

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 896**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2011 E 11795784 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2583967**

54 Título: **Cristal de compuesto de amida**

30 Prioridad:

16.06.2010 JP 2010137194

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.12.2014

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)**

**1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

KITAYAMA, MASATO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 524 896 T3

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

DESCRIPCIÓN

Cristal de compuesto de amida

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un cristal de un compuesto de amida que tiene una actividad inhibitora de la renina importante y es útil como un agente profiláctico o terapéutico de la hipertensión o varios trastornos de los órganos causados por la hipertensión, y similares.

Antecedentes de la invención

10 El documento de patente 1 (documento de patente internacional WO 2009/154300) describe el hidrocloreto de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida que tiene una acción inhibitora de la renina y es útil como un agente profiláctico o terapéutico para la hipertensión o varios trastornos de los órganos causados por hipertensión, y similares.

Lista de documentos

Documento de patente

El documento de patente 1: documento de patente internacional: WO 2009/154300

15 Compendio de la invención

Problemas a resolver por la invención

20 Hay una demanda de un agente profiláctico o terapéutico para la hipertensión o varios trastornos de los órganos causados por la hipertensión, que sea mejor en eficacia y seguridad. La presente invención pretende proporcionar un nuevo cristal del hidrocloreto de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S, 5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida que es útil como un agente profiláctico o terapéutico para la hipertensión o varios trastornos de los órganos causados por la hipertensión.

Medios para resolver los problemas

25 Los presentes inventores han llevado a cabo una intensa búsqueda y tuvieron éxito en proporcionar el hidrocloreto de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S, 5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida en forma de un cristal estable que tiene baja higroscopicidad y elevado punto de fusión. Ellos han encontrado que el cristal es suficientemente satisfactorio como un medicamento, y han completado la presente invención basándose en estos hallazgos.

30 Por consiguiente, la presente invención se refiere a (1) un cristal del hidrocloreto de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S, 5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra picos característicos en espaciamentos interplanares (d) de aproximadamente $26,43 \pm 0,2$, $7,62 \pm 0,2$ y $4,32 \pm 0,2$ angstroms (de aquí en adelante algunas veces abreviado como el cristal de la presente invención)

35 (2) un cristal del hidrocloreto de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra picos característicos en espaciamentos interplanares (d) de aproximadamente $26,43 \pm 0,2$, $7,62 \pm 0,2$, $4,32 \pm 0,2$, $3,08 \pm 0,2$, $2,59 \pm 0,2$ y $2,33 \pm 0,2$ angstroms (de aquí en adelante algunas veces abreviado como "cristal de tipo B"),

(3) un medicamento que comprende el cristal antes mencionado (1) o (2),

(4) el medicamento del anteriormente mencionado (3), que es un inhibidor de la renina,

40 (5) el medicamento del anteriormente mencionado (3), que es un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad circulatoria,

(6) el medicamento del anteriormente mencionado (3), que es un agente profiláctico o terapéutico para la hipertensión y/o diversos trastornos de los órganos causados por la hipertensión,

(7) el medicamento del anteriormente mencionado (3), que es un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad renal,

45 (8) el uso del cristal del antes mencionado (1) o (2) para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad circulatoria,

(9) el uso del cristal del antes mencionado (1) o (2) para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para la hipertensión y/o varios trastornos de órganos causados por la hipertensión,

(10) el uso del cristal del antes mencionado (1) o (2) para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad renal,

(11) el cristal del antes mencionado (1) o (2) para su uso en la profilaxis o tratamiento de una enfermedad circulatoria,

5 (12) el cristal del antes mencionado (1) o (2) para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la hipertensión y/o diversos trastornos de los órganos causados por la hipertensión,

(13) el cristal del antes mencionado (1) o (2) para su uso en la profilaxis o tratamiento de una enfermedad renal, y similares.

Efecto de la invención

10 El cristal de la presente invención (o sea, el anteriormente mencionado cristal de tipo B) es útil como un producto farmacéutico, ya que tiene una acción inhibitora de la renina importante, una acción hipotensora y/o una acción protectora de los órganos contra varios trastornos de los órganos causados por la hipertensión y similares, y baja toxicidad.

Breve descripción de los dibujos

15 La figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo B del Ejemplo 6.

La figura 2 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo A del Ejemplo de Referencia 3.

Descripción detallada de la invención

20 El cristal de la presente invención puede ser un cristal de hidrato, un cristal que no es un hidrato, un cristal de solvato distinto de un hidrato o un cristal que no es un solvato del hidrocloreuro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (de aquí en adelante algunas veces abreviado como "compuesto de amida").

Los ejemplos del "hidrato" incluyen de 0,5 a 5 de hidrato. Entre estos, 0,5 hidrato, 1,0 hidrato, 1,5 hidrato, 2,0 hidrato y 2,5 hidrato son preferibles. Particularmente preferidos son 0,5 hidrato, 1,0 hidrato y 1,5 hidrato.

El cristal de la presente invención puede ser una forma deuterada.

25 El cristal de la presente invención puede estar marcado con un isótopo (por ejemplo, ³H, ¹⁴C, ³⁵S, ¹²⁵I etc.).

Ejemplos del cristal solvato del compuesto de amida incluyen cristales de solvato de alcohol tales como cristales de solvato de metanol, cristales de solvato de etanol y similares (preferiblemente cristales de solvato de alcohol_{C1-6}), y cristal de hidrato de solvato orgánico impregnado con agua y disolvente orgánico (por ejemplo, cristales de hidrato de solvato de alcohol tales como cristales de hidrato de metanol, cristales de hidrato de etanol, etc., preferiblemente 30 cristales de hidrato de alcohol_{C1-6}) y similares.

El cristal de la presente invención se puede producir por la transición cristalina de un compuesto de amida amorfo u otro cristal del compuesto de amida. La transición de cristal es un fenómeno en el que una estructura cristalina cambia cuando la temperatura o la presión superan un cierto nivel.

35 Los ejemplos del método de transición cristalina incluyen, métodos conocidos per se, por ejemplo, la cristalización de una solución (por ejemplo, por un método de concentración, método de enfriamiento lento, método de reacción (método de difusión, método de electrólisis), método de crecimiento hidrotérmico, y método de agente de fusión), la cristalización a partir de vapor (por ejemplo, por un método de gasificación (método de tubo sellado, método de corriente de gas), método de reacción en fase gaseosa, método de transporte químico), la cristalización a partir de un estado de fusión (por ejemplo, por un método normal de congelación (método de subida, método de gradiente de 40 temperatura, método de Bridgman), un método de fusión por zonas (método de nivelación de zonas, método de zona flotante), un método de crecimiento especial (método VLS, método de epitaxia en fase líquida), un método de corriente de niebla (en el que se disuelve un cristal en una disolvente y, después de la filtración, el disolvente se evapora bajo condiciones atmosféricas), un método de suspensión (en el que se añade un cristal de un disolvente tal que el exceso de restos sólidos permanece en él para dar una suspensión, la suspensión se agita a temperatura 45 ambiente o con calentamiento o bajo enfriamiento y el sólido se recoge por filtración), y los métodos tales como secado a presión reducida, molienda, pulverización, presurización, y similares.

Para obtener el cristal de la presente invención, de entre los métodos anteriormente mencionados un método de suspensión es particularmente preferible. En particular es preferible, un método de adición de un cristal de un compuesto de amida a un disolvente tal que un exceso de restos sólido permanezca para dar una suspensión, agitar 50 la suspensión, y recoger el sólido por filtración. Disolventes a utilizar incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo,

5 etc.), hidrocarburos saturados (por ejemplo, hexano, heptano, ciclohexano, etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.), cetonas (por ejemplo, acetona, etc.), sulfóxidos (por ejemplo, sulfóxido de dimetilo, etc.), amidas de ácido (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, etc.), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol, etc.), agua, y similares. Estos disolventes se pueden utilizar solos o en una mezcla de dos o más tipos en una proporción adecuada (por ejemplo, 1:1 a 1:100). Se prefieren los alcoholes (por ejemplo, 2-propanol, etc.), cetonas (metil etil cetona, etc.) y ésteres (por ejemplo, acetato de etilo etc.), y los más preferidos son cetonas (por ejemplo, metil etil cetona, etc.).

10 La cantidad de disolvente a ser usada es generalmente de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 65 ml, preferiblemente de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 25 ml, con respecto a un cristal (1 g) de un compuesto de amida.

15 La suspensión se agita preferiblemente a temperatura ambiente o de aproximadamente 30° C a aproximadamente 60° C, más preferiblemente de aproximadamente 30° C a aproximadamente 60° C. En la presente especificación, la temperatura ambiente significa de aproximadamente 15° C a aproximadamente 30° C. El tiempo de agitación a aproximadamente 30° C a aproximadamente 60° C es generalmente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas. La temperatura de enfriamiento es la temperatura ambiente. El tiempo de agitación bajo enfriamiento es generalmente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, preferiblemente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas. Los cristales en una suspensión se pueden aislar por un método conocido per se tal como filtración y similares. La temperatura de filtración es la temperatura ambiente, preferiblemente de aproximadamente 20° C a aproximadamente 30° C.

20 Alternativamente, puede emplearse el método de agitar la suspensión de aproximadamente 0 a aproximadamente 10° C y después recoger los cristales por filtración de aproximadamente 0 a aproximadamente 10° C.

25 El cristal de la presente invención se puede obtener mediante el secado de los cristales obtenidos por un método conocido per se. El secado puede llevarse a cabo a presión reducida o por ventilación. La temperatura de secado es preferiblemente no más de aproximadamente 60° C, más preferiblemente de aproximadamente 45° C a aproximadamente 55° C.

30 Cristales que no sean el cristal de la presente invención pueden producirse mediante, por ejemplo, el método descrito en el documento de patente internacional WO 2009/154300 o un método análogo al mismo. El cristal del compuesto de amida descrito en el documento de patente internacional WO 2009/154300 se llama cristal de tipo A.

Para analizar el cristal obtenido, se emplea comúnmente el método de análisis cristalográfico de difracción de rayos X. Además, la orientación del cristal puede determinarse también por un método mecánico, un método óptico (por ejemplo, el espectro de FT-Raman, espectro de RMN de estado sólido etc.), y similares.

35 El pico del espectro obtenido por el método de análisis mencionado anteriormente contiene inevitablemente por su naturaleza un cierto error de medición. Un cristal con un pico del espectro dentro del intervalo de error también se engloba en el cristal de la presente invención. Por ejemplo, "± 0,2" en el espaciamiento interplanar (d) de la difracción de rayos X de polvo significa que el error es tolerable.

40 Ejemplos del cristal del hidrocloreuro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida en la presente invención incluye un cristal que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra picos característicos en espaciamientos interplanares (d) de $26,43 \pm 0,2$, $7,62 \pm 0,2$ y $4,32 \pm 0,2$ angstroms, preferiblemente, un cristal que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra picos característicos en espaciamientos interplanares (d) de $26,43 \pm 0,2$, $7,62 \pm 0,2$, $4,32 \pm 0,2$, $3,08 \pm 0,2$, $2,59 \pm 0,2$ y $2,33 \pm 0,2$ angstroms (cristal de tipo B).

45 Por lo tanto el cristal de la presente invención es útil como un producto farmacéutico, ya que tiene una acción inhibidora de la renina excelente, una acción hipotensora y similares, así como baja toxicidad. Además, puesto que el cristal de la presente invención muestra higroscopicidad disminuida y es superior en estabilidad, se puede manejar fácilmente y puede ser procesado en una composición farmacéutica sólida con buena reproducibilidad.

50 El cristal de la presente invención es útil como un medicamento para suprimir el sistema de renina-angiotensina (sistema de RA) ya que actúa como un inhibidor de la renina en mamíferos (por ejemplo, el ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovinos, ovejas, mono, ser humano etc.) para inhibir la biosíntesis de la angiotensina II (AII), y se puede utilizar como un agente profiláctico o terapéutico seguro para varias enfermedades causadas por el sistema de RA.

55 Del mismo modo, el mencionado cristal de tipo A, el metanosulfonato de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (de aquí en adelante denominado como compuesto X), y la 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (de aquí en adelante denominada como compuesto Y) también se pueden utilizar como un agente profiláctico o terapéutico seguro para varias enfermedades causadas por el sistema de RA.

Ejemplos de las diversas enfermedades causadas por el sistema de RA incluyen la hipertensión (por ejemplo, hipertensión esencial, hipertensión renovascular, hipertensión del parénquima renal, aldosteronismo primario, síndrome de Cushing etc.), anomalía de la presión arterial circadiana, enfermedad cardíaca (por ejemplo, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica incluyendo la congestión, insuficiencia cardíaca diastólica, cardiomiopatía, angina de pecho, miocarditis, fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, infarto de miocardio, etc.), trastorno cerebrovascular (por ejemplo, trastorno cerebrovascular asintomático, ataque isquémico cerebral transitorio, demencia cerebrovascular, encefalopatía hipertensiva, infarto cerebral, etc.), edema cerebral, trastorno de la circulación cerebral, la recurrencia y secuelas del trastorno cerebrovascular (por ejemplo, síntomas neuronales, síntomas mentales, síntomas subjetivos, deterioro de las actividades de la vida diaria etc.), trastorno de la circulación periférica isquémica, isquemia miocárdica, insuficiencia venosa, el progreso de la insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio, enfermedades renales (por ejemplo, la nefritis, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal, síndrome de nefrosis, microangiopatía trombótica, complicaciones de la diálisis, trastornos de órganos incluyendo la nefropatía debida a exposición a la radiación, etc.), arteriosclerosis incluyendo la aterosclerosis (por ejemplo, el aneurisma, esclerosis coronaria, esclerosis arterial, esclerosis arterial periférica, etc.), hipertrofia vascular, hipertrofia vascular u oclusión y el trastorno de órganos después de la intervención (por ejemplo, la angioplastia coronaria transluminal percutánea, la colocación de stents, la angioscopia coronaria, la ecografía intravascular, la terapia trombolítica intracoronaria, etc.), restenosis de reoclusión de los vasos sanguíneos después de la cirugía de bypass, hipertrofia vascular de policitemia-hipertensión-trastorno orgánico posterior al trasplante, el rechazo del post-trasplante, enfermedades oftálmicas (por ejemplo, el glaucoma, hipertensión ocular, etc.), trombosis, insuficiencia orgánica múltiple, la disfunción endotelial, tinnitus hipertensivo, otras enfermedades circulatorias (por ejemplo, trombosis venosa profunda, trastorno de la circulación periférica obstructiva, arteriosclerosis obliterante, tromboangieítis obliterante, trastorno circulatorio cerebral isquémico, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Buerger etc), malnutrición de metabolismo (por ejemplo, la diabetes, tolerancia a la glucosa disminuida, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, nefropatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética, obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hipercalemia, hipernatremia etc.), síndrome metabólico, la esteatohepatitis no alcohólica (esteatohepatitis no alcohólica, NASH), enfermedades de hígado graso no alcohólico (enfermedad del hígado, graso no alcohólico NAFLD), enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía del SIDA etc.), trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, trastornos tales como la hemorragia cerebral, infarto cerebral y similares, y las secuelas y complicaciones de los mismos, traumatismo craneal, lesión de la médula, edema cerebral, trastornos de la función sensorial, anomalía de la función sensorial, trastornos de la función nerviosa autónoma, anomalía de la función nerviosa autónoma etc.), demencia, migraña, trastornos de la memoria, alteración de la conciencia, amnesia, ansiedad, síntomas de tensión, el estado mental ansioso, trastorno del sueño, insomnio, enfermedades mentales (por ejemplo, depresión, epilepsia, dependencia del alcohol, etc.), enfermedad inflamatoria (por ejemplo, la artritis, tales como artritis reumatoide, osteoartritis, mielitis reumatoide, periostitis y similares; inflamación después del trauma de la cirugía; la regresión de la hinchazón; faringitis; inflamación de la vejiga; neumonía; dermatitis atópica; enfermedad inflamatoria del intestino tal como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y similares; meningitis; enfermedad ocular inflamatoria; enfermedades pulmonares inflamatorias tales como la neumonía, silicosis, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar y similares, etc.), enfermedades alérgicas (por ejemplo, la rinitis alérgica, conjuntivitis, alergia gastrointestinal, polinosis, anafilaxis, etc.), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, neumonía intersticial, neumonía de carinii, enfermedades del colágeno (por ejemplo, el lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, poliarteritis etc.), enfermedad hepática (por ejemplo, la hepatitis incluyendo la etapa crónica, cirrosis, etc.), hipertensión portal, enfermedades del sistema digestivo (por ejemplo, la gastritis, úlcera gástrica cáncer, gástrico, perturbaciones post gastrostomía, dispepsia, úlcera de esófago, pancreatitis, pólipos de colon, colelitiasis, hemorroides, varices de ruptura del esófago y el estómago, etc.), enfermedad de órganos hematopoyéticos de la sangre (por ejemplo, la policitemia, peliosis vascular, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de coagulación intravascular diseminada, mielosis múltiple etc.), enfermedades óseas (por ejemplo, la fractura ósea, refractura ósea, osteoporosis, osteomalacia, enfermedad ósea de Paget, mielitis rígida, la artritis reumatoide, la osteoartritis de la rodilla y la destrucción del tejido articular en enfermedades similares a la misma etc.), tumores sólidos, tumores (por ejemplo, el melanoma maligno, linfoma maligno, gastrointestinal (por ejemplo, del estómago, intestinos etc.) cáncer etc), el cáncer y la caquexia asociada con el mismo, metástasis del cáncer, enfermedades endocrinas (por ejemplo, enfermedad de Addison, feocromocitoma etc.), enfermedad de los órganos urinarios genitales masculino (por ejemplo, inflamación de la vejiga, prostatomegalia, cáncer de próstata, enfermedades de transmisión sexual, etc.), enfermedades ginecológicas (por ejemplo, trastorno de la menopausia, toxicosis gestacional, endometriosis, histeromioma, enfermedad de los ovarios, enfermedad de la glándula mamaria, enfermedades de transmisión sexual, etc.), enfermedad debido al ambiente por factores ocupacionales (por ejemplo, el trastorno de la radiación, trastorno debido a rayos UV, infrarrojos, láser, mal de altura, etc.), enfermedades respiratorias (por ejemplo, síndrome de resfriado, neumonía, asma, hipertensión pulmonar, trombosis pulmonar embolia pulmonar etc.), infecciones (por ejemplo, infecciones por virus tales como citomegalovirus, virus de la gripe, virus de herpes y similares, infecciones por rickettsias, infecciones bacterianas etc.), toxemia (por ejemplo, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis de gram negativo, síndrome de choque tóxico, etc.), enfermedades otorrinolaringológicas (por ejemplo, síndrome de Meniere, tinnitus, trastornos del gusto, mareo, desequilibrio, disfagia, etc.), enfermedades de la piel (por ejemplo, queloides, hemangioma, psoriasis, etc.), enfermedades oftálmicas (por ejemplo, cataratas, glaucoma, etc.), enfermedades sistémicas tales como la hipotensión de la diálisis, miastenia gravis, síndrome de fatiga crónica, etc., y similares.

Las diversas enfermedades causadas por el sistema de RA también incluyen enfermedades circulatorias, varios trastornos de los órganos causadas por la hipertensión y similares.

5 Las enfermedades circulatorias incluyen, por ejemplo, la hipertensión, alteración de la presión arterial circadiana, enfermedad cardíaca, trastorno cerebrovascular, edema cerebral, trastorno de la circulación cerebral, la recurrencia y secuelas del trastorno cerebrovascular, trastorno de la circulación periférica isquémica, isquemia miocárdica, insuficiencia venosa, progreso de la insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio, enfermedades renales, arteriosclerosis incluyendo la aterosclerosis, hipertrofia vascular, hipertrofia vascular u oclusión y el trastorno del órgano después de la intervención, reoclusión/restenosis de los vasos sanguíneos después de cirugía de bypass, hipertensión-trastorno orgánico-hipertrofia vascular post-trasplante, trombosis, insuficiencia orgánica múltiple, disfunción endotelial, tinnitus hipertensivo, migraña, enfermedad del órgano hematopoyético de la sangre, hipotensión de la diálisis y similares.

Los diversos trastornos de los órganos causadas por la hipertensión incluyen la enfermedad cardíaca, encefalopatía, enfermedades renales, insuficiencia múltiple de órganos y similares.

15 El cristal de la presente invención muestra una baja toxicidad y se puede administrar de forma segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación ocular, intracerebral, intrarrectal, vaginal, intraperitoneal y con las administraciones intratumorales, administración en las proximidades de tumor y administración directa a la lesión), como tal o en forma de composiciones farmacéuticas formuladas con un vehículo farmacológicamente aceptable, por ejemplo, comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos sublinguales, comprimidos de desintegración por vía oral, comprimidos bucales etc.), píldoras, polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas y microcápsulas), trociscos, jarabes, líquidos, emulsiones, suspensiones, preparaciones de liberación controlada (por ejemplo, preparación de liberación inmediata, preparación de liberación controlada, microcápsulas de liberación sostenida), aerosoles, películas (por ejemplo, películas de desintegración oral, películas adhesivas de la mucosa oral), inyecciones (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal), gotas, preparaciones de tipo de absorción transdérmica, pomadas, lociones, parches, supositorios (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), pelets, preparaciones nasales, preparación pulmonar (inhalaciones), gotas para los ojos y similares, según un método comúnmente conocido (por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea japonesa decimosexta edición etc.).

30 La dosis del cristal en la composición farmacéutica de la presente invención es de aproximadamente 0,01 a 100% en peso con relación a toda la composición. Aunque varía dependiendo del sujeto de la administración, vía de administración, enfermedad objetivo, etc., la dosis es normalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 mg/día, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg/día, basada en el ingrediente activo, por ejemplo, cuando se administra por vía oral como un agente inhibidor de la renina a un paciente adulto (peso corporal: 60 kg) afectado con hipertensión. El cristal de la presente invención se puede administrar una vez al día o en 2 a 3 porciones divididas por día.

40 Vehículos farmacológicamente aceptables que pueden ser utilizados para producir la composición farmacéutica de la presente invención incluyen diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas de uso común como materiales farmacéuticos, por ejemplo, incluyendo excipientes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, polímeros solubles en agua para preparaciones sólidas; y disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotonicantes, tampones y agentes calmantes para preparaciones líquidas. También se pueden usar según sea necesario otros aditivos farmacéuticos ordinarios tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, acidulantes, agentes productores de burbujas y saborizantes.

45 Dichos "excipientes" incluyen, por ejemplo, la lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa microcristalina, ácido silícico anhídrido ligero y óxido de titanio.

Dichos "lubricantes" incluyen, por ejemplo, el estearato de magnesio, éster de sacarosa de ácidos grasos, polietilenglicol, talco y ácido esteárico.

50 Dichos "aglutinantes" incluyen, por ejemplo, la hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, α -almidón, polivinilpirrolidona, polvo de goma arábiga, gelatina, pululano e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

55 Dichos "disgregantes incluyen por ejemplo (1) crospovidona, (2) agentes disgregantes llamados super-disgregantes tales como la croscarmelosa sódica (producida por FMC-Asahi Chemical CO. LTD) y carmelosa cálcica (producida por Gotoku CHEMICAL CO., LTD.), (3) almidón de carboximelilo de sodio (por ejemplo, el producto de Matsutani Chemical), (4) hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (por ejemplo, el producto de Shin-Etsu Chemical), (5) almidón de maíz, y así sucesivamente. Dicha "crospovidona" puede ser cualquier polímero reticulado que tiene el nombre químico de homopolímero de 1-etenil-2-pirrolidinona, incluyendo el homopolímero de polivinilpirrolidona (PVPP) y el homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidinona, y se ejemplifica por Kollidon CL (producido por BASF), Polyplasdone XL (producido por ISP), Polyplasdone XL-10 (producido por ISP) y Polyplasdone INF-10 (producido por ISP).

- Dichos "polímeros solubles en agua" incluyen, por ejemplo, polímeros solubles en agua solubles en etanol [por ejemplo, derivados de celulosa tales como la hidroxipropilcelulosa (de aquí en adelante también referida como HPC), polivinilpirrolidona] y polímeros solubles en agua insoluble en etanol [por ejemplo, derivados de celulosa tales como la hidroxipropilmetilcelulosa (de aquí en adelante también referida como HPMC), metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, poliácido de sodio, alcohol polivinílico, alginato de sodio, goma guar].
- Dichos "disolventes" incluyen, por ejemplo, agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz y aceite de oliva.
- Dichos "agentes solubilizantes" incluyen, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, tris aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio y citrato de sodio.
- Dichos "agentes de suspensión" incluyen, por ejemplo, tensioactivos tales como esteariltriectanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y monoestearato de glicerilo; y polímeros hidrófilos tales como el alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
- Dichos "agentes isotonicantes" incluyen, por ejemplo, la glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerol y D-manitol.
- Dichos "tampones" incluyen, por ejemplo, soluciones tampón de fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos etc.
- Dichos "agentes calmantes" incluyen, por ejemplo, el alcohol bencílico.
- Dichos "conservantes" incluyen, por ejemplo, ésteres del ácido p-oxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol de fenitilo, ácido deshidroacético y ácido sórbico.
- Dichos "antioxidantes" incluyen, por ejemplo, sulfito, ácido ascórbico y α -tocoferol.
- Dichos "colorantes" incluyen, por ejemplo, colorantes alimentarios tales como el colorante alimentario amarillo N^o. 5, colorante alimentario rojo N^o 2 y colorante alimentario azul No. 2; y los colorantes alimentarios de lago y el óxido de hierro rojo.
- Dichos "agentes edulcorantes" incluyen, por ejemplo, la sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartamo, estevia y taumatina.
- Dichos "acidulantes" incluyen, por ejemplo, el ácido cítrico (ácido cítrico anhidro), ácido tartárico y ácido málico.
- Dichos "agentes productores de burbujas" incluyen, por ejemplo, el bicarbonato de sodio.
- Dichos "aromas" puede ser sustancias sintéticas o sustancias naturales, e incluyen, por ejemplo, el limón, lima, naranja, mentol y fresa.
- El cristal de la presente invención se puede preparar como una preparación para administración oral según un método comúnmente conocido, mediante, por ejemplo, moldeo por compresión en presencia de un excipiente, un disgregante, un aglutinante, un lubricante, o similar y, posteriormente, recubrimiento según sea necesario por un método comúnmente conocido para el propósito del enmascaramiento del sabor, disolución entérica o liberación sostenida. La "capa de revestimiento entérico" incluye, por ejemplo, bases de polímero entérico acuosas tales como el ftalato acetato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroximetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico [por ejemplo, Eudragit L30D-55 (nombre comercial; producido por Röhm), Kollicoat MAE30DP (nombre comercial; producida por BASF), Polyquid PA30 (nombre comercial; producido por Sanyo Chemical)], carboximetilcelulosa y goma laca; bases de liberación sostenida, tales como copolímeros de ácido metacrílico [por ejemplo, Eudragit NE30D (nombre comercial), Eudragit RL30D (nombre comercial), Eudragit RS30D (nombre comercial), etc.]; polímeros solubles en agua; plastificantes tales como citrato de trietilo, polietilenglicol, monoglicéridos acetilados, triacetina y aceite de ricino; y sus mezclas.
- El cristal de la presente invención puede formularse en preparaciones sólidas tales como comprimidos y similares según, por ejemplo, el método descrito en el documento de patente internacional WO 2006/132440.
- El cristal de la presente invención, cristal de tipo A, el compuesto X y el compuesto Y también se pueden utilizar en combinación con otros fármacos. Como un medicamento utilizable en combinación con el cristal de la presente invención, cristal de tipo A, el compuesto X y el compuesto Y (de aquí en adelante, a ser abreviado como fármaco concomitante), por ejemplo, se puede utilizar lo siguiente.
- (1) un agentes antihipertensivo
- Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril maleato, alacepril, delapril hidrocloreuro, imidapril hidrocloreuro, quinapril hidrocloreuro, cilazapril, temocapril hidrocloreuro, trandolapril, benazepril hidrocloreuro, perindopril, lisinopril, ramipril, etc.), antagonista de la angiotensina II (por ejemplo, candesartán ciloxetil, candesartán, losartán, losartán potásico, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, tasosartán, olmesartán,

ejemplo, la lacosamida etc.), eliminadores de oxígeno activo (por ejemplo, el ácido tióctico etc.), vasodilatador cerebral (por ejemplo, la tiapurida, mexiletina etc.), agonistas de receptores de somatostatina (por ejemplo, BIM23190 etc.), inhibidor de la quinasa-1 que regula la señal de apoptosis (ASK-1) y similares.

(5) un agente antilipídémico

5 Inhibidor de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, pitavastatina o una sal de las mismas (por ejemplo, la sal de sodio, sal de calcio, etc.), etc.), inhibidores de la escualeno sintetasa (por ejemplo, el compuesto descrito en el documento de patente internacional WO 97/10224, por ejemplo, el ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético etc.), compuestos de fibrato (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato etc.), resina de intercambio aniónico (por ejemplo, la colestiramina etc.), probucol, fármacos de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol, niaspan etc.), eicosapentaenoato de etilo, fitosteroles (por ejemplo, soisterol, γ -orizanol etc.), inhibidor de la absorción del colesterol (por ejemplo, Zetia etc.), inhibidor de CETP (por ejemplo, dalcetrapib, anacetrapib etc.), preparación de ácido graso ω -3 (por ejemplo, ésteres etílicos del ácido ω -3 al 90% etc.) y similares.

15 Además de lo anterior, se pueden utilizar en combinación con otros ingredientes farmacéuticos incluyendo fármacos terapéuticos para enfermedades óseas, fármacos protectores del miocardio, fármacos terapéuticos para las enfermedades coronarias del corazón, fármacos terapéuticos para la insuficiencia cardiaca crónica, fármacos terapéuticos para el hipotiroidismo, fármacos terapéuticos para el síndrome de nefrosis, fármacos terapéuticos para la insuficiencia renal crónica, fármacos terapéuticos para la anemia renal (por ejemplo, preparaciones de eritropoyetina, peginesatide etc.), fármacos terapéuticos para enfermedades ginecológicas y fármacos terapéuticos para infecciones. El fármaco para ser utilizado en combinación puede ser un fármaco anticuerpo o un fármaco de ácido nucleico, y el cristal de la presente invención, cristal de tipo A, el compuesto X y el compuesto Y también puede ser utilizados junto con una terapia génica.

25 El medicamento de la presente invención en donde el cristal de la presente invención y un fármaco concomitante se mezclan o se utilizan en combinación también incluye tanto (1) un medicamento formulado como una sola composición farmacéutica que contiene el cristal de la presente invención y un fármaco concomitante, como (2) un medicamento que contiene una composición farmacéutica que contiene el cristal de la presente invención y un fármaco concomitante, que se formulan por separado. En lo que sigue, están colectivamente abreviados como "el agente concomitante de la presente invención".

30 Del mismo modo, el medicamento en donde el cristal de tipo A, el compuesto X y el compuesto Y, y un fármaco concomitante se mezclan o se utilizan en combinación también incluye tanto (1) un medicamento formulado como una sola composición farmacéutica que contiene el cristal de tipo A, el compuesto X y el compuesto Y, y un fármaco concomitante, como (2) un medicamento que contiene una composición farmacéutica que contiene el cristal de tipo A, el compuesto X y el compuesto Y y un fármaco concomitante, que se formulan por separado. En lo que sigue, están colectivamente abreviados como "agente concomitante Z".

35 El agente concomitante y agente concomitante Z de la presente invención se pueden formular por separado o simultáneamente, como tales o mediante la mezcla del cristal de la presente invención y el ingrediente activo del fármaco concomitante con un vehículo farmacéuticamente aceptable y similares, según un método similar al método para la preparación sólida de la presente invención antes mencionado.

40 Aunque la dosis diaria del agente concomitante de la presente invención varía dependiendo de los síntomas, raza, edad, sexo y peso corporal del sujeto de administración, forma de administración, tipo de ingrediente activo y similares, no está particularmente limitada, siempre que los efectos secundarios no planteen problemas. Por ejemplo, la dosis diaria del agente concomitante de la presente invención para la administración oral es generalmente de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a

45 aproximadamente 50 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 4 mg, como la dosis total del cristal de la presente invención y un fármaco concomitante, por 1 kg/peso corporal de un mamífero, y esta cantidad se administra generalmente en de 1 a 3 porciones al día.

50 En la administración de un agente de combinación de la presente invención, el cristal de la presente invención se puede administrar después de la administración del fármaco concomitante o el fármaco concomitante puede administrarse después de la administración del cristal de la presente invención, aunque pueden administrarse simultáneamente. Cuando se administra en un intervalo de tiempo, el intervalo difiere dependiendo del ingrediente eficaz a administrar, la forma farmacéutica y método de administración, y por ejemplo, cuando el fármaco concomitante se administra primero, se ejemplifica un método en el que se administra el cristal de la presente invención dentro de un intervalo de tiempo de 1 minuto a 3 días, preferiblemente de 10 minutos a 1 día, más

55 preferiblemente de 15 minutos a 1 hora después de la administración del fármaco concomitante. Cuando el cristal de la presente invención se administra primero, se ejemplifica un método en el que se administra el fármaco concomitante dentro del intervalo de tiempo de 1 minuto a 1 día, preferiblemente de 10 minutos a 6 horas, más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora después de la administración del cristal de la presente invención. Como un método para la administración concomitante del agente Z, se puede mencionar un método similar.

En el agente concomitante de la presente invención, el contenido del cristal de la presente invención en todo el agente concomitante varía dependiendo de la forma del agente concomitante, y es generalmente de aproximadamente 0,1% en peso a 65% en peso, preferiblemente de 0,3% en peso a 50% en peso, más preferiblemente de 0,5% en peso a 20% en peso.

5 Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos de Referencia y a los Ejemplos, que no deben interpretarse como limitativos.

En los siguientes Ejemplos de referencia y Ejemplos, la relación mostrada para los disolventes mixtos es una relación de volumen a menos que se especifique lo contrario. El % muestra el % en peso a menos que se especifique lo contrario.

La difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo A se midió utilizando un difractor de rayos X RINT2000 (Rigaku), y la difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo B se midió usando un RINT2500V (Rigaku).

El contenido de ácido clorhídrico se midió utilizando cromatografía iónica (fabricada por DIONEX).

Las abreviaturas en los Ejemplos de referencia y Ejemplos significan lo siguiente.

15 s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuartete, dd: doblete de doblete, dt: doblete de triplete, m: multiplete, br: ancho, tt: triple de triplete, y J: constante de acoplamiento

Ejemplo de Referencia A

(3S,5R)-3-[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Se obtuvo (3S,5R)-3-[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 146 del documento de patente internacional WO 2009/154300.

25 Se disuelve (3S,5R)-3-[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en tolueno. La solución se calienta entre 35 y 45° C, se añade heptano gota a gota, y la mezcla se agita durante 30 minutos o más. La mezcla se deja enfriar entre 20 y 30° C y se agita durante 2 horas. Los cristales precipitados se recogen por filtración y se lavan con tolueno-heptano. Los cristales se secan a presión reducida a 50° C para dar (3S,5R)-3-[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como cristales.

Ejemplo de referencia 1

30 Hidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (cristales de tipo A)

35 Se suspendió/disolvió 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (300 g) en ácido clorhídrico 3N (1.200 ml) y acetato de etilo (60 ml), y la mezcla se agitó entre 25 y 35° C durante 3 horas o más. Después de completarse la reacción, se añadió acetato de etilo (2.400 ml) a la misma temperatura. Después de la adición, se añadió amoníaco acuoso al 25% (600 ml) con enfriamiento. Después de la adición con agitación, se añadió amoníaco acuoso al 5% (600 ml) a la capa orgánica extraída y la mezcla se agitó. Después de la agitación, la capa orgánica obtenida se concentró hasta que el disolvente dejó de evaporarse. Después de la concentración, el concentrado se disolvió en acetato de etilo (1.500 ml), la solución disuelta se colocó en un recipiente de cristalización, y el recipiente usado se lavó con acetato de etilo (750 ml).

40 Después del lavado, la mezcla se calentó entre 45 y 55° C con agitación. Después del calentamiento, se añadió ácido clorhídrico 4N-acetato de etilo (131,3 ml) gota a gota a la misma temperatura. Después de la adición gota a gota, el precipitado se disolvió a la misma temperatura. Después de que se confirmó la disolución, se añadió heptano (750 ml) entre 40 y 50° C, y después de la adición, la mezcla se dejó enfriar entre 25 y 35° C. Después del enfriamiento, se añadieron los cristales de siembra (300 mg) cristales de tipo A obtenidos según el método descrito

45 en el Ejemplo 265 del documento de patente internacional WO 2009/154300, y la mezcla se agitó durante 30 minutos o más. Después de la agitación, la mezcla se calentó entre 40 y 45° C, y se añadió heptano (1.500 ml) gota a gota. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura. Después, la mezcla se enfrió lentamente a 5° C o más bajo, y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de la agitación, se recogieron los cristales por filtración y se lavaron con acetato de etilo-heptano (1:1, 600 ml) para dar

50 cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron bajo presión reducida a 50° C para dar el hidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida en forma de un polvo cristalino (cristales de tipo A, 198,82 g, rendimiento 74,1%).

Ejemplo de Referencia 2

Hidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (cristales de tipo A)

5 Se disolvió en agua (7.500 ml) el monohidrato del metanosulfonato de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (1.500 g). Se añadió bicarbonato de sodio acuoso (NaHCO₃ 411 g, agua 7.500 ml) preparado de antemano a la solución disuelta, y se agitó la mezcla. Bajo agitación, se añadió acetato de etilo (15.000 ml) y se agitó la mezcla. Después de la agitación, se añadió acetato de etilo (15.000 ml) a la capa acuosa extraída y se agitó la mezcla. Después de la agitación, se añadió de nuevo acetato de etilo (15.000 ml) a la capa acuosa extraída y se agitó la mezcla. Se combinó la capa orgánica obtenida, y la mezcla se concentró hasta aproximadamente 8 l. Se añadió acetato de etilo (10.000 ml) a la solución concentrada, y la mezcla se concentró hasta aproximadamente 8 l. La solución concentrada se dejó reposar durante la noche. Se añadió a la solución concentrada que se dejó en reposo durante la noche acetato de etilo (10.000 ml), y la mezcla se concentró hasta aproximadamente 8 l. Se añadió acetato de etilo (12.500 ml) a la solución concentrada y la mezcla se calentó entre 45 y 55° C con agitación. Después del aumento de la temperatura, se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4N-acetato de etilo (730 ml). Después de la adición gota a gota, el precipitado se disolvió. Después de que se confirmara la disolución, se añadió heptano (6.000 ml), y la mezcla se dejó enfriar entre 35 y 40° C. Después del enfriamiento, se añadieron los cristales de siembra (1,5 g) de tipo A obtenidos según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 3, y se añadió heptano (12.800 ml) gota a gota a la misma temperatura. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se calentó entre 40 y 50° C y se agitó durante 1 hora o más. Después de la agitación, la mezcla se dejó enfriar entre 20 y 30° C y se agitó durante 1 hora o más a la misma temperatura. Después de la agitación, se recogieron los cristales por filtración y se lavaron con acetato de etilo-heptano (1:1, 4.600 ml) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos fueron secados bajo presión reducida a 50° C para dar el hidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida en forma de un polvo cristalino (cristales de tipo A, 1195 g, rendimiento 91,2%).

Ejemplo de Referencia 3

Hidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (cristales de tipo A)

30 Se suspendió el hidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (cristales de tipo A 190 g) en 2-propanol-acetato de etilo (1:7,5, 2.153 ml). Después, la mezcla se disolvió por calefacción entre 40 y 50° C. Después de que se confirmara la disolución, se añadió gota a gota heptano (1.330 ml). A continuación, se añadieron los cristales de siembra (190 mg) de cristales de tipo A obtenidos según el método descrito en el Ejemplo 265 del documento de patente internacional WO 2009/154300, y se añadió heptano (570 ml) gota a gota. Después de la agitación, la mezcla se dejó enfriar entre 25 y 30° C y se agitó durante 1 hora. Después de la agitación, se calentó la mezcla entre 40 y 50° C y se agitó durante 1 hora. Después de la agitación, la mezcla se dejó enfriar entre 20 y 25° C y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de la agitación, se recogieron los cristales por filtración y se lavaron con acetato de etilo-heptano (1:1, 570 ml) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron bajo presión reducida a 50° C para dar un polvo cristalino con un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra picos característicos en espaciamientos reticulares (d) de aproximadamente 17,18, 12,27, 8,73, 7,13, y 4,76 angstroms (cristales de tipo A, 155,7 g, rendimiento del 81,9%). Los resultados de la medición de la difracción de rayos X de polvo se muestran en la siguiente Tabla.

Tabla 1

Datos de difracción de rayos X de polvo (cristales de tipo A)

2θ (°)	Valor de d (Å)	Intensidad relativa (%)
5,14	17,18	100
7,20	12,27	25
10,12	8,73	43
12,40	7,13	59
18,64	4,76	100

45

Como resultado de un análisis de contenido de ácido clorhídrico, se confirmó que el hidrocloreto anteriormente mencionado era un monohidrocloreto.

contenido de ácido clorhídrico teórico 6,8%, valor medido 6,8%

Ejemplo de Referencia 4

5 (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-benzimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

1) Se añadió tolueno (500 ml) a o-nitroanilina (50,0 g, 0,362 moles), bromuro de tetrabutilamonio (58,3 g, 0,181 moles) y bromuro de potasio (43,1 g, 0,362 moles). Se añadieron entre 20 y 30° C 1-cloro-4-metoxibutano (66,6 g, 0,543 moles) y una solución acuosa de hidróxido sódico al 50% p/v (145 ml, 1,81 moles). La mezcla de reacción se calentó entre 85 y 95° C, y se agitó durante 6 horas. Después de dejarla enfriar entre 20 y 30° C, la mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua (250 ml), ácido clorhídrico 1 N (250 ml x 2), bicarbonato de sodio acuoso al 5% p/v (250 ml) y agua (250 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida, hasta el contenido (250 ml), y se añadió tolueno (100 ml) para dar una solución de tolueno (350 ml) de N-(4-metoxibutil)-2-nitroanilina (100% de rendimiento). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,64-1,89 (m, 4H), 3,25-3,39 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,44 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,63 (ddd, J = 8,5, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 8,5, 6,9, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (br s, 1H), 8,17 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H).

2) A una solución en tolueno (350 ml) de N-(4-metoxibutil)-2-nitroanilina se añadieron 10% Pd/C (de tipo K, producto que contiene 50% de agua, 10,0 g) y tolueno (100 ml). La mezcla se agitó entre 20 y 30° C durante 3 horas bajo presión de hidrógeno (0,1 MPa). Bajo una corriente de nitrógeno, el catalizador se separó por filtración y el residuo se lavó con tolueno (100 ml). El agua en el filtrado se eliminó por partición, se añadió sulfato de magnesio (25,0 g) entre 20 y 30° C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sulfato de magnesio se separó por filtración y el residuo se lavó con tolueno (100 ml) para dar una solución en tolueno de N-(4-metoxibutil)-o-fenilendiamina (rendimiento 100%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,67-1,78 (m, 4H), 3,12-3,14 (m, 2H), 3,32 (br, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,41-3,47 (m, 2H), 6,63-6,69 (m, 2H), 6,69-6,74 (m, 1H), 6,82 (td, J = 7,57, 1,58 Hz, 1H).

3) Se enfrió una solución de N-(4-metoxibutil)-o-fenilendiamina en tolueno entre 0 y 10° C, y se añadieron ácido acético (65,2 g, 1,09 moles) y 2,2,2-tricloroacetimidato de metilo (70,3 g, 0,398 moles). Después de agitar entre 0 y 10° C durante 30 minutos, la mezcla se agitó entre 20 y 30° C durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con 5% p/v de salmuera (250 ml), una solución mixta de ácido clorhídrico 2N/5% p/v de salmuera (1:1, 250 ml x 2), 5% p/v de bicarbonato de sodio en agua (250 ml) y 5% p/v de salmuera (250 ml). Bajo una corriente de nitrógeno, se añadió sulfato de magnesio (25,0 g) a la capa orgánica entre 20 y 30° C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sulfato de magnesio se separó por filtración y el residuo se lavó con tolueno (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el contenido (150 ml). La solución concentrada se agitó entre 20 y 30° C, los cristales se precipitaron, y se añadió heptano (750 ml) gota a gota. La solución cristalizada se calentó entre 40 y 50° C y se agitó durante 30 minutos. Después de la agitación, la solución se enfrió entre 0 y 10° C y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con tolueno-heptano (1:5, 150 ml) y se secaron bajo presión reducida a 40° C para dar 1-(4-metoxibutil)-2-triclorometil-1H-benzimidazol como cristales de color marrón pálido (96,5 g, rendimiento del 82,9% a partir de o-nitroanilina). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,68-1,85 (m, 2H), 1,99-2,17 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,48 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,50-4,65 (m, 2H), 7,27-7,49 (m, 4H), 7,82-7,93 (m, 1H). Análisis elemental calculado para C₁₃H₁₅Cl₃N₂O: C, 48,55; H, 4,70; N, 8,71; Cl, 33,07. Encontrado: C, 48,30; H, 4,61; N, 8,74; Cl, 33,30.

4) A una mezcla del ácido piridin-3,5-dicarboxílico (110 g, 0,66 moles) y metanol (660 ml) se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (226,0 g, 2,30 moles) a 50° C o más bajo. Después, la mezcla se calentó entre 55 y 65° C y se agitó durante 7 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar entre 40 y 50° C, y se añadió agua (220 ml). Además, se añadió amoniaco acuoso al 5% (aproximadamente 1,10 l) gota a gota entre 40 y 50° C para ajustar la mezcla a pH 8,0-8,5. Después de agitar entre 40 y 50° C durante 30 minutos, la mezcla se enfrió entre 0 y 10° C y se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron sucesivamente con metanol-agua (1:3, 165 ml) y agua (440 ml), y se secaron bajo presión reducida a 50° C para dar dimetil piridin-3,5-dicarbonato como un polvo cristalino blanco (105,0 g, rendimiento del 82,0%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,00 (s, 6H), 8,87 (s, 1H), 9,37 (s, 2H). Análisis elemental calculado para C₉H₉NO₄: C, 55,39; H, 4,65; N, 7,18; O, 32,79. Encontrado: C, 55,42; H, 4,65; N, 7,16.

5) Se cargaron dimetil piridin-3,5-dicarbonato (100 g, 0,51 moles) y dimetilacetamida (400 ml) en una autoclave (1 l), se añadió ácido trifluoroacético (59,2 ml, 0,77 moles) gota a gota a 30° C o más bajo, y 10% de Pd-C (tipo PE, 20,0 g). La mezcla se agitó entre 55 y 65° C durante 12 horas bajo presión de hidrógeno (0,5-0,7 MPa). El catalizador se separó por filtración y el residuo se lavó con dimetilacetamida (50 ml x 2). Los filtrados se combinaron, y se añadió trietilamina (77,8 g, 0,77 moles) gota a gota entre 20 y 30° C para ajustar la mezcla a pH de 9,0 a 10,0. Se añadió bicarbonato de di-terc-butilo (134 g, 0,614 moles) gota a gota entre 30 y 40° C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar entre 20 y 30° C, se añadió acetato de etilo (600 ml), y la mezcla se lavó con agua (900 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (400 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con 5% p/v de ácido cítrico-10% p/v de salmuera (600

ml), bicarbonato de sodio acuoso al 3% (600 ml) y agua (600 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para el contenido (200 ml), se añadió metanol (250 ml) a la solución concentrada, y la mezcla se concentró a presión reducida para el contenido (200 ml). Se añadió metanol (250 ml) de nuevo a la solución concentrada, la mezcla se concentró a presión reducida para el contenido (200 ml) y se añadió metanol (2,40 l). A esta solución se añadió agua (18,5 g, 1,03 moles) y carbonato de cesio (417 g, 1,28 moles), y la mezcla se agitó entre 55 y 65° C durante aproximadamente 24 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar entre 20 y 30° C y se concentró para el contenido (700 ml), y se añadió tetrahidrofurano (500 ml). A esta solución se añadió gota a gota ácido clorhídrico 2N (1,28 l, 2,56 moles) entre 15 y 35° C, y la mezcla se ajustó a pH 3,0-3,5 y se agitó entre 20 y 30° C durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (750 ml x 2), y la capa orgánica se lavó con 10% p/v de salmuera (500 ml x 3). La capa orgánica se concentró a presión reducida para el contenido (300 ml) y se añadió acetato de etilo al contenido (650 ml). El concentrado se calentó entre 55 y 65° C, y se añadió heptano (500 ml) gota a gota. La mezcla se dejó enfriar entre 20 y 30° C y se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo-heptano (1:1, 120 ml), y se secaron bajo presión reducida a 50° C para dar el ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3,5-dicarboxílico como un polvo cristalino de color blanco (113,3 g, rendimiento 80,9%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40 (s, 9H), 1,44-1,61 (m, 1H), 2,21-2,26 (m, 1H), 2,31-2,41 (m, 2H), 4,10-4,12 (m, 2H). Análisis elemental calculado para C₁₂H₁₉NO₆: C, 52,74; H, 7,01; N, 5,13; O, 35,13. Encontrado: C, 52,96; H, 6,99; N, 5,39.

6) Bajo una corriente de nitrógeno, el ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3,5-dicarboxílico (5,00 g, 18,3 mmoles) se suspendió en tetrahidrofurano (10,0 ml) y se añadió anhídrido trifluoroacético (3,80 ml, 27,5 mmoles) gota a gota entre 20 y 30° C. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó entre 20 y 30° C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota heptano (20,0 ml) entre 20 y 30° C, y la mezcla se enfrió entre 0 y 10° C y se agitó durante 3 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con heptano (3,00 ml), y se secaron bajo presión reducida a 40° C para dar el 2,4-dioxo-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonano-7-carboxilato de terc-butilo como un polvo cristalino de color blanco (4,03 g, rendimiento del 86,1%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 1,93-1,99 (m, 1H), 2,40-2,46 (m, 1H), 3,06-3,11 (m, 4H), 4,50-4,54 (m, 2H). Análisis elemental calculado para C₁₂H₁₇NO₅: C, 56,46; H, 6,71; N, 5,49; O, 31,34. Encontrado: C, 56,51; H, 6,63; N, 5,69.

7) Bajo una corriente de nitrógeno, se cargaron quinidina (69,9 g, 0,215 moles) y tetrahidrofurano (200 ml) y la mezcla se enfrió entre -5 y 5° C. Se añadió 2,4-dioxo-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (50,0 g, 0,196 moles) a la misma temperatura, y el recipiente utilizado se lavó con tetrahidrofurano (50,0 ml). Se añadió metanol (9,41 g, 0,294 moles) gota a gota entre -5 y 5° C, y la mezcla se agitó entre -5 y 5° C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo (350 ml) y solución acuosa de ácido cítrico al 20% p/v (250 ml), y la mezcla se repartió. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (125 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con una solución acuosa de ácido cítrico al 20% p/v (250 ml) y agua (250 ml x 2). La capa orgánica se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron etanol (100 ml) y acetato de etilo (450 ml), la mezcla se calentó entre 60 y 70° C, y se añadió (R)-fenetilamina (23,7 g, 0,196 moles). La mezcla se agitó entre 50 y 60° C durante 1 hora, entre 20 y 30° C durante 1 hora y entre -5 y 5° C durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con etanol-acetato de etilo (2:9, 100 ml), y se secaron bajo presión reducida a 50° C para dar la sal de (1R)-1-feniletilamina del ácido (3S,5R)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico como un polvo cristalino blanco (55,7 g, rendimiento del 69,6%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (s, 9H), 1,43-1,51 (m, 3H), 2,6-2,14 (m, 1H), 2,21-2,26 (m, 1H), 2,39-2,44 (m, 1H), 2,52-2,53 (m, 1H), 2,57 (br s, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,12 (br s, 2H), 4,19-4,26 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,45-7,48 (m, 2H). Análisis elemental calculado para C₂₁H₃₂N₂O₆: C, 61,75; H, 7,90; N, 6,86; O, 23,50. Encontrado: C, 61,54; H, 7,77; N, 6,86.

8) Se cargaron la sal de (1R)-1-feniletilamina del ácido (3S,5R)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (20,0 g, 49,0 mmoles), metanol (20 ml) y agua (80 ml). Se añadió una solución de ácido cítrico (11,3 g, 58,8 mmoles) en agua (20,0 ml) gota a gota entre 20 y 30° C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua (60 ml) y se secaron a presión reducida a 50° C para dar el ácido (3S,5R)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico como un polvo cristalino blanco (13,5 g, rendimiento del 96,1%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (s, 9H), 1,46-1,59 (m, 1H), 2,22-2,27 (m, 1H), 2,37-2,45 (m, 2H), 2,63-2,73 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,14 (br s, 2H), 12,51 (br s, 1H). Análisis elemental calculado para C₁₃H₂₁NO₆: C, 54,35; H, 7,37; N, 4,88; O, 33,41. Encontrado: C, 54,14; H, 7,28; N, 4,85.

9) Bajo una corriente de nitrógeno se cargaron el ácido, (3S,5R)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (30,0 g, 104 mmoles), trietilamina (31,7 g, 313 mmoles) y tolueno (180 ml). Se añadió una solución de difenilfosforilazida (28,7 g, 313 mmoles) en tolueno (30,0 ml) gota a gota entre 15 y 35° C. Después de agitar a 30 ± 5° C durante 30 minutos, la mezcla se calentó entre 65 y 75° C y se agitó durante 30 minutos. Se añadió alcohol bencílico (12,4 g, 115 mmoles) gota a gota entre 60 y 70° C. La mezcla se calentó entre 80 y 90° C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar entre 20 y 30° C, y se añadió una solución de nitrito sódico (7,20 g, 104 mmoles) en agua (150 ml), la mezcla se agitó durante 1 hora, y la capa acuosa se separó. La capa orgánica se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso al 5% p/v (150 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 20% p/v (150 ml) y salmuera al 5% p/v (150 ml), y la capa orgánica se concentró a presión reducida. Se añadió metanol al residuo (60,0 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Una operación similar se realizó una vez más. Al residuo se añadió metanol para dar el contenido (90,0 g). Se añadió una solución de hidróxido de

sodio acuosa 2N (62,6 ml, 125 mmoles) entre 15 y 35° C, y la mezcla se agitó a 30 ± 5° C durante 1 hora. Se añadieron metanol (120 ml) y solución acuosa de ácido cítrico al 20% p/v (300 ml) entre 20 y 30° C para ajustar el pH de la mezcla a de 3,0 - 3,5. Después de agitar entre 50 y 60° C durante 30 minutos, la mezcla se dejó enfriar entre 20 y 30° C y se agitó durante 1 hora. Además, la mezcla se agitó entre 0 y 10° C durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua (90,0 ml) y se secaron a presión reducida a 50° C para dar el ácido (3R,5S)-5-[[[benciloxi]carbonil]amino]-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico como un polvo cristalino blanco (35,0 g, rendimiento del 88,6%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,41 (s, 9H), 2,11 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,40-2,48 (m, 4H), 2,62 (br s, 1H), 4,08 (t, J = 14,4 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 7,31-7,41 (m, 5H), 12,53 (br s, 1H). Análisis elemental, calculado para C₁₉H₂₆N₂O₆: C, 60,30; H, 6,93; N, 7,40; O, 25,37. Encontrado: C, 60,03; H, 6,99; N, 7,41.

10) Bajo una corriente de nitrógeno, se cargaron el ácido (3R,5S)-5-[[[benciloxi]carbonil]amino]-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (30,0 g, 79,3 mmoles), morfolina (7,60 g, 87,2 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,43 g, 15,9 mmoles) y dimetilacetamida (90,0 ml). Se añadió hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (16,7 g, 87,1 mmoles) entre 20 y 30° C, y la mezcla se agitó entre 45 y 55° C durante 1 hora. Se añadieron tetrahidrofurano (90,0 ml) y agua (210 ml) sucesivamente gota a gota entre 45 y 55° C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar entre 20 y 30° C y se agitó durante 1 hora, los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con tetrahidrofurano-agua (1:3, 120 ml), y se secaron a presión reducida a 50° C para dar el piperidin-1-(3S,5R)-3-[[[benciloxi]carbonil]amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)carboxilato de terc-butilo como un polvo cristalino blanco (32,7 g, rendimiento 92,3%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,41 (s, 9H), 1,49-1,57 (m, 1H), 1,87 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,43 (br s, 1H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,79-2,83 (m, 1H), 3,37-3,54 (m, 9H), 3,89 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,06 (br s, 1H), 5,03 (s, 2H), 7,30-7,38 (m, 5H). Análisis elemental calculado para C₂₃H₃₃N₃O₆: C, 61,73; H, 7,43; N, 9,39; O, 21,45. Encontrado: C, 61,59; H, 7,50; N, 9,43.

11) Se cargaron piperidin-1-(3S,5R)-3-[[[benciloxi]carbonil]amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)carboxilato de terc-butilo (30,0 g, 67,0 mmoles), isobutilaldehído (7,25 g, 101 mmoles), Pd-C al 10% (Tipo PE, 1,50 g) y metanol (240 ml). La mezcla se agitó entre 20 y 30° C durante 4 horas bajo presión de hidrógeno (de 0,2 a 0,3 MPa). El catalizador se separó por filtración y el residuo se lavó con metanol (60,0 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo (60,0 ml), y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo para dar el contenido (360 ml). La mezcla se calentó entre 45 y 55° C, y se añadió ácido succínico (7,90 g, 67,0 mmoles). La mezcla se agitó entre 45 y 55° C durante 1 hora, se dejó enfriar entre 20 y 30° C, y se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo (90,0 ml), y se secaron a presión reducida a 50° C para dar el (3S,5R)-3-[[[2-metilpropil]amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo succinato como un polvo cristalino blanco (30,2 g, rendimiento del 92,5%). ¹H-RMN (300 MHz, D₂O) δ 1,02 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,97-2,09 (m, 2H), 2,26-2,30 (m, 1H), 2,55 (s, 4H), 2,99 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,23 (br s, 1H), 3,39-3,45 (m, 2H), 3,53-3,80 (m, 10H), 3,82-3,93 (br s, 1H). Análisis elemental, calculado para C₂₃H₄₁N₃O₈: C, 56,66; H, 8,48; N, 8,62; O, 26,25. Encontrado: C, 56,48; H, 8,46; N, 8,39.

12) Se cargaron terc-butyl (3S,5R)-3-[[[2-metilpropil]amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)] piperidin-1-carboxilato de terc-butilo succinato (30,3 g, 62,2 mmoles), acetonitrilo (60,0 ml) y agua (40,0 ml). Después, se añadió carbonato de potasio (34,4 g, 0,249 mmoles), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió 1-(4-metoxibutil)-2-triclorometil-1H-bencimidazol (20,0 g, 62,2 mmoles), y la mezcla se agitó entre 70 y 80° C durante 2 horas. Se añadió sulfóxido de dimetilo (15,0 ml), y la mezcla se agitó entre 70 y 80° C durante 6 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar entre 20 y 30° C, se añadieron agua (120 ml) y tolueno (240 ml), y la mezcla se repartió. La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera al 10% p/v (100 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10% p/v (100 ml) y salmuera al 10% p/v (100 ml). A la capa orgánica se añadió carbón activado Shirasagi A (1,0 g), y la mezcla se agitó entre 20 y 30° C durante 30 minutos. El carbón activado se separó por filtración y se lavó con tolueno (40,0 ml), y el filtrado se concentró a presión reducida hasta 110 ml. Después de calentar entre 35 y 45° C, se añadió gota a gota heptano (280 ml). Se añadió (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil]-(2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de cristales (10 mg) entre 35 y 45° C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió heptano (140 ml) gota a gota entre 35 y 45° C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar entre 20 y 30° C y se agitó durante 2 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con tolueno-heptano (1:5, 40,0 ml), y se secaron a presión reducida a 50° C para dar el (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil]-(2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un polvo cristalino de color blanco amarillento pálido (27,7 g, rendimiento del 74,2%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,68-0,80 (m, 3H), 0,96-1,08 (m, 3H), 1,31 (br s, 5H), 1,49 (s, 4H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,71 (br s, 0,5H), 1,92-2,05 (m, 3H), 2,5-2,24 (m, 2H), 2,45 (br s, 1H), 2,60 (br s, 1H), 2,72-2,96 (m, 2H), 3,26-3,35 (m, 3H), 3,35-3,47 (m, 2H), 3,47-3,73 (m, 10H), 4,02-4,26 (m, 2H), 4,26-4,34 (m, 1H), 4,34-4,47 (m, 0,5H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,29-7,41 (m, 1H), 7,41-7,53 (m, 1H), 7,64 (br s, 0,5H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 0,5H). Análisis elemental calculado para C₃₂H₄₉N₅O₆: C, 64,08; H, 8,23; N, 11,68; O, 16,01. Encontrado: C, 63,82; H, 8,12; N, 11,64.

Ejemplo 1

Hidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (cristal de tipo B)

Se añadió (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil](2-metilpropil)amino]-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (20 kg) a ácido clorhídrico acuoso 3N (ácido clorhídrico concentrado 20 l, agua 60 l) preparado con antelación, y después se añadió acetato de etilo (4 l). Después de la adición, la mezcla se agitó entre 15 y 25° C durante 3 horas o más. Después de completarse la reacción, se añadieron agua (100 l) y acetato de etilo (200 l) a la misma temperatura. Después de la adición, la mezcla se ajustó con amoniaco acuoso al 25% (aproximadamente 19 l) a alrededor de pH 7 a 25° C o menos. Después del ajuste del pH, la capa orgánica extraída se guardó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (200 l). La capa re-extraída orgánica se guardó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (200 l). La misma operación se repitió de nuevo, y las capas orgánicas obtenidas se combinaron y la mezcla se concentró. Después de la concentración, se añadió acetato de etilo (100 l) y la mezcla se concentró de nuevo. La misma operación se repitió de nuevo. Después de la concentración, se añadieron acetato de etilo (125 l) y 2-propanol (20 l), y la mezcla se calentó entre 35 y 45° C. Después de la subida de la temperatura, se añadió ácido clorhídrico 4N-acetato de etilo (8,34 l) a la misma temperatura. Después de la adición, se añadieron los cristales de siembra (20 g) de cristal de tipo B obtenidos según el método descrito en el Ejemplo (6-3) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante 30 minutos o más. Después de la agitación, se añadió heptano (200 l) gota a gota entre 35 y 45° C durante 30 minutos o más. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 30 minutos o más a la misma temperatura. Después, la mezcla se enfrió lentamente entre 20 y 30° C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos o más. Después de la agitación, se recogieron los cristales por filtración y se lavaron con 2-propanol-acetato de etilo-heptano (1:6:8, 60 l) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida entre 45 y 55° C para dar el hidrocloreto de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida como un polvo cristalino (cristal de tipo B, 16,446 kg, rendimiento 92,0%).

Ejemplo 2

Hidrocloreto de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (cristales de tipo B)

Se suspendió el hidrocloreto de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (cristales de tipo B, 16,3 kg) en 2-propanol (65,2 l). A continuación, la suspensión se disolvió por calentamiento entre 65 y 75° C. Después de la confirmación de la disolución se llevó a cabo la filtración para eliminar el polvo, y el residuo se lavó con 2-propanol (16,3 l). El filtrado obtenido y lavado se enfrió entre 50 y 60° C, y se añadieron los cristales de siembra (16,3 g) de cristales de tipo B obtenidos según el método descrito en el Ejemplo (6-3). Después de la adición, la mezcla se dejó enfriar entre 45 y 55° C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos o más. Después de la agitación, se añadió heptano (326 l) gota a gota a la misma temperatura durante 30 minutos o más. Después de completar la adición gota a gota, se agitó la mezcla durante 1 hora o más. Después de la agitación, la mezcla se dejó enfriar entre 20 y 30° C y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora o más. Después de la agitación, se recogieron los cristales por filtración y se lavaron con 2-propanol-heptano (1:4, 48,9 l) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida entre 45 y 55° C para dar un polvo cristalino (cristal de tipo B, 13,28 kg, rendimiento 81,5%). Punto de fusión: 198° C

Como resultado del análisis de contenido de ácido clorhídrico, el hidrocloreto mencionado anteriormente se confirmó como un mono hidrocloreto

contenido teórico de ácido clorhídrico 6.8%, medido 6,9%

Ejemplo 3

Hidrocloreto de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (cristales de tipo B)

Los cristales de tipo A (3,0 g) obtenidos según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 1 se suspendieron en 2-propanol (30 ml) a temperatura ambiente, y la suspensión se disolvió entre 30 y 40° C. Después de la confirmación de la disolución, se añadieron los cristales de siembra (0,003 g) de cristales de tipo B obtenidos según el método descrito en el Ejemplo 4. Después de la adición, la mezcla se dejó enfriar entre 20 y 30° C y se agitó durante la noche. Después de la agitación, se recogieron los cristales por filtración y se lavaron con 2-propanol (9 ml) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron bajo presión reducida a 50° C para dar un polvo cristalino (cristales de tipo B, 2,03 g, rendimiento del 67,7%).

Ejemplo 4

Hidrocloreto de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (cristales de tipo B)

Los cristales de tipo A (550 g) obtenidos según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 2 se suspendieron en metil etil cetona (4.400 ml), y la suspensión se calentó entre 45 y 55° C. Después de la agitación, se añadió metil etil cetona (1.000 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó mientras que se aumentaba la temperatura entre 50

y 60° C, se dejó enfriar entre 20 y 30° C y se agitó. Después de la agitación, se recogieron los cristales por filtración y se lavaron con metil etil cetona (80 ml) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron bajo presión reducida entre 45 y 50° C para dar un polvo cristalino (cristales de tipo B, 531,95 g, rendimiento del 96,7%).

5 Ejemplo 5

Hidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (cristales de tipo B)

Los cristales de tipo A (6,0 g) obtenidos según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 2 se suspendieron en 2-propanol-acetato de etilo (1:15, 54 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la suspensión mientras se calentaba entre 45 y 55° C. Se observó precipitación de cristales a medida que la disolución procedió. Después de la observación de precipitación de cristales, la mezcla se dejó enfriar entre 20 y 30° C, y se agitó durante la noche. Después de la agitación, se recogieron los cristales por filtración y se lavaron con acetato de etilo (18 ml) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron bajo presión reducida a 50° C para dar un polvo cristalino (cristales de tipo B, 5,72 g, rendimiento del 95,3%).

15 Ejemplo 6

Hidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (cristales de tipo B)

(6-1)

El hidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (cristales de tipo B, 45,0 g) se suspendió en 2-propanol (360 ml). A continuación, la suspensión se disolvió por calentamiento entre 55 y 60° C. Después de la confirmación de la disolución, se llevó a cabo la filtración para eliminación del polvo, y el residuo se lavó con 2-propanol (45 ml). El filtrado y lavado después de la filtración de eliminación de polvo se agitó entre 55 y 65° C, pero no se confirmó ninguna precipitación. Después de la confirmación, la solución se dejó enfriar entre 35 y 45° C. Después del enfriamiento, se añadieron los cristales de siembra (0,045 g) de cristales de tipo B obtenidos según el método descrito en el Ejemplo 3. Después de la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora o más. Después de la agitación, se añadió heptano (1.620 ml) gota a gota a la misma temperatura. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos o más. Después de la agitación, la mezcla se dejó enfriar entre 20 y 30° C y se agitó durante 1 hora o más. Después de la agitación, se recogieron los cristales por filtración y se lavaron con 2-propanol-heptano (1:4, 135 ml) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron bajo presión reducida a 50° C para dar el hidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida en forma de un polvo cristalino (cristales de tipo B, 40,37 g, rendimiento del 89,7%).

(6-2)

Se suspendió el hidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (cristales de tipo B, 500 g) en 2-propanol (4.000 ml). A continuación, la suspensión se disolvió por calentamiento entre 55 y 65° C. Después de la confirmación de la disolución, se llevó a cabo la eliminación del polvo por filtración, y el residuo se lavó con 2-propanol (250 ml). Del mismo modo, el hidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (cristales de tipo B, 500 g) se suspendió en 2-propanol (4.000 ml). A continuación, la suspensión se disolvió por calentamiento entre 55 y 65° C. Después de la confirmación de la disolución, se llevó a cabo la eliminación del polvo por filtración, y el residuo se lavó con 2-propanol (250 ml). Los dos filtrados y lavados después de la eliminación del polvo por filtración mencionada anteriormente se combinaron y se agitaron entre 55 y 65° C, pero no se confirmó ninguna precipitación. Los recipientes utilizados se lavaron con 2-propanol (500 ml). Después de la confirmación, la solución se dejó enfriar entre 35 y 45° C. Después del enfriamiento, se añadieron los cristales de siembra (1 g) de cristales de tipo B obtenidos según el método descrito en el Ejemplo (6-1), y se añadió heptano (36.000 ml) gota a gota a la misma temperatura. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora o más. Después de la agitación, la mezcla se dejó enfriar entre 20 y 30° C y se agitó durante 1 hora o más. Después de la agitación, se recogieron los cristales por filtración y se lavaron con 2-propanol-heptano (1:4, 3.000 ml) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos fueron secados bajo presión reducida a 50° C para dar el hidrocloruro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida en forma de un polvo cristalino (cristales de tipo B, 880,53 g, rendimiento del 88,1%). Los cristales obtenidos de tipo B se pulverizaron en un molino eléctrico para dar un polvo cristalino (producto pulverizado, cristales de tipo B, 849 g).

(6-3)

El metanosulfonato de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida mono hidrato (9.000 g) se disolvió en agua (45.000 ml). Se añadió bicarbonato de

sodio acuoso (NaHCO_3 2.464 g, 45.000 ml de agua) preparado de antemano a la solución disuelta y la mezcla se agitó. Con agitación, se añadió acetato de etilo (90.000 ml) y se agitó la mezcla. Después de la agitación, se añadió acetato de etilo (90.000 ml) a la capa acuosa extraída y se agitó la mezcla. Después de la agitación, se añadió acetato de etilo (90.000 ml) a la capa acuosa extraída de nuevo y se agitó la mezcla. Las capas orgánicas obtenidas se combinaron y se concentraron a aproximadamente 27 l. A la solución concentrada se añadió acetato de etilo (45.000 ml), y la mezcla se concentró hasta aproximadamente 27 l. La solución concentrada se dejó reposar durante la noche. A la solución concentrada que se dejó en reposo se añadió acetato de etilo (45.000 ml), y la mezcla se concentró hasta aproximadamente 27 l. A la solución concentrada se añadió acetato de etilo (45.000 ml) y 2-propanol (9,000 ml), y la mezcla se calentó entre 45 y 55° C con agitación. Mientras que se calentaba, se añadió ácido clorhídrico 4N-acetato de etilo (4.399 ml) gota a gota a 40° C. Después de la adición gota a gota, se confirmó que la solución era homogénea y se dejó enfriar entre 35 y 45° C. Después del enfriamiento, se añadieron los cristales de siembra (9 g) de cristales de tipo B obtenidos según el método descrito en el Ejemplo (6-2), y se añadió heptano (90.000 ml) gota a gota a la misma temperatura. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora o más. Después de la agitación, la mezcla se enfrió entre 20 y 30° C y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora o más. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con 2-propanol-acetato de etilo-heptano (1:6:8, 9.000 ml) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron bajo presión reducida a 50° C para dar el hidrocloreto de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida en forma de un polvo cristalino (cristales de tipo B, 7.271 g, rendimiento del 92,5%). El hidrocloreto de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida (cristales de tipo B, 3.500 g) obtenido se suspendió en 2-propanol (28.000 ml). A continuación, la suspensión se disolvió por calentamiento entre 55 y 65° C. Después de la confirmación de la disolución, se llevó a cabo la eliminación de polvo por filtración, y el residuo se lavó con 2-propanol (3.500 ml). El filtrado y lavados después de la eliminación de polvo por filtración se agitaron entre 55 y 65° C, pero no se confirmó ninguna precipitación. Después de la confirmación, la solución se dejó enfriar entre 35 y 45° C. Después del enfriamiento, se añadieron los cristales de siembra (3,5 g) de cristales de tipo B obtenidos según el método descrito en el Ejemplo (6-2), y se añadió heptano (126.000 ml) gota a gota a la misma temperatura. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora o más. Después de la agitación, la mezcla se dejó enfriar entre 20 y 30° C y se agitó durante 1 hora o más. Después de la agitación, se recogieron los cristales por filtración y se lavaron con 2-propanol-heptano (1:4, 10.500 ml) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos fueron secados bajo presión reducida a 50° C para dar el hidrocloreto de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida en forma de un polvo cristalino (cristales de tipo B, 3.089 g, rendimiento del 88,3%). Los cristales de tipo B obtenidos (3.074 g) se pulverizaron en un molino eléctrico para dar un polvo cristalino con un patrón de difracción de rayos X de polvo mostrando picos característicos en espaciamientos interplanares (d) de aproximadamente 26,43, 7,62, 4,32, 3,08, 2,59 y 2,33 angstroms (producto pulverizado, cristales de tipo B, 3066 g, rendimiento del 99,7%). Los resultados de las mediciones de difracción de rayos X de polvo se muestran en la siguiente Tabla.

Tabla 2

Datos de difracción de rayos X de polvo (cristal de tipo B)

2θ (°)	Valor de d (Å)	Intensidad relativa (%)
3,34	26,43	100
11,60	7,62	12
20,54	4,32	29
28,98	3,08	15
34,54	2,59	14
38,64	2,33	11

Ejemplo Experimental 1: interconversión de la suspensión

Se midieron en viales cristales de tipo A, cristales de tipo B, y una mezcla (1:1) de cristales de tipo A y cristales de tipo B (cada uno 20 mg), y se añadió alcohol isopropílico (0,2 ml) para dar una suspensión que contenía un exceso de sólidos restantes en la misma. El vial se selló y se agitó en una rueda de suspensión a temperatura ambiente durante 1 día a rotación constante. A partir de entonces, los sólidos se recogieron por filtración. Como resultado de las mediciones de difracción de rayos X de polvo, se confirmó que los cristales de tipo A, y la mezcla (1:1) de cristales de tipo A y cristales de tipo B se convirtieron en cristales de tipo B en un día. Los cristales de Tipo B no mostraron ningún cambio. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

De los resultados del experimento de suspensión, se asume que los cristales de tipo B son termodinámicamente estables a temperatura ambiente en comparación con los cristales de tipo A.

Tabla 3

Resultados del experimento de suspensión a temperatura ambiente

Disolvente	Cantidad de compuesto (mg)	Volumen de disolvente (ml)	Forma de los cristales	
			antes de la suspensión	1 día más tarde
alcohol isopropílico	20	0,2	cristales de tipo A	cristales de tipo B
alcohol isopropílico	20	0,2	cristales de tipo B	cristales de tipo B
alcohol isopropílico	20	0,2	mezcla (1:1) de cristales de tipo A y cristales de tipo B	cristales de tipo B

5

Ejemplo experimental 2: análisis de adsorción de humedad

La adsorción de humedad de los cristales de tipo A y de los cristales de tipo B fue analizada automáticamente por un analizador gravimétrico simétrico VTI en modo de paso isotérmico (SGA-100 para cristales de tipo A, SGA-CX para cristales de tipo B). Se expusieron las muestras a diversas humedades relativas (HR) a 25° C. El peso de las muestras en cada humedad relativa se registró después del equilibrio (cambio de peso de menos de 0,02% dentro de 10 minutos). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

10

Tabla 4

Cristales de tipo A		Cristales de tipo B	
humedad relativa (RH%)	nivel (%) de cambio de peso	humedad relativa (RH%)	nivel (%) de cambio de peso
30	-0,1	30	0,0
50	0,0	50	0,5
70	7,6	70	0,9

Ejemplo experimental 3: ensayo de disolución

Se añadieron 2-butanona, acetato de etilo, tolueno, n-heptano y terc-butilmetil éter (5 ml cada uno), a cristales de tipo A y cristales de tipo B (cada uno 50 mg) y se midió la disolución usando una suspensión de polvo (25° C, 2 horas). La suspensión se centrifugó, el sobrenadante se filtró con un filtro (tamaño de poro 0,22 micras), y se evaporó el disolvente del filtrado bajo una atmósfera de nitrógeno. El residuo obtenido por evaporación se disolvió en una solución mixta de solución acuosa de acetato de amonio 50 mM/acetónitrilo (1:1), y se midió por HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

20

A partir de estos resultados, se asumió que el cristal de tipo B era termodinámicamente estable a temperatura ambiente (25° C) en comparación con el cristal de tipo A.

Tabla 5

	Solubilidad (µg/ml)	
	cristal de tipo A	cristal de tipo B
2-butanona	>10000	1800
Acetato de etilo	7300	280
Tolueno	>10000	4,6
n-heptano	1,7	0,8
Terc-butil metil éter	49	13

25

Aplicabilidad Industrial

El cristal de la presente invención tiene una actividad inhibidora de la renina importante, y es útil para la profilaxis o el tratamiento de la hipertensión y varios trastornos de los órganos causados por la hipertensión, y similares.

Esta aplicación se basa en la solicitud de patente N° 2010-137194 presentada en Japón.

REIVINDICACIONES

1. Un cristal del hidrocloreuro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos en espaciamentos interplanares (d) de aproximadamente $26,43 \pm 0,2$, $7,62 \pm 0,2$ y $4,32 \pm 0,2$ angstroms.
2. Un cristal del hidrocloreuro de 1-(4-metoxibutil)-N-(2-metilpropil)-N-[(3S,5R)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-carboxamida que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos en espaciamentos interplanares (d) de aproximadamente $26,43 \pm 0,2$, $7,62 \pm 0,2$, $4,32 \pm 0,2$, $3,08 \pm 0,2$, $2,59 \pm 0,2$ y $2,33 \pm 0,2$ angstroms.
3. Un medicamento que comprende el cristal de la reivindicación 1 o 2.
4. El medicamento de la reivindicación 3, que es un inhibidor de la renina.
5. El medicamento de la reivindicación 3, que es un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades circulatorias.
6. El medicamento de la reivindicación 3, que es un agente profiláctico o terapéutico para la hipertensión y/o diversos trastornos de los órganos causados por la hipertensión.
7. El medicamento de la reivindicación 3, que es un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades renales.
8. El uso del cristal de la reivindicación 1 o 2, para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades circulatorias.
9. El uso del cristal de la reivindicación 1 o 2, para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para la hipertensión y/o diversos trastornos de los órganos causados por la hipertensión.
10. El uso del cristal de la reivindicación 1 o 2, para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades renales.
11. El cristal de la reivindicación 1 o 2, para uso en la profilaxis o tratamiento de enfermedades circulatorias.
12. El cristal de la reivindicación 1 o 2, para uso en la profilaxis o tratamiento de la hipertensión y/o diversos trastornos de los órganos causados por la hipertensión.
13. El cristal de la reivindicación 1 o 2, para uso en la profilaxis o tratamiento de enfermedades renales.
14. El cristal de la reivindicación 1 o 2, para uso en la medicina.

Fig. 1

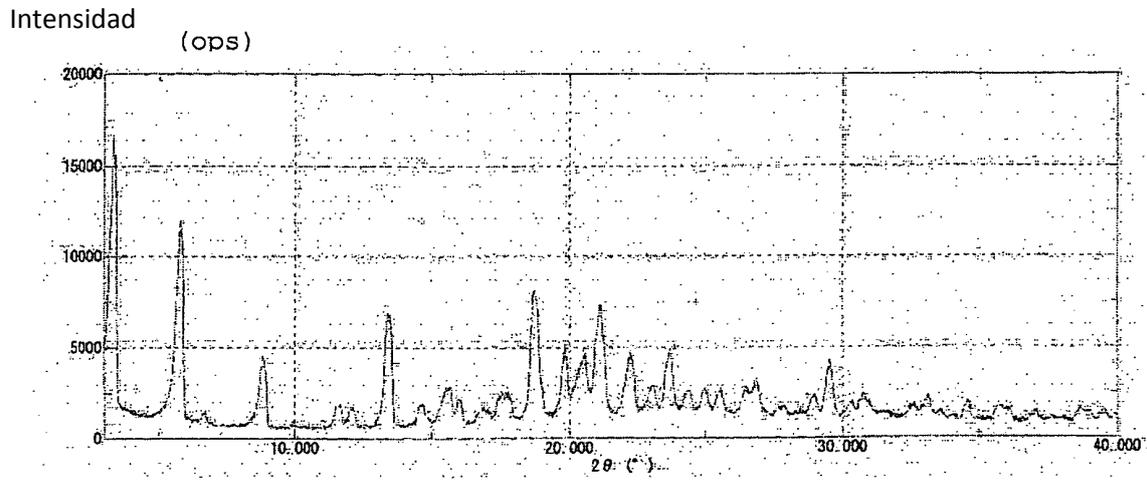


Fig. 2

