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (форма IV);

способ лечения большого депрессивного расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, которое представляет собой {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (форма V);

способ лечения генерализованного тревожного расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, которое представляет собой {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (форма V);

способ лечения панического расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, которое представляет собой {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (форма V);

способ лечения обсессивно-компульсивного расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, которое представляет собой {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (форма V);

способ лечения социофобии или социального тревожного расстройства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, которое представляет собой {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (форма V);

способ лечения синдрома раздраженной кишки, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, которое представляет собой {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанон (форма V).

Расстройства центральной нервной системы, включая депрессивные и тревожные расстройства, описаны в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.). DSM-IV™ обеспечивает понятные описания диагностических категорий. Квалифицированный специалист признает, что есть альтернативные номенклатуры, нозологии и системы классификации для этих расстройств и что эти системы могут эволюционировать с медицинским научным прогрессом. Например, ICHPPC-2 (International Classification of Health Problems in Primary Care) (3rd edition, 1983, Oxford University Press, Oxford) обеспечивает альтернативную систему классификации. Поэтому имеется в виду, что термины "депрессия", "депрессивные расстройства", "тревога" и "тревожные расстройства" включают подобные расстройства, которые описаны в других диагностических источниках.

Согласно четвертому изданию DSM-IV™ большие депрессивные расстройства характеризуются одним или более большими депрессивными приступами, которые длятся как минимум две недели угнетенного настроения или потери удовольствия дополнительно к другим симптомам. Таким образом, квалифицированный специалист признает, что настоящее изобретение полезно для лечения единичного приступа периодических приступов большого депрессивного расстройства.

Квалифицированный специалист поймет, что другие депрессивные расстройства также можно лечить введением эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. Такие другие депрессивные расстройства включают дистимическое расстройство и депрессивные расстройства, не указанные в другом месте (например, предменструальное дисфорическое расстройство, незначительное депрессивное расстройство, рецидивное краткое депрессивное расстройство или постпсихотическое депрессивное расстройство шизофрении). Кроме того, лечение депрессии с помощью соединений согласно настоящему изобретению также может включать лечение расстройств настроения в результате общего медицинского состояния и расстройства настроения, вызванные субстанциями.

DSM-IV™ также обеспечивает средства диагностики для тревоги и родственных расстройств. Эти

расстройства включают в себя паническое расстройство с агорафобией или без нее, агорафобию без истории панического расстройства, специфическую фобию, социофобию или социальное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, тревожное расстройство в результате общего медицинского состояния, тревожное расстройство, вызванное субстанциями, и тревожное расстройство, не указанное в другом месте. Как используется в данном изобретении, термин "тревога" включает лечение таких тревожных расстройств и родственных расстройств, описанных в DSM-IV.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма IV {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона, отличающаяся по меньшей мере одним из следующего:

а) спектр ^{13}C ядерного магнитного резонанса в твердом состоянии содержит пики при следующих химических сдвигах: $52,3 \pm 0,2$ и $195,4 \pm 0,2$ м.д.;

б) рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере два пика, где один пик находится в $12,1 \pm 0,1^\circ$ и второй пик выбран из группы, состоящей из $8,3 \pm 0,1^\circ$, $14,3 \pm 0,1^\circ$, $16,6 \pm 0,1^\circ$, $16,9 \pm 0,1^\circ$ и $18,5 \pm 0,1^\circ$ в 2θ ; и

с) рентгеновская дифрактограмма содержит, по меньшей мере, следующие пики: $8,3 \pm 0,1^\circ$, $12,1 \pm 0,1^\circ$, $16,6 \pm 0,1^\circ$, $16,9 \pm 0,1^\circ$ и $18,5 \pm 0,1^\circ$ в 2θ .

2. Кристаллическая форма V {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона, отличающаяся по меньшей мере одним из следующего:

а) спектр ^{13}C ядерного магнитного резонанса в твердом состоянии содержит пики при следующих химических сдвигах: $54,3 \pm 0,2$ и $196,6 \pm 0,2$ м.д.;

б) рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере два пика, где один пик находится в $12,5 \pm 0,1^\circ$ и второй пик выбран из группы, состоящей из $15,8 \pm 0,1^\circ$, $16,5 \pm 0,1^\circ$, $19,1 \pm 0,1^\circ$, $19,7 \pm 0,1^\circ$, $21,5 \pm 0,1^\circ$, $25,3 \pm 0,1^\circ$, $27,7 \pm 0,1^\circ$ и $28,6 \pm 0,1^\circ$ в 2θ ; и

с) рентгеновская дифрактограмма содержит, по меньшей мере, следующие пики: $12,5 \pm 0,1^\circ$, $25,3 \pm 0,1^\circ$, $27,7 \pm 0,1^\circ$ и $28,6 \pm 0,1^\circ$ в 2θ .

3. Способ получения соединения по п.1, включающий кристаллизацию (2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона из растворителя при температуре от комнатной температуры до 85°C .

4. Способ по п.3, в котором растворитель выбран из группы, состоящей из изопропанола, ацетона, ацетонитрила, пропанола, бутанола, этилацетата, метил-трет-бутилового эфира и дихлорметана.

5. Способ получения соединения по п.1, включающий кристаллизацию {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона с помощью фазового превращения, опосредуемого растворением, при температуре от комнатной температуры до 85°C .

6. Способ получения соединения по п.2, включающий кристаллизацию {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона из смеси растворителя и антирастворителя при температуре от комнатной температуры до 76°C .

7. Способ по п.6, в котором растворитель представляет метанол или этанол.

8. Способ по одному из пп.6 или 7, в котором антирастворитель представляет собой воду.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическое соединение по одному из пп.1 или 2 в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемым носителем, эксципиентами или разбавителями.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, содержащая, как минимум, одно из следующего: маннитол, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, коллоидный диоксид кремния, кроскармеллоза натрия и стеариновая кислота.

11. Композиция по одному из пп.9 или 10, содержащая анионное поверхностно-активное вещество.

12. Композиция по п.11, в которой анионное поверхностно-активное вещество представляет собой лаурилсульфат натрия.

13. Композиция по любому из пп.9-12, содержащая кислоту.

14. Композиция по п.13, в которой кислота представляет собой лимонную кислоту.

15. Композиция по одному из пп.9-14, содержащая кристаллическую форму IV {2-[1-(3,5-бис-трифторметилбензил)-5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]пиридин-3-ил}-(2-хлорфенил)метанона.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6