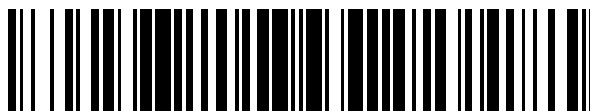


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 955**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2011** **E 11756251 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015** **EP 2548879**

54 Título: **Cristal de derivado de diamina y procedimiento de producción del mismo**

30 Prioridad:

19.03.2010 JP 2010063693

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

23.02.2016

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es:

SUZUKI, TETSUYA y
ONO, MAKOTO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 560 955 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 derivado de diamina y procedimiento de producción del mismo

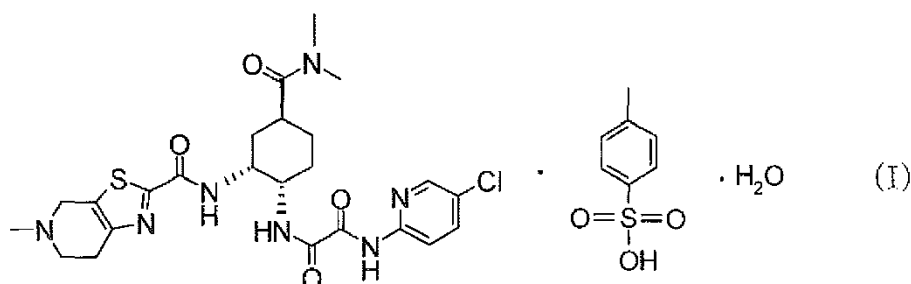
Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de cristales de un compuesto que exhibe un efecto inhibitor sobre el factor de coagulación de la sangre X activado (FXa) y es útil como agente para prevenir y/o tratar enfermedades trombóticas.

Técnica anterior

10 Se sabe que el p-toluensulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-yl)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo [5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida monohidrato representado por la siguiente fórmula (I) (en la presente memoria, también denominado compuesto I):

[Fórmula 1]



15 es un compuesto que exhibe un efecto inhibitor sobre el factor de coagulación de la sangre X activado (FXa) y es útil como fármaco preventivo y/o terapéutico para enfermedades trombóticas (documentos de patente 1 a 9). Los cristales descritos en el documento de patente 9 (en la presente memoria también denominado "cristales de forma I del compuesto I" o "cristales de Forma I") se conocen como cristales del compuesto I.

Lista de citas**Documento de patente**

20 Documento de patente 1: WO03/000657
 Documento de patente 2: WO03/000680
 Documento de patente 3: WO03/016302
 Documento de patente 4: WO04/058715
 Documento de patente 5: WO05/047296
 25 Documento de patente 6: WO07/032498
 Documento de patente 7: WO08/129846
 Documento de patente 8: WO08/156159
 Documento de patente 9: Publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público N° 2010 -254615

Resumen de la invención**Problema de la técnica**

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de producir nuevos cristales del compuesto I.

Solución al problema

35 En un intento de adquirir nuevos cristales del compuesto I, los presentes inventores no han podido obtener de forma reproducible y estable nuevos cristales del compuesto I, incluso en condiciones de cristalización variantes en procedimientos de agitación de suspensión espesa o recristalización usados para las búsquedas de polimorfos de cristal. No obstante, como resultado del ensayo y error, los presentes inventores han descubierto que se pueden obtener nuevos cristales (en la presente memoria también denominados "cristales de forma II del compuesto I" o "cristales de Forma II"; las expresiones "cristales de Forma II del compuesto I" o "cristales de Forma II" se usan de forma intercambiable en la presente memoria) de forma reproducible y estable únicamente en condiciones
 40 especiales, que implica convertir de forma temporal el compuesto I en un sólido amorfo o de baja cristalinidad y exponer el sólido amorfo o de baja cristalinidad en vapor del disolvente. La presente invención se ha realizado en base a este hallazgo.

En el presente documento se divulgan los siguientes:

- [1] Cristales de Forma II del compuesto I que comprenden un pico en un ángulo de difracción (2θ) de $22,3 \pm 0,2$ o $23,2 \pm 0,2$ ($^\circ$) en difracción de rayos X de polvo obtenido usando rayos Cu-K α ;
- [2] los cristales de acuerdo con [1] que comprenden picos en los ángulos de difracción (2θ) de $22,3 \pm 0,2$ o $23,2 \pm 0,2$ ($^\circ$) en difracción de rayos X de polvo obtenidos usando rayos Cu-K α ;
- [3] los cristales de acuerdo con [1], que comprenden adicionalmente un pico en un ángulo de difracción (2θ) de $21,5 \pm 0,2$ o $22,0 \pm 0,2$ ($^\circ$) en difracción de rayos X de polvo obtenido usando rayos Cu-K α ;
- [4] los cristales de acuerdo con [1], que comprenden picos en los ángulos de difracción (2θ) de $13,9 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, y $24,3 \pm 0,2$ ($^\circ$) en la difracción de rayos X de polvo usando rayos Cu-K α ;
- [5] los cristales de acuerdo con [1], en los que la difracción de rayos X de polvo obtenidos usando rayos Cu-K α muestra un patrón representado por (2) de la Figura 1(a) o la Figura 3;
- [6] los cristales de acuerdo con [1], en los que los cristales exhiben un perfil del análisis térmico diferencial (ATD) que tiene al menos un pico endotérmico en uno cualquiera de los intervalos de 160 $^\circ\text{C}$ a 170 $^\circ\text{C}$ y 215 $^\circ\text{C}$ a 225 $^\circ\text{C}$;
- [7] los cristales de acuerdo con [1], que comprenden una cualquiera banda de absorción seleccionada del grupo que consiste en 3313 ± 5 , 839 ± 1 y 828 ± 1 (cm^{-1}) en un patrón del espectro de absorción en el infrarrojo por transformada de Fourier;
- [8] los cristales de acuerdo con [1], en los que los cristales tienen al menos una característica seleccionada del grupo que consiste en los siguientes puntos (a) a (d):

- (a) un perfil del análisis térmico diferencial que tiene al menos un pico endotérmico en cada uno de los intervalos de 160 $^\circ\text{C}$ a 170 $^\circ\text{C}$, de 215 $^\circ\text{C}$ a 225 $^\circ\text{C}$ y de 260 $^\circ\text{C}$ a 270 $^\circ\text{C}$;
- (b) perfiles de análisis térmico diferencial (ATD) y termogravimetría (TG) representados por la Figura 5;
- (c) un patrón de espectro de absorción en el infrarrojo por transformada de Fourier representado por la Figura 6; y
- (d) un patrón de espectro de absorción en el infrarrojo por transformada de Fourier que muestra bandas de absorción y sus intensidades descritas en la siguiente tabla A:

Tabla A

Banda de absorción (cm^{-1})	Intensidad
3600 – 3200	Débil
3353 ± 5 3313 ± 5	Moderada
3100 – 2900	Débil
2700 – 2500	Débil
1675 ± 2	Fuerte
1614 ± 2	Fuerte
1505 ± 2	Fuerte
1222 ± 1	Fuerte
1172 ± 1	Fuerte
839 ± 1	Moderada
828 ± 1	Moderada

Específicamente, la presente invención se refiere a lo siguiente:

- [9] un procedimiento para producir cristales de Forma II del compuesto I que comprenden un pico en un ángulo de difracción (2θ) de $22,3 \pm 0,2$ o $23,2 \pm 0,2$ ($^\circ$) en difracción de rayos X de polvo obtenido usando rayos Cu-K α , comprendiendo el procedimiento las etapas de

- (a) convertir el compuesto I en un sólido amorfo o de baja cristalinidad; y
- (b) exponer el sólido amorfo o de baja cristalinidad en vapor del disolvente, en el que el disolvente usado es anisol, acetona, 2-butanona, tolueno, acetonitrilo, dimetoxietano o dimetoximetano;

- [10] el procedimiento de acuerdo con [9], en el que la etapa (a) comprende preparar el sólido amorfo o de baja cristalinidad mediante la pulverización, fusión y enfriamiento, secado por congelación o secado por pulverización del compuesto I;
- 5 [11] el procedimiento de acuerdo con [9], en el que la etapa (a) comprende preparar el sólido amorfo o de baja cristalinidad mediante secado por congelación del compuesto I;
- [12] el procedimiento de acuerdo con [9], en el que la etapa (a) comprende preparar el sólido amorfo o de baja cristalinidad mediante la disolución del compuesto I en agua, dioxano, dioxano acuoso o dimetilsulfóxido, seguido de secado por congelación;
- 10 [13] el procedimiento de acuerdo con [9], en el que la etapa (a) comprende preparar el sólido amorfo o de baja cristalinidad mediante la disolución del compuesto I en dioxano acuoso, seguido de secado por congelación;
- [14] el procedimiento de acuerdo con [9], en el que la temperatura de exposición al vapor en la etapa (b) es de 0 °C a 50 °C;
- [15] el procedimiento de acuerdo con [9], en el que el tiempo de exposición al vapor en la etapa (b) es de 1 día a 10 días;
- 15 [16] el procedimiento de acuerdo con [9], en el que compuesto en la etapa (a) son cristales de Forma I del compuesto I;
- [17] el procedimiento de acuerdo con [9], en el que los cristales de Forma I comprenden picos en los ángulos de difracción (2θ) de $22,3 \pm 0,2$ Y $23,2 \pm 0,2$ (°) en difracción de rayos X de polvo obtenidos usando rayos Cu-Kα;
- 20 [18] el procedimiento de acuerdo con [9], en el que los cristales de Forma II comprenden adicionalmente un pico en un ángulo de difracción (2θ) de $21,5 \pm 0,2$ o $22,0 \pm 0,2$ (°) en difracción de rayos X de polvo obtenido usando rayos Cu-Kα;
- [19] el procedimiento de acuerdo con [9], en el que los cristales de Forma II comprenden picos en los ángulos de difracción (2θ) de $13,9 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, y $24,3 \pm 0,2$ (°) en la difracción de rayos X de polvo usando rayos Cu-Kα;
- 25 [20] el procedimiento de acuerdo con [9], en el que los cristales de Forma II exhiben un patrón representado por (2) de la Figura 1(a) o la Figura 3 en la difracción de rayos X de polvo obtenida usando rayos Cu-Kα;
- [21] el procedimiento de acuerdo con [9], en el que los cristales de Forma II exhiben un perfil del análisis térmico diferencial (ATD) que tiene al menos un pico endotérmico en uno cualquiera de los intervalos de 160 °C a 170 °C y 215 °C a 225 °C;
- 30 [22] el procedimiento de acuerdo con [9], en el que los cristales de Forma II comprenden una cualquiera banda de absorción seleccionada del grupo que consiste en 3313 ± 5 , 839 ± 1 y 828 ± 1 (cm⁻¹) en un patrón del espectro de absorción en el infrarrojo por transformada de Fourier;
- [23] el procedimiento de acuerdo con [9], en el que los cristales de Forma II tienen al menos una característica seleccionada del grupo que consiste en los siguientes (a) a (d):
- 35 (a) un perfil del análisis térmico diferencial (ATD) que tiene al menos un pico endotérmico en cada uno de los intervalos de 160 °C a 170 °C, de 215 °C a 225 °C y de 260 °C a 270 °C;
- (b) perfiles de análisis térmico diferencial (ATD) y termogravimetría (TG) representados por la Figura 5;
- (c) un patrón de espectro de absorción en el infrarrojo por transformada de Fourier representado por la Figura 6; y
- 40 (d) un patrón de espectro de absorción en el infrarrojo por transformada de Fourier que muestra bandas de absorción y sus intensidades descritas en la tabla A mencionada anteriormente;

En el presente documento también se divulgan los siguientes:

- [24] los cristales de Forma II del compuesto I obtenidos mediante un procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [9] a [23];
- 45 [25] una sustancia farmacéutica que contiene cristales de Forma II del compuesto I de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [8] o [24] o cristales de Forma II del compuesto I obtenidos mediante un procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [9] a [23];
- [26] la sustancia farmacéutica de acuerdo con [25], en la que la sustancia farmacéutica es un inhibidor del factor de coagulación de la sangre X activado;
- 50 [27] la sustancia farmacéutica de acuerdo con [26], en la que sustancia farmacéutica es un agente para prevenir y/o tratar trombos o embolias;
- [28] la sustancia farmacéutica de acuerdo con [27], en la que la sustancia farmacéutica es un agente para prevenir y/o tratar infarto cerebral, embolia cerebral, infarto pulmonar, embolia pulmonar, infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome coronario agudo, trombo y/o embolia que acompaña a la fibrilación auricular no valvular (FANV), trombosis venosa profunda, trombosis venosa profunda secundaria a cirugía, trombosis secundaria a reemplazo de prótesis de válvula/articulación, tromboembolia secundaria a artroplastia total de cadera (ATC), tromboembolia secundaria a artroplastia total de rodilla (ATR), tromboembolia secundaria a cirugía por fractura de cadera (CFC), trombosis y/o reoclusión secundaria a revascularización, enfermedad de Buerger, síndrome de coagulación intravascular diseminada, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS),
- 55 síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), trombosis en el momento de la circulación extracorpórea o coagulación de la sangre en el momento de la obtención de la sangre;
- 60 [29] una composición farmacéutica que comprende cristales de Forma II del compuesto I de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [8] o [24] o cristales de Forma II del compuesto I obtenidos mediante un procedimiento de

acuerdo con uno cualquiera de [9] a [23], y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

[30] una composición farmacéutica que comprende el compuesto I, en la que la composición farmacéutica comprende cristales de Forma II del compuesto I de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [8] o [24] o cristales de Forma II del compuesto I obtenidos mediante un procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [9] a [23], en una cantidad de 0,01 % en peso a 99,9 % en peso con respecto al peso total del compuesto I en la composición farmacéutica.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para producir una nueva forma de cristal del compuesto I.

Breve descripción de las figuras

[Figura 1] La figura 1 muestra el patrón de la difracción de rayos X de polvo del compuesto I obtenido mediante el procedimiento de exposición al vapor del disolvente - secado por congelación en el ejemplo 3(4). En cada uno de los diagramas (a) a (c), el eje vertical muestra la intensidad (cps) y el eje horizontal muestra el ángulo de difracción (2θ (°)). Estos diagramas muestran los resultados de la difracción de rayos X de polvo de los cristales obtenidos usando (a) acetonitrilo, (b) agua o (c) etanol como disolvente en la exposición al vapor. En cada uno de los diagramas (a) to (c), (1) muestra el patrón de la difracción de rayos X de polvo de la sustancia de partida (cristales de Forma I) antes del secado por congelación y (2) muestra el patrón de la difracción de rayos X de polvo de la sustancia obtenida después de la exposición al vapor del disolvente - secado por congelación. [Figura 2] La figura 2 muestra los resultados resumidos de la determinación de la proporción de la línea de difracción máxima con el coeficiente de fondo aproximadamente a $2\theta = 10^\circ$ (proporción S/B) para la sustancia obtenida mediante el procedimiento de exposición al vapor del disolvente-secado por congelación del ejemplo 3(4) y la forma de cristal de la sustancia.

[Figura 3] La figura 3 muestra el patrón de la difracción de rayos X de polvo de los cristales de Forma II obtenidos en el ejemplo 4. El eje vertical muestra la intensidad (cps) y el eje horizontal muestra el ángulo de difracción (2θ (°)).

[Figura 4] La figura 4 muestra los picos característicos (2θ (°)), el valor d (Å) y la intensidad relativa (%) en la difracción de polvo de rayos X de los cristales de Forma II obtenidos en el ejemplo 4.

[Figura 5] La figura 5 muestra el perfil de ATD (arriba) y el perfil Tb. (abajo) de los cristales de Forma II obtenidos en el ejemplo 4. En el diagrama del ATD, el eje vertical muestra el flujo de calor (μV) y el eje horizontal muestra la temperatura (°C). En el diagrama TG, el eje vertical muestra el cambio en el peso (%) y el eje horizontal muestra la temperatura (°C).

[Figura 6] La figura 6 muestra el patrón del espectro de absorción en el infrarrojo de los cristales de Forma II obtenidos en el ejemplo 4. El eje vertical muestra la transmitancia (%) y el eje horizontal muestra el número de onda (cm^{-1}).

[Figura 7] La figura 7 muestra las bandas de absorción características y sus asignaciones e intensidades en el espectro de absorción en el infrarrojo de los cristales de Forma II obtenidos en el ejemplo 4.

[Figura 8] La figura 8 muestra el comportamiento de absorción y desorción de los cristales de Forma II obtenidos en el ejemplo 4. El eje vertical muestra el peso (% del cambio) y el eje horizontal muestra la humedad relativa (%).

[Figura 9] La figura 9 muestra el comportamiento de disolución en agua (círculos rellenos) o tampón acetato de pH 4,5 (círculos vacíos) de los cristales de Forma II obtenidos en el ejemplo 4 y el comportamiento de disolución en agua (cuadrados rellenos) o tampón acetato de pH 4,5 (cuadrados vacíos) de los cristales de Forma I. El eje vertical muestra la concentración (mg/ml) y el eje horizontal muestra el tiempo (h) tras la disolución en cada solución.

[Figura 10] La figura 10 muestra el patrón de la difracción de rayos X de polvo de los cristales de Forma I obtenidos en el ejemplo 2. El eje vertical muestra la intensidad (cps) y el eje horizontal muestra el ángulo de difracción (2θ (°)).

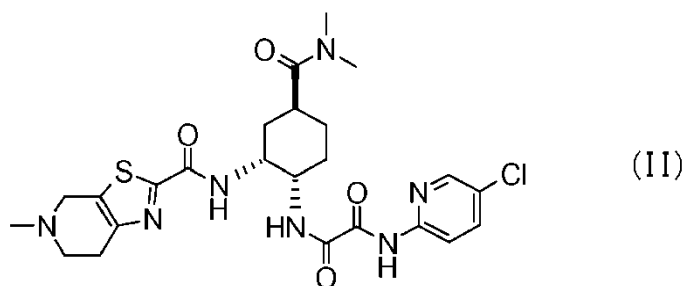
[Figura 11] La figura 11 muestra el perfil de ATD y el perfil TG de los cristales de Forma I obtenidos en el ejemplo 2. El eje vertical muestra el flujo de calor (μV) y el cambio en el peso (%) y el eje horizontal muestra la temperatura (°C).

[Figura 12] La figura 12 muestra el patrón del espectro de absorción en el infrarrojo de los cristales de Forma I del compuesto I obtenidos en el ejemplo 2. El eje vertical muestra la transmitancia (%) y el eje horizontal muestra el número de onda (cm^{-1}).

Descripción de las realizaciones

A continuación, la presente invención se describirá con mayor detalle.

Se sabe que la N^1 -(5-cloropiridin-2-yl)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida representado por la siguiente fórmula (II) (en el presente documento, también denominado compuesto II):



es una forma libre del compuesto I y se denomina (N-(5-cloropiridin-2-il)-N'-[(1S,2R,4S)-4-(N,N-dimetilcarbamoyl)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazol[5,4-c]piridin-2-carboxamido)ciclohexil]oxamida) como denominación común internacional (DCI).

No se impone ninguna limitación concreta de un procedimiento para producir el compuesto II y el compuesto II se puede producir mediante, por ejemplo, un procedimiento descrito en los documentos de patente 1 a 9 o un procedimiento equivalente del mismo.

El compuesto I se denomina tosilato de edoxabán hidrato, como nombres japoneses aceptados para sustancias farmacéuticas (JAN).

No se impone ninguna limitación concreta del procedimiento para producir el compuesto I y el compuesto I se puede producir mediante, por ejemplo, un procedimiento descrito en los documentos de patente 1 a 9 o un procedimiento equivalente al mismo, que implica, por ejemplo, añadir una solución de ácido p-toluenosulfónico en etanol al compuesto II, disolver después el compuesto II mediante la adición de etanol acuoso adicional y depositar los cristales mediante enfriamiento de la solución de reacción para obtener un compuesto cristalino. Los cristales del compuesto I sintetizados de este modo exhiben un patrón de difracción de rayos X de polvo representado por la figura 10 como un ángulo de difracción (2θ (°)) en la difracción de rayos X de polvo usando rayos Cu-K α y tienen picos característicos a los ángulos de difracción (2θ (°)) de $5,38 \pm 0,2$, $8,08 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $26,0 \pm 0,2$, $27,3 \pm 0,2$, $27,6 \pm 0,2$, y $30,0 \pm 0,2$ (°). En la presente memoria, los cristales del compuesto I que se producen mediante un procedimiento descrito en los documentos de patente 1 a 9 o un procedimiento equivalente al mismo y exhiben un patrón de difracción de rayos X de polvo representado por la figura 10 y también se conocen como "cristales de Forma I del compuesto I" o "cristales de Forma I". Las expresiones "cristales de Forma I del compuesto I" y "cristales de Forma I" se usan de forma intercambiable en la presente memoria. Los cristales de Forma I del compuesto I tienen adicionalmente cualquier característica seleccionada del grupo que consiste en los siguientes (v) a (z):

- (v) un perfil del ATD que tiene dos picos endotérmicos a de aproximadamente 250 °C a aproximadamente 270 °C;
- (w) un perfil de ATD representado por la Figura 11;
- (x) un espectro de absorción en el infrarrojo que comprende una banda de absorción cualquiera seleccionada del grupo que consiste en 3344 ± 5 , 1675 ± 2 , 1614 ± 2 , 1503 ± 2 , 1222 ± 1 , 1171 ± 1 , 1033 ± 1 , 1012 ± 1 , 843 ± 1 , 825 ± 1 y 802 ± 1 (cm⁻¹);
- (y) un patrón del espectro de absorción en el infrarrojo representado por la Figura 12; y/o
- (z) un punto de fusión (descomp.) de aproximadamente 246 °C a aproximadamente 250 °C.

En la presente memoria, el "sólido amorfo" se refiere a un sólido no cristalino que tiene una estructura cristalina tridimensional no regular. El compuesto de interés se confirma que es amorfo, por ejemplo, cuando se genera un (halo) perfil de difracción de rayos X de polvo amplio sin picos concreto en el análisis de difracción de rayos X de polvo del compuesto.

En la presente memoria, "sólido de baja cristalinidad" significa cristales metaestables de baja cristalinidad que no exhiben un perfil de difracción de rayos X de polvo tan ancho como el del sólido amorfo, pero que exhiben picos débiles en la difracción de rayos X de polvo

En la presente memoria, el "sólido amorfo" y el "sólido de baja cristalinidad" también se denominan en conjunto sólido amorfo, etc.

En el presente documento se divulgan cristales de Forma II del compuesto I.

Los resultados del análisis de difracción de rayos X de polvo obtenidos usando rayos Cu-K α en los cristales de Forma II divulgados en el presente documento se muestran en (2) de la figura 1(a), la figura 3, o la figura 4. En la presente memoria, el valor del análisis de difracción de rayos X de polvo es un valor obtenido usando rayos Cu-K α , a menos que se especifique lo contrario. Cuando se usan rayos x distintos de los rayos Cu-K α , 2θ (°) varía de acuerdo con la fórmula $2d\sin\theta = n\lambda$ (d representa el espacio entre dos planos; n representa cualquier número entero;

λ representa la longitud de onda de los rayos x). No obstante, estos se indican simplemente mediante otro procedimiento sustancialmente equivalente a los cristales de Forma II divulgados en el presente documento. Esto lo pueden entender fácilmente los expertos en cristalografía. Asimismo, las intensidades relativas de los picos mostrados en estos gráficos que pueden variar en función de, por ejemplo, el grado de cristalinidad de una muestra o un procedimiento de preparación. 2θ (°) es sustancialmente invariable, pero puede variar en un intervalo de error (generalmente $\pm 0,2^\circ$) reconocido por los expertos en cristalografía.

En el presente documento se divulgan cristales de Forma II del compuesto I que comprenden un pico en un ángulo de difracción (2θ (°)) de $22,3 \pm 0,2$ o $23,2 \pm 0,2$ (°) en difracción de rayos X de polvo obtenido usando rayos Cu-K α . En el presente documento también se divulgan cristales de Forma II del compuesto I que comprenden un pico en un ángulo de difracción (2θ (°)) de $23,2 \pm 0,2$ o $23,2 \pm 0,2$ (°) en difracción de rayos X de polvo obtenido usando rayos Cu-K α . En el presente documento también se divulgan cristales de Forma II del compuesto I que comprenden picos en ángulos de difracción (2θ (°)) de $23,2 \pm 0,2$ o $23,2 \pm 0,2$ (°) en difracción de rayos X de polvo obtenido usando rayos Cu-K α . En el presente documento también se divulgan cristales de Forma II del compuesto I que comprenden un pico en un ángulo de difracción (2θ (°)) de $22,3 \pm 0,2$ (°) o $23,2 \pm 0,2$ (°) en la difracción de rayos X de polvo obtenida usando rayos Cu-K α y que adicionalmente comprenden un pico en un ángulo de difracción (2θ (°)) de $21,5 \pm 0,2$ o $22,0 \pm 0,2$ (°) en la misma. Además, en el presente documento también se divulgan cristales de Forma II del compuesto I que comprenden picos en ángulos de difracción (2θ (°)) de $13,9^\circ$, $14,2^\circ$, $15,8^\circ$, $16,2^\circ$, $18,2^\circ$, $21,5^\circ$, $22,0^\circ$, $22,3^\circ$, $23,2^\circ$ y $24,3^\circ$ en la difracción de rayos X de polvo obtenida usando rayos Cu-K α .

Los cristales de Forma II del compuesto I divulgados en el presente documento son, preferentemente, cristales que comprenden un pico a un ángulo de difracción (2θ (°)) de $22,3 \pm 0,2$ (°) o $23,2 \pm 0,2$ (°) en la difracción de rayos X de polvo obtenida usando rayos Cu-K α , más preferentemente, cristales que comprenden al menos dos picos seleccionados del grupo que consiste en los picos a $21,5 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ y $23,2 \pm 0,2$ (°). Además, los cristales de Forma II del compuesto I divulgados en el presente documento son, preferentemente, cristales que tienen un gráfico o picos representados por (2) de la figura 1(a), la figura 3 o la figura 4 como los ángulos de difracción (2θ (°)) en la difracción de rayos X de polvo obtenida usando rayos Cu-K α . Estos picos son particularmente útiles en la discriminación entre los cristales de Forma II y los cristales de Forma I del compuesto I.

Se puede determinar que el compuesto es cristalino a partir de los resultados de la difracción de rayos X de polvo. Por ejemplo, los picos agudos mostrados en (1) de la figura 1(a), (2) de la figura 1(a), (1) de la figura 1(b) y (1) de la figura 1(c) pueden demostrar que el compuesto es cristalino. Por el contrario, un patrón ancho a excepción de un pico alrededor de $2\theta = 17,5$ mostrado en (2) de la Figura 1(b) puede demostrar que el compuesto s de cristalinidad baja. Los cristales de la Forma II exhiben una proporción señal/fondo (proporción S/B) más pequeña en el patrón de difracción de rayos X de polvo que los cristales de Forma I, lo que sugiere que los cristales de Forma II tienen una cristalinidad más baja que los cristales de Forma I. En el análisis de los cristales usando difracción de rayos X de polvo, si hay dos o más polimorfos contenidos en una muestra, una forma de cristal que tiene una proporción señal/fondo más pequeña puede estar escondida por una forma de cristal que tiene una proporción señal/fondo más grande y, por tanto, difícil de detectar en términos de las propiedades del análisis de difracción de rayos X de polvo.

Los resultados del análisis térmico diferencial (ATD) y de la termogravimetría (TG) en los cristales de Forma II del compuesto I divulgado en el presente documento se muestran en la figura 5. En el presente documento también se divulgan cristales de Forma II del compuesto I que exhiben un perfil de ATD que tiene al menos un pico endotérmico a de aproximadamente 160°C a aproximadamente 170°C o exhibe un perfil de ATD que tiene al menos un pico endotérmico a de aproximadamente 215° a aproximadamente 225°C . En el presente documento también se divulgan cristales de Forma II del compuesto I que exhiben un perfil de ATD que tiene al menos un pico endotérmico en cada uno de los intervalos de aproximadamente 160°C a aproximadamente 170°C , de aproximadamente 215° a aproximadamente 225°C y de aproximadamente 260°C a aproximadamente 270°C o exhiben perfiles de ATD y Tg representados por la figura 5. Los cristales de forma II divulgados en el presente documento exhiben, preferentemente, un perfil de ATD que tiene al menos un pico endotérmico a de aproximadamente 160°C a aproximadamente 170°C o de aproximadamente 215°C a aproximadamente 225°C .

El patrón del espectro de absorción en el infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR) del compuesto divulgado en el presente documento se muestra en la figura 6, la figura 7y la tabla A. En la presente memoria, el espectro de absorción en el infrarrojo se midió mediante espectroscopia de infrarrojos con transformada de Fourier, a menos que se especifique lo contrario. Cada banda de absorción en el patrón del espectro de absorción en el infrarrojo es sustancialmente invariable a partir del valor descrito en la presente memoria, siempre que se mida usando el mismo tipo de espectroscopia en el infrarrojo. En este contexto, la expresión "sustancialmente invariable" significa que cada pico en el espectro de absorción en el infrarrojo puede variar con un intervalo de error reconocido por los expertos en cristalografía (véase, por ejemplo, Manual de Instrucciones de la Farmacopea Japonesa, 15ª edición, 2006, B-211 a B-217).

En el presente documento se divulgan cristales de Forma II del compuesto I que tiene una banda de absorción de 3313 ± 5 (cm^{-1}) en un espectro de absorción en el infrarrojo por transformada de Fourier. En el presente documento también se divulgan cristales de Forma II del compuesto I que tiene una banda de absorción de 3354 ± 5 (cm^{-1}) en un espectro de absorción en el infrarrojo por transformada de Fourier. En el presente documento también se divulgan cristales de Forma II del compuesto I que tiene una banda de absorción de 839 ± 1 (cm^{-1}) en un espectro

de absorción en el infrarrojo por transformada de Fourier. En el presente documento también se divulgan cristales de Forma II del compuesto I que tiene una banda de absorción de 828 ± 1 (cm^{-1}) en un espectro de absorción en el infrarrojo por transformada de Fourier. Los cristales de Forma II del compuesto I divulgados en el presente documento comprenden, preferentemente, una banda de absorción cualquiera seleccionada del grupo que consiste en 3313 ± 5 , 828 ± 1 y 839 ± 1 (cm^{-1}).

Más preferentemente, los cristales de Forma II del compuesto I divulgados en el presente documento tienen, además de las características mencionadas anteriormente de los patrones de difracción de rayos X de polvo, una característica cualquiera seleccionada del grupo que consiste en las siguientes:

- (a) un perfil de ATD que tiene al menos un pico endotérmico en cada uno de los intervalos de 160°C a 170°C , de 215°C a 225°C y de 260°C a 270°C ;
- (b) Perfiles de ATD y de Tg representados por la Figura 5;
- (c) un patrón de espectro de absorción en el infrarrojo por transformada de Fourier representado por la Figura 6;
- (d) un patrón de espectro de absorción en el infrarrojo por transformada de Fourier que muestra bandas de absorción y sus intensidades descritas en la tabla A mencionada anteriormente.

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir cristales de Forma II del compuesto I. Este procedimiento comprende las etapas de (a) convertir el compuesto I en un sólido amorfo o de baja cristalinidad y (b) exponer el sólido amorfo o de baja cristalinidad a vapor del disolvente, en el que el disolvente usado es anisol, 2-butanona, tolueno, acetonitrilo, dimetoxietano o dimetoximetano. No se impone ninguna limitación concreta en el estado cristalino del compuesto I usado como material de partida en la etapa (a), siempre que sea el compuesto I. Ejemplos de los mismos incluyen cristales de Forma I, una mezcla de cristales de Forma I y un sólido amorfo o de baja cristalinidad del compuesto I, cristales de Forma I que contienen cristales de Forma II como impurezas, compuesto I cuyo estado cristalino no está confirmado, compuesto I en una forma distinta a los cristales de Forma I o cristales de Forma II y compuesto I que contiene cristales de Forma I en una forma distinta a los cristales de Forma I o a los cristales de Forma II como impurezas. El compuesto U usado como material de partida en la etapa (a) es, preferentemente, cristales de forma I del compuesto I.

Ejemplos de procedimientos de preparación para el sólido amorfo etc. del compuesto I incluyen, entre otros, la pulverización del compuesto I, la fusión y enfriamiento del mismo, el secado por congelación del mismo y el secado por pulverización del mismo y, preferentemente, incluyen el procedimiento de fusión y enfriamiento y el procedimiento de secado por congelación, siendo el procedimiento de secado por congelación más preferible.

Cuando el compuesto I se convierte en el sólido amorfo etc. mediante la disolución del compuesto I en un disolvente, seguido de secado por congelación, los ejemplos del disolvente incluyen, aunque no están particularmente limitados a los mismos, agua, dioxano, dioxano acuoso, dimetilsulfóxido, una solución mixta de dioxano/dimetilsulfóxido, metanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, tetrahidrofurano acuoso, dimetilformamida y dimetilacetamida e incluyen, preferentemente, 1,4-dioxano, 1,4-dioxano acuoso, una solución mixta de 1,4-dioxano/dimetilsulfóxido y una solución mixta de agua/1,4-dioxano/dimetilsulfóxido, siendo el 1,4-dioxano acuoso más preferible. En el caso en el que el disolvente es un disolvente acuoso, no se impone ninguna limitación concreta sobre su contenido en porcentaje de agua. Ejemplos de los mismos incluyen disolventes que tienen un contenido en porcentaje de agua de 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 95 % e incluyen, preferentemente, disolventes que tienen un contenido en porcentaje de agua de 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, o 70 %, siendo los disolventes un contenido en porcentaje de agua de 40 %, 50 %, o 60 % más preferibles. La cantidad del disolvente no está particularmente limitada y es, por ejemplo, de 100 ml a 500 ml por g del compuesto, preferentemente de 200 ml a 400 ml por g del compuesto. La temperatura y el tiempo del secado por congelación no están particularmente limitados y el secado por congelación se puede conseguir, por ejemplo, a de -80°C a 30°C durante de varias horas a 24 horas.

El sólido amorfo o de baja cristalinidad del compuesto I obtenido de este modo se puede exponer al vapor del disolvente para preparar de este modo cristales de Forma II del compuesto I. Los cristales de Forma II se pueden preparar mediante la exposición del sólido amorfo etc. del compuesto I al vapor del disolvente, por ejemplo mediante los procedimientos siguientes: inicialmente se prepara un primer recipiente (preferentemente, un recipiente hermético) y un segundo recipiente que es más pequeño que el primer recipiente y se puede alojar en el primer recipiente. El disolvente de exposición se coloca en el primer recipiente y el sólido amorfo etc. del compuesto I se coloca en el segundo recipiente, respectivamente, y se dejó hasta que se alcanzó la condición de la temperatura de exposición. En el punto de tiempo en el que el recipiente alcanza la condición de la temperatura de exposición, el segundo recipiente se coloca en el primer recipiente sin sellar herméticamente. El primer recipiente se sella herméticamente con una tapa, una película de parafina o similar, en el que el segundo recipiente está en el primer recipiente. El sólido amorfo etc. se expone al disolvente a la temperatura de interés durante el tiempo de interés. Después, el primer recipiente no está sellado y los cristales del segundo recipiente se pueden recoger para obtener cristales de Forma II del compuesto I. En este contexto, ejemplos de los tipos del primer y el segundo recipiente incluyen, sin estar particularmente limitados, vasos de precipitados y viales. Los tipos del primero y el segundo recipiente se pueden seleccionar adecuadamente de acuerdo con la cantidad de los cristales de Forma II del compuesto I que se van a preparar. Asimismo, ejemplos de materiales para los recipientes primero y segundo incluyen, sin limitaciones concretas, recipientes de vidrio o de metal. Los expertos en la materia pueden seleccionar

adecuadamente estos materiales.

La temperatura de exposición al vapor del disolvente no es particularmente limitada y es, por ejemplo, de 0 °C a 50 °C, preferentemente de 5 °C a 40 °C, más preferentemente de 5 °C, 25 °C, o 40 °C, incluso más preferentemente 5 °C.

- 5 El tiempo de exposición al vapor del disolvente no está particularmente limitado y se puede ajustar adecuadamente de acuerdo con la temperatura de exposición. El tiempo de exposición normalmente es de 1 día a 10 días, preferentemente de 2 días a 5 días, más preferentemente de 3 días, 4 días o 5 días.

- 10 La cantidad del disolvente colocado en el primer recipiente no está particularmente limitada y normalmente es una cantidad en la que todo el fondo del primer recipiente está cubierto por una cantidad que alcanza aproximadamente 1 cm por debajo de la boca del segundo recipiente, preferentemente una cantidad que alcanza una profundidad de 1 cm desde el fondo del primer recipiente.

El disolvente usado en la exposición al vapor es anisol, acetona, 2-butanona, tolueno, acetonitrilo, dimetoxietano o dimetoximetano, siendo más preferibles acetona, acetonitrilo o dimetoximetano.

- 15 Cuando se usa acetonitrilo como el disolvente en la exposición al vapor, su temperatura no está particularmente limitada y normalmente es de 0 °C a 50 °C, preferentemente de 5 °C a 40 °C, más preferentemente 5 °C, 25 °C o 40 °C, incluso más preferentemente 5 °C. Además, la cantidad de acetonitrilo colocado en el primer recipiente no está particularmente limitada y normalmente es una cantidad en la que todo el fondo del primer recipiente está cubierto por una cantidad que alcanza aproximadamente 1 cm por debajo de la boca del segundo recipiente, preferentemente una cantidad que alcanza 1 cm de profundidad desde el fondo del primer recipiente. El tiempo de
20 exposición al vapor de acetonitrilo no está particularmente limitado y normalmente es de 2 días a 10 días, preferentemente 3 días, 4 días o 5 días.

- 25 Los cristales obtenidos se pueden analizar para determinar sus propiedades físicas usando varios instrumentos útiles en el análisis del cristal, incluyendo difractómetros de rayos X de polvo y otros instrumentos, por ejemplo espectrómetros de infrarrojos, analizadores térmicos (por ejemplo, analizadores térmicos diferenciales y termogravímetros) y analizadores de adsorción de vapor de agua.

- 30 Los cristales de Forma II del compuesto I obtenidos de este modo divulgados en el presente documento son útiles como inhibidores del factor de coagulación de la sangre X activado (también denominado FXa), un agente anticoagulante, o un agente para prevenir y/o tratar trombos o embolias. Los cristales de Forma II del compuesto I divulgados en el presente documento son útiles como sustancia farmacéutica para mamíferos, incluidos seres humanos, un inhibidor del factor de coagulación de la sangre X actuado, un agente anticoagulante, un agente para prevenir y/o tratar trombosis y/o embolias, un agente para prevenir y/o tratar enfermedades trombóticas y, adicionalmente, un agente para prevenir (en la presente memoria, la prevención incluye la prevención secundaria) y/o tratar el infarto cerebral, la embolia cerebral, el infarto pulmonar, la embolia pulmonar, el infarto de miocardio, la angina de pecho, el síndrome coronario agudo, el trombo y/o la embolia que acompaña a la fibrilación auricular no valvular (FANV), la trombosis venosa profunda, la trombosis venosa profunda secundaria a cirugía, la trombosis secundaria a reemplazo de prótesis de válvula/articulación, tromboembolia secundaria a artroplastia total de cadera (ATC), la tromboembolia secundaria a artroplastia total de rodilla (ATR), la tromboembolia secundaria a cirugía por fractura de cadera (CFC), la trombosis y/o reoclusión secundaria a revascularización, la enfermedad de Buerger, el
35 síndrome de coagulación intravascular diseminada, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), la trombosis en el momento de la circulación extracorpórea o la coagulación de la sangre en el momento de la obtención de la sangre para estos agentes para prevenir y/o tratar las enfermedades.

- 40 Una sustancia farmacéutica que comprende los cristales de Forma II del compuesto I divulgados en el presente documento como ingrediente activo se proporciona, preferentemente, en forma de una composición farmacéutica que comprende los cristales de Forma II del compuesto I divulgados en el presente documento y uno o dos o más vehículos farmacéuticamente aceptables. No se impone ninguna limitación concreta en la forma de dosificación de la sustancia farmacéutica divulgada en el presente documento y la sustancia farmacéutica divulgada en el presente documento se puede administrar por vía oral o parenteral y, preferentemente, administrar por vía oral.

- 50 En el presente documento también se divulga es una composición farmacéutica que comprende el compuesto I. La composición farmacéutica divulgada en el presente documento comprende los cristales de Forma II divulgados en el presente documento como al menos una porción del compuesto I. La composición farmacéutica puede contener una forma de cristal (por ejemplo, cristales de Forma I) distintos de los cristales de Forma II como compuesto I. La proporción de los cristales de Forma II contenidos en la composición farmacéutica puede estar en el intervalo de 0,01 % en peso a 99,9 % en peso, por ejemplo 0,01 % en peso o mayor, 0,05 % en peso o mayor, 0,1 % en peso o mayor, 0,5 % en peso o mayor, 1 % en peso o mayor, 2 % en peso o mayor, 3 % en peso o mayor, 4 % en peso o mayor, 5 % en peso o mayor, 10 % en peso o mayor, 20 % en peso o mayor, 30 % en peso o mayor, 40 % en peso o mayor, 50 % en peso o mayor, 60 % en peso o mayor, 70 % en peso o mayor, 80 % en peso o mayor, 90 % en peso o mayor, 95 % en peso o mayor, 96 % en peso o mayor, 97 % en peso o mayor, 98 % en peso o mayor, 99 %
55

en peso o mayor, 99,5 % en peso o mayor, 99,6 % en peso o mayor, 99,7 % en peso o mayor, 99,8 % en peso o mayor o 99,9 % en peso o mayor, con respecto a la totalidad del compuesto I en la composición farmacéutica. Se puede confirmar que los cristales de Forma II del compuesto I están contenidos en la composición farmacéutica mediante un procedimiento de análisis instrumental (por ejemplo, difracción de rayos X de polvo, análisis térmico y espectroscopia de absorción en el infrarrojo) descrito en la presente memoria.

Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables usados en la producción de la composición farmacéutica pueden incluir, entre otros, excipientes, disgregantes o auxiliares de disgregación, aglutinantes, lubricantes, agentes de recubrimiento, pigmentos, diluyentes, bases, solubilizantes o auxiliares de solubilización, agentes de tonicidad, agentes de ajuste del pH, estabilizantes, propelentes y agentes de adhesión.

Ejemplos de preparaciones adecuadas para administración oral pueden incluir comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, soluciones, jarabes, elixires y suspensiones oleosas o acuosas. Además, ejemplos de preparaciones adecuadas para administración parenteral pueden incluir inyecciones, gotas, supositorios, inhaladores y parches.

La dosis de una composición farmacéutica que comprende el compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo como ingrediente activo, no está particularmente limitada y se puede seleccionar adecuadamente de acuerdo con varias condiciones, tales como la edad, el peso corporal y los síntomas de un paciente. La composición farmacéutica se administra, preferentemente, de una vez a varias veces al día, preferentemente de una vez a dos veces al día, a una dosis de 1 mg a 1.000 mg, preferentemente de 5 mg a 500 mg, más preferentemente de 5 mg a 300 mg, incluso más preferentemente de 5 mg a 100 mg del ingrediente activo al día en un adulto conforme a los síntomas.

A continuación en el presente documento se describirán los ejemplos. No obstante, la presente invención no está limitada a ellos.

Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis de N¹-(5-cloropiridin-2-yl)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida (compuesto II)

El compuesto II se sintetizó de acuerdo con un procedimiento descrito en los documentos de patente 1 a 9.

Ejemplo 2. Síntesis de cristales de Forma I de p-toluenosulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-yl)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida monohidrato (compuesto I)

4,1 g del compuesto obtenido en el ejemplo 1 se suspendieron en 50 ml del etanol acuoso al 15 % a 60 °C. El compuesto se disolvió mediante la adición de 7,42 ml de una solución 1 mol/l de ácido p-toluenosulfónico en etanol y después 40 ml adicionales de etanol acuoso al 15 %. Después, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 día. Los cristales depositados se obtuvieron mediante filtración, se lavaron con etanol y después se secaron a presión reducida a temperatura ambiente durante 2 horas para obtener 4,7 g de los cristales del título (86 %). Punto de fusión (descomp.): de 246 a 250 °C.

Ejemplo 3. Búsqueda del polimorfo de cristal del compuesto I

En este ejemplo, se realizó la difracción de rayos de polvo en las siguientes condiciones:

Fuente: rayos Cu-K α , filtro: ausente, detector:

contador proporcional, tensión del tubo: 40 kV, corriente del tubo: 50 mA, modo de barrido: continuo, velocidad de barrido: 0,015° 2 θ /s, intervalo de barrido: 2 θ = 5–40°, aparato: X'pert MPD PW3040 (fabricado por PANalytical).

(1) Procedimiento de agitación de suspensión espesa

Aproximadamente 100 mg de los cristales de Forma I del compuesto I se pesaron en cada uno de los 32 viales de vidrio y a ello se añadió 1 ml de cada uno 32 tipos de disolventes (agua, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de n-butilo, éter metílico de t-butilo, cumeno, etanol, acetato de etilo, éter dietílico, formiato de etilo, heptano, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, 3-metil-1-butanol, metiletilcetona (butanona), metilisobutylcetona (3-metil-2-butanona), 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propilo, tolueno, diclorometano, acetonitrilo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano y dimetoximetano). Las muestras suplementadas con éter dietílico o pentano se agitaron a una temperatura constante de 20 °C durante 61 horas o más. Las muestras suplementadas con los demás disolventes se agitaron en suspensión espesa a 50 °C durante 50 horas y después se enfriaron hasta 20 °C.

Cada muestra agitada en suspensión espesa de este modo se centrifugó y el sobrenadante se retiró usando una pipeta Pasteur. El disolvente residual se retiró adicionalmente en un papel de filtro y el residuo se secó después en aire durante la noche.

Los 32 tipos de cristales obtenidos usando cada disolvente exhibieron un patrón de difracción de rayos X de polvo equivalente a los cristales de Forma I antes de la agitación en suspensión espesa. Por tanto, el procedimiento de agitación en suspensión espesa no produjo un nuevo polimorfo del compuesto I.

(2) Procedimiento de recristalización usando un solo disolvente

- 5 Se añadieron 8 ml de metanol a aproximadamente 500 g de los cristales de Forma I del compuesto I y los cristales se disolvieron calentando en un baño caliente (60 °C). Después, la solución se dejó a temperatura ambiente para depositar los cristales. Los cristales obtenidos se recogieron mediante filtración y se secaron en aire durante la noche.

- 10 La recristalización se intentó mediante la disolución de los cristales de Forma I del compuesto I calentando del mismo modo que en metanol, a excepción de que el disolvente se cambió a agua, etanol, acetonitrilo, dimetilsulfóxido o dimetilformamida.

- 15 Cuando se usaron metanol, agua, etanol, acetonitrilo o dimetilformamida solo o como disolvente único, se depositaron los cristales. No obstante, todos estos cristales exhibieron un patrón de difracción de rayos X de polvo equivalente a los cristales de Forma I antes de recristalizar. El uso de dimetilsulfóxido como disolvente único no pudo depositar los sólidos.

(3) Procedimiento de recristalización usando un disolvente acuoso

- 20 Se añadieron 10 ml de metanol acuoso al 10 % aproximadamente 500 mg de los cristales de Forma I del compuesto I y los cristales se disolvieron calentando en un baño caliente (60 °C). La solución se filtró térmicamente. El filtrado se dejó a temperatura ambiente para depositar los cristales. Los cristales obtenidos se recogieron mediante filtración y se secaron en aire durante la noche.

- 25 La recristalización se intentó mediante la disolución de los cristales de Forma I del compuesto I calentando del mismo modo que cuando se usa metanol acuoso al 10 % como disolvente, a excepción de que el disolvente se cambió a metanol acuoso al 20 %, metanol acuoso al 50 %, metanol acuoso al 80 %, etanol acuoso al 10 %, etanol acuoso al 20 %, etanol acuoso al 50 %, etanol acuoso al 80 %, acetona acuosa al 10 %, acetona acuosa al 20 %, acetona acuosa al 50 %, acetona acuosa al 80 %, acetonitrilo acuoso al 10 %, acetonitrilo acuoso al 20 %, acetonitrilo acuoso al 50 %, acetonitrilo acuoso al 80 %, 1-propanol acuoso al 10 %, 1-propanol acuoso al 20 %, 1-propanol acuoso al 50 %, 1-propanol acuoso al 80 %, 2-propanol acuoso al 10 %, 2-propanol acuoso al 20 %, 2-propanol acuoso al 50 %, o 2-propanol acuoso al 80 %.

- 30 Cuando se usaron 24 tipos de disolventes, en todos los casos se depositaron los cristales. No obstante, todos estos cristales exhibieron un patrón de difracción de rayos X de polvo equivalente a los cristales de Forma I antes de recristalizar.

(4) Procedimiento de exposición al vapor del disolvente-secado por congelación

- 35 120 ml de agua se mezclaron con 120 ml de 1,4-dioxano para preparar una solución mixta de agua/1,4-dioxano (1:1). Aproximadamente 500 mg de cristales de Forma I del compuesto I se disolvieron mediante la adición de 200 ml de la solución mixta de agua/1,4-dioxano (1:1) y la solución se dividió en seis vasos de precipitados de 100 ml y se secó por congelación.

- 40 Cada torta secada por congelación obtenida se colocó junto con el vaso de precipitados en un tambor metálico (Sanko Astec Inc., recipiente inoxidable, 4 l, CTH-18) que contiene una cantidad pequeña de cada disolvente para la exposición al vapor (agua, etanol o acetonitrilo). Se usaron dos vasos de precipitados en cada exposición al vapor del disolvente para la reproducibilidad. El tambor metálico se almacenó en un refrigerador durante 5 días y la torta secada por congelación se extrajo del recipiente y se secó durante la noche a presión normal. La torta secada por congelación expuesta al vapor del disolvente se mezcló suavemente usando una espátula.

- 45 La figura 1 muestra el patrón de la difracción de rayos X de polvo del compuesto I obtenido mediante el procedimiento de exposición al vapor del disolvente - secado por congelación. La reproducibilidad se obtuvo entre dos vasos de precipitados en todas las operaciones de exposición al vapor del disolvente. La figura 1 muestra los resultados típicos del compuesto I obtenidos de uno cualquiera de los vasos de precipitados en cada exposición al vapor del disolvente.

La muestra expuesta al vapor de agua y la muestra expuesta al vapor de acetonitrilo exhibieron un patrón de difracción diferente del de los cristales de Forma I (Figura 1(a)).

- 50 La figura 2 muestra los resultados resumidos de la determinación de la proporción de la línea de difracción máxima con el coeficiente de fondo aproximadamente a $2\theta = 10^\circ$ (proporción S/B) para el compuesto I obtenido mediante el procedimiento de exposición al vapor del disolvente-secado por congelación, el ángulo de difracción de la línea de difracción principal y la forma de cristal del compuesto I.

La muestra expuesta a vapor de acetonitrilo exhibió líneas de difracción distintas con una proporción S/B de 5 o

mayor y, por tanto, se determinó que era cristalina. La muestra expuesta a vapor de acetonitrilo difirió tanto en el ángulo de difracción de la línea de difracción principal y el patrón de difracción de los cristales de Forma I y, por tanto, parecían tener una forma cristalina diferente de la forma de los cristales de Forma I (Figuras 1(a) y 2).

- 5 La muestra expuesta a vapor de agua tenía una proporción S/B de 5 o mayor, pero exhibió líneas de difracción tan poco mayores en número que dos o tres líneas en comparación con las muestras cristalinas habituales y el patrón muy ancho de las líneas de difracción y, por tanto, se determinó que era cristalina (Figuras 1(b) y 2).

- 10 La muestra expuesta a vapor de etanol exhibió líneas de difracción distintas con una proporción S/B de 5 o mayor y, por tanto, se determinó que era cristalina. La forma cristalina de la muestra expuesta a vapor de etanol tenía el ángulo de filtración de la línea de difracción principal y un patrón de difracción equivalente a los cristales de Forma I y, por tanto, parecía ser cristales de Forma I (Figuras 1(c) y 2).

Ejemplo 4. Cristales de Forma II del compuesto I

2,5 g de cristales de Forma I del compuesto I se disolvieron mediante la adición de 1.000 ml de la solución mixta de agua/1,4-dioxano (1:1) y aproximadamente 80 ml/vaso de precipitados de la solución se dispensaron en catorce vasos de precipitados de 100 ml y se secaron por congelación.

- 15 Cada torta secada por congelación obtenida se colocó junto con el vaso de precipitados en un tambor metálico (Sanko Astec Inc., recipiente inoxidable, 4 l, CTH-18) que contiene una cantidad pequeña de acetonitrilo y se expuso al disolvente en un refrigerador (aproximadamente 5 °C) durante 8 días. La torta secada por congelación se extrajo del recipiente y se almacenó a temperatura ambiente durante 6 días en un desecador que contiene gel de sílice. Las tortas secadas por congelación expuestas al vapor del disolvente se recogieron de los catorce vasos de precipitados y se combinaron en una porción, que después se sometió a los siguientes ejemplos de ensayo 1 a 5.

Ejemplo de ensayo 1

Los cristales de Forma II obtenidos en el ejemplo 4 se prepararon para su análisis y se analizó su forma cristalina usando un difractómetro de rayos X de polvo. Las condiciones para la difracción de rayos X de polvo fueron las mismas que las del ejemplo 3.

- 25 Los resultados del patrón de difracción de rayos X de polvo se muestran en la figura 3 y los picos característicos y sus intensidades relativas se muestran en la figura 4.

Ejemplo de ensayo 2

- 30 Los cristales de Forma II obtenidos en el ejemplo 4 se prepararon para su análisis y se analizaron mediante análisis térmico (TG/ATD). Condiciones del ensayo para el análisis térmico (TG/ATD): atmósfera: 200 ml/min de nitrógeno, velocidad de calentamiento: 10 °C/min, cantidad de la muestra: aproximadamente 3 mg, aparato: TG/ATD6200 (fabricado por SII NanoTechnology Inc.).

- 35 Los resultados se muestran en la figura 5. Los cristales obtenidos en el ejemplo 4 exhibieron un perfil del análisis térmico (ATD) que tiene al menos un pico endotérmico en cada uno de los intervalos de aproximadamente 160 °C a aproximadamente 170 °C, de aproximadamente 215 °C a aproximadamente 225 °C y de aproximadamente 260 °C a aproximadamente 270 °C.

Ejemplo de ensayo 3

Los cristales de Forma II obtenidos en el ejemplo 4 se prepararon para su análisis y se analizaron mediante espectroscopia de absorción en el infrarrojo. Condiciones para la espectroscopia de absorción en el infrarrojo: procedimiento: procedimiento del comprimido de KBr, aparato: FT-720 (fabricado por HORIBA, Ltd.).

- 40 Los resultados se muestran en las Figuras 6 y 7. Los cristales obtenidos en el ejemplo 4 exhibieron un patrón del espectro de absorción en el infrarrojo que tiene las bandas de absorción características alrededor de 3300 a 3400 (cm⁻¹) y alrededor de 900 a 700 (cm⁻¹).

Ejemplo de ensayo 4

- 45 Aproximadamente 20 mg de los cristales de Forma II obtenidos en el ejemplo 4 se analizaron para determinar el cambio del peso dependiente del tiempo en un intervalo de humedad relativa (HR) de 10 a 90 % usando un analizador de adsorción de vapor de agua SGA-100, VTI Corporation).

Los resultados se muestran en la Figura 8.

Ejemplo de ensayo 5

- 50 Los cristales de Forma II obtenidos en el ejemplo 4 y los cristales de Forma I del compuesto I se analizaron para determinar su solubilidad en agua y en tampón acetato (pH 4,5) a 37 °C.

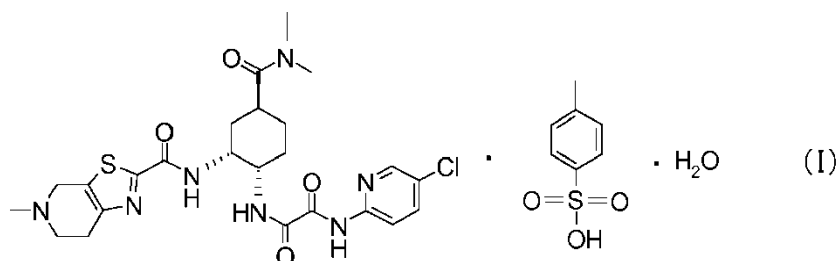
Los resultados se muestran en la Figura 9.

Ejemplo de preparación

5 Se usaron los cristales de Forma II (40,4 mg) del compuesto, manitol (99,2 mg), almidón pregelatinizado (42,0 mg), crospovidona (10,7 mg), hidroxipropilcelulosa (6,1 mg) y estearato de magnesio (1,6 mg) para producir comprimidos de acuerdo con un procedimiento ampliamente conocido. En caso necesario, los comprimidos se pueden recubrir.

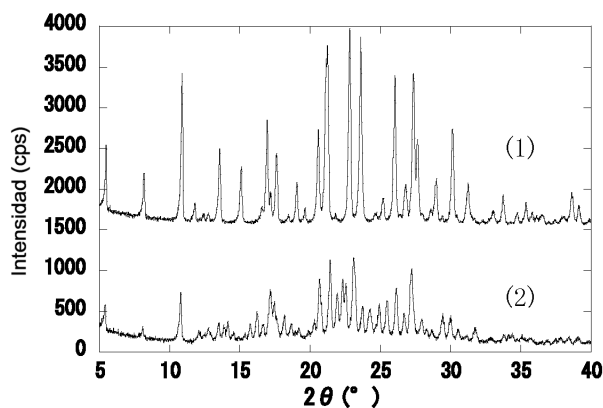
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de cristales de Forma II de p-toluenosulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-yl)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil)etanodiamida monohidrato representado por la fórmula (I) siguiente:

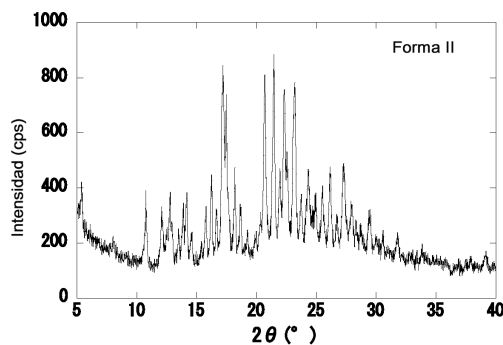


que comprenden un pico en un ángulo de difracción (2θ) de $22,3 \pm 0,2$ o $23,2 \pm 0,2$ ($^\circ$) en difracción de rayos X de polvo obtenido usando rayos Cu-K α , comprendiendo el procedimiento las etapas de

- 10 (a) convertir un compuesto representado por la fórmula (I) en un sólido amorfo o de baja cristalinidad; y
(b) exponer el sólido amorfo o de baja cristalinidad al vapor del disolvente, en el que el disolvente usado es anisol, acetona, 2-butanona, tolueno, acetonitrilo, dimetoxietano o dimetoximetano.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (a) comprende preparar el sólido amorfo o de baja cristalinidad mediante la pulverización, fusión y enfriamiento, secado por congelación o secado por pulverización del compuesto representado por la fórmula (I).
- 15 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (a) comprende preparar el sólido amorfo o de baja cristalinidad mediante el secado por congelación del compuesto representado por la fórmula (I).
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (a) comprende preparar el sólido amorfo o de baja cristalinidad mediante la disolución del compuesto representado por la fórmula (I) en agua, dioxano, dioxano acuoso o dimetilsulfóxido, seguido de secado por congelación.
- 20 5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (a) comprende preparar el sólido amorfo o de baja cristalinidad mediante la disolución del compuesto representado por la fórmula (I) en dioxano acuoso, seguido de secado por congelación.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la temperatura de exposición al vapor en la etapa (b) es de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$.
- 25 7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tiempo de exposición al vapor en la etapa (b) es de 1 a 10 días.
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) en la etapa (a) es cristales de Forma I del compuesto representado por la fórmula (I).
- 30 9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los cristales de Forma II comprenden picos en los ángulos de difracción (2θ) de $22,3 \pm 0,2$ y $23,2 \pm 0,2$ ($^\circ$) en difracción de rayos X de polvo obtenidos usando rayos Cu-K α .
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los cristales de Forma II comprenden adicionalmente un pico en un ángulo de difracción (2θ) de $21,5 \pm 0,2$ o $22,0 \pm 0,2$ ($^\circ$) en difracción de rayos X de polvo obtenido usando rayos Cu-K α .
- 35 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los cristales de Forma II comprenden picos en los ángulos de difracción (2θ) de $13,9 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, y $24,3 \pm 0,2$ ($^\circ$) en la difracción de rayos X de polvo usando rayos Cu-K α .
12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los cristales de Forma II exhiben un patrón representado por (2) del siguiente diagrama:
- 40



o mediante el siguiente diagrama:



5

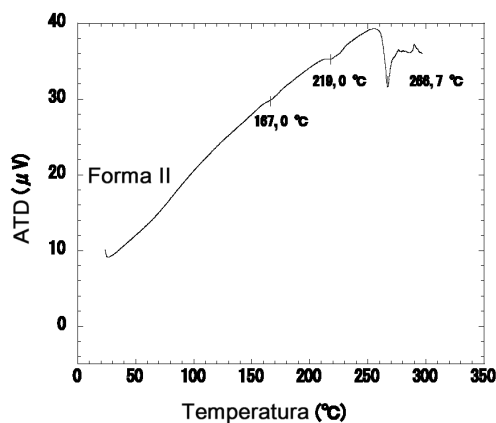
en la difracción de rayos X de polvo obtenida usando rayos Cu-K α .

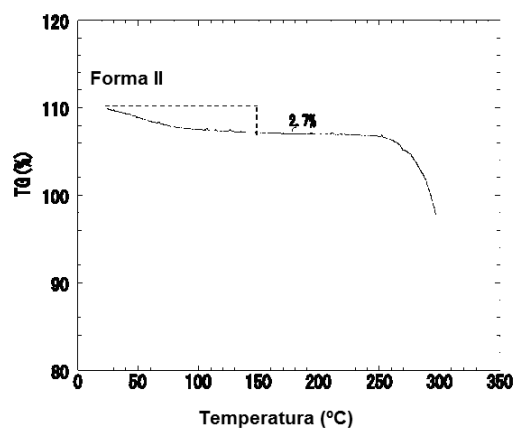
13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los cristales de Forma II exhiben un perfil del análisis térmico diferencial que tiene al menos un pico endotérmico en uno cualquiera de los intervalos de 160 °C a 170 °C y de 215 °C a 225 °C.

10 14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los cristales de Forma II comprenden una cualquiera banda de absorción seleccionada del grupo que consiste en 3313 ± 5 , 839 ± 1 y 828 ± 1 (cm^{-1}) en un espectro de absorción en el infrarrojo por transformada de Fourier.

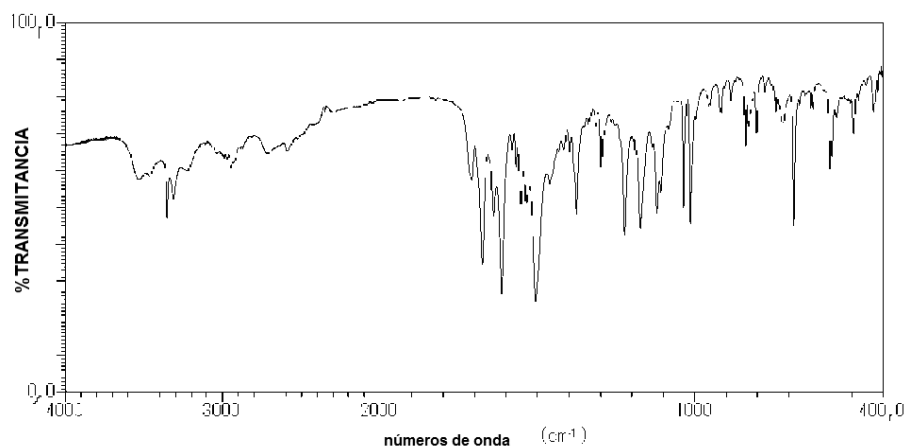
15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los cristales de Forma II tienen al menos una característica seleccionada del grupo que consiste en los siguientes puntos (a) a (d):

15 (a) un perfil del análisis térmico diferencial que tiene al menos un pico endotérmico en cada uno de los intervalos de 160 °C a 170 °C, de 215 °C a 225 °C y de 260 °C a 270 °C;
(b) perfiles de análisis térmico diferencial y de termogravimetría representados por el diagrama siguiente:





- 5 (c) un patrón de espectro de absorción en el infrarrojo por transformada de Fourier representado por el siguiente diagrama:



; y

- (d) un patrón de espectro de absorción en el infrarrojo por transformada de Fourier que muestra bandas de absorción y sus intensidades descritas en la siguiente tabla A:

10

Tabla A

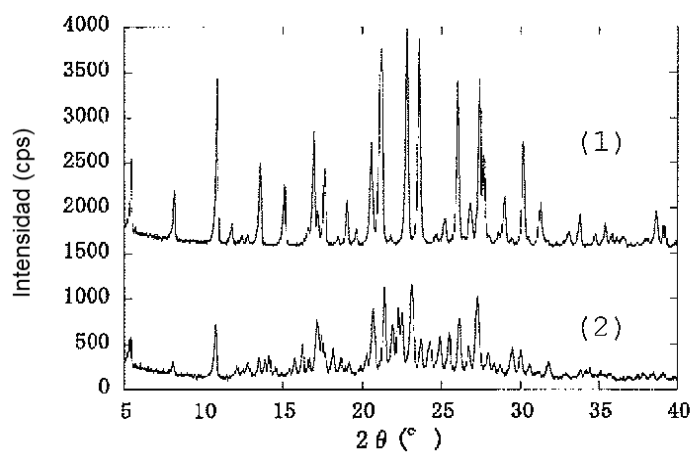
Banda de absorción (cm ⁻¹)	Intensidad
3600-3200	Débil
3353 ± 5	Moderada
3313 ± 5	
3100 - 2900	Débil
2700 - 2500	Débil
1675 ± 2	Fuerte
1614 ± 2	Fuerte
1505 ± 2	Fuerte

(continuación)

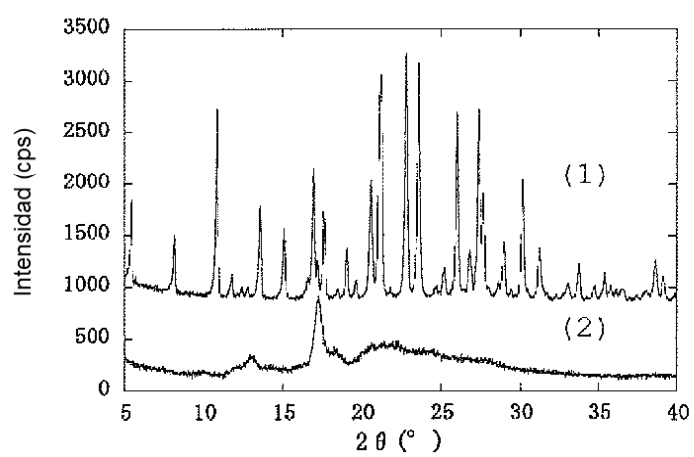
Banda de absorción (cm⁻¹)	Intensidad
1222 ± 1	Fuerte
1172 ± 1	Fuerte
839 ± 1	Moderada
828 ± 1	Moderada

Figura 1

(a)



(b)



(c)

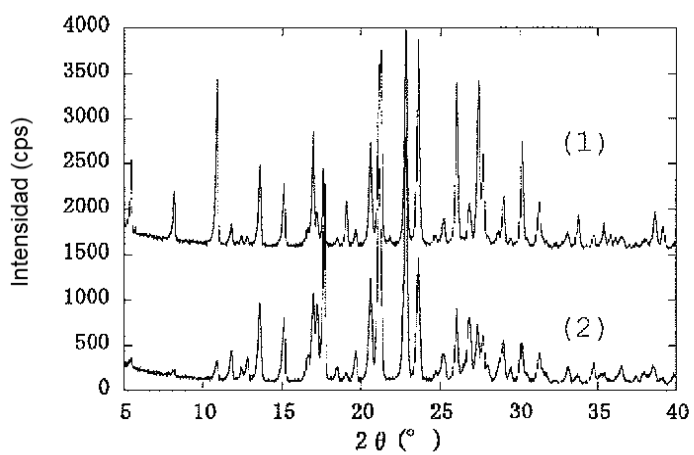


Figura 2

Disolvente	Proporción S/B	Forma del cristal
Acetonitrilo	7,9	Forma II
Agua	5,4	Baja cristalinidad
Etanol	23,6	Forma I

Figura 3

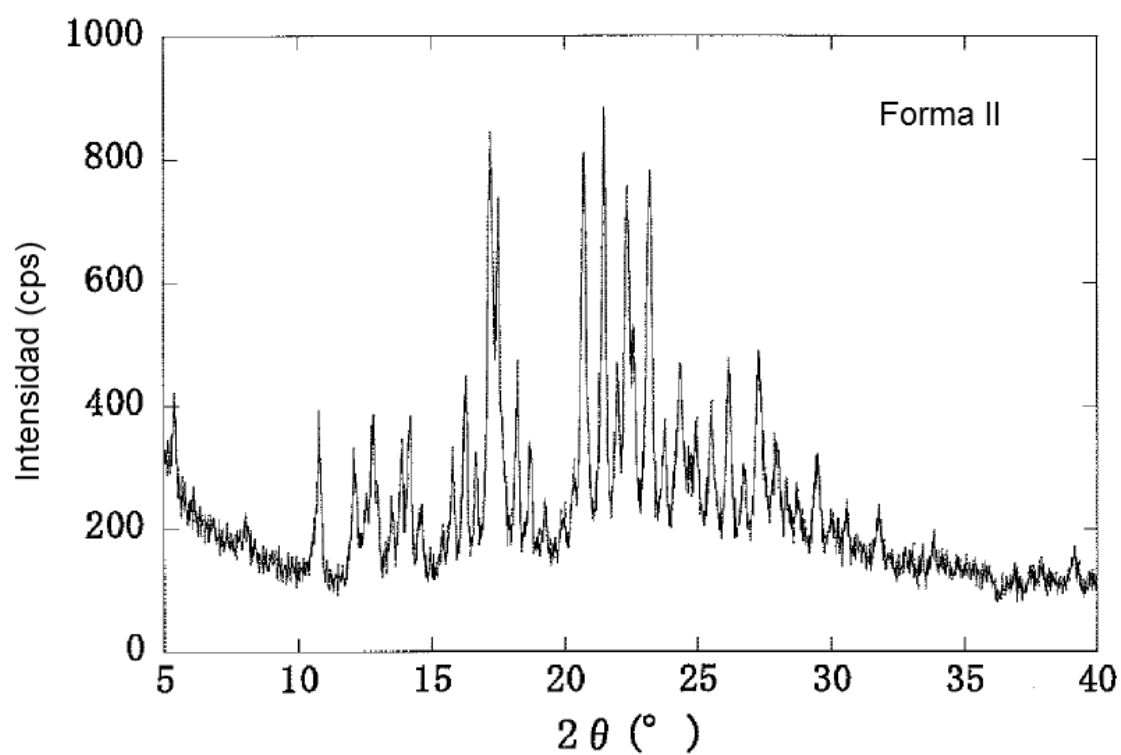


Figura 4

2θ ($^{\circ}$)	Valor d ($\text{\AA}$)	Intensidad relativa (%)
$5,4 \pm 0,2$	16,31	37,2
$12,8 \pm 0,2$	6,91	36,0
$13,9 \pm 0,2$	6,37	24,8
$14,2 \pm 0,2$	6,23	32,3
$15,8 \pm 0,2$	5,61	28,8
$16,2 \pm 0,2$	5,45	44,6
$17,1 \pm 0,2$	5,18	79,9
$17,2 \pm 0,2$	5,15	95,0
$17,5 \pm 0,2$	5,07	81,3
$18,2 \pm 0,2$	4,88	41,5
$20,7 \pm 0,2$	4,28	83,9
$21,5 \pm 0,2$	4,14	100,0
$22,0 \pm 0,2$	4,05	43,5
$22,3 \pm 0,2$	3,98	83,5
$22,6 \pm 0,2$	3,94	54,3
$23,2 \pm 0,2$	3,83	85,9
$24,3 \pm 0,2$	3,66	43,8
$26,2 \pm 0,2$	3,40	39,9
$27,2 \pm 0,2$	3,27	46,4

Figura 5

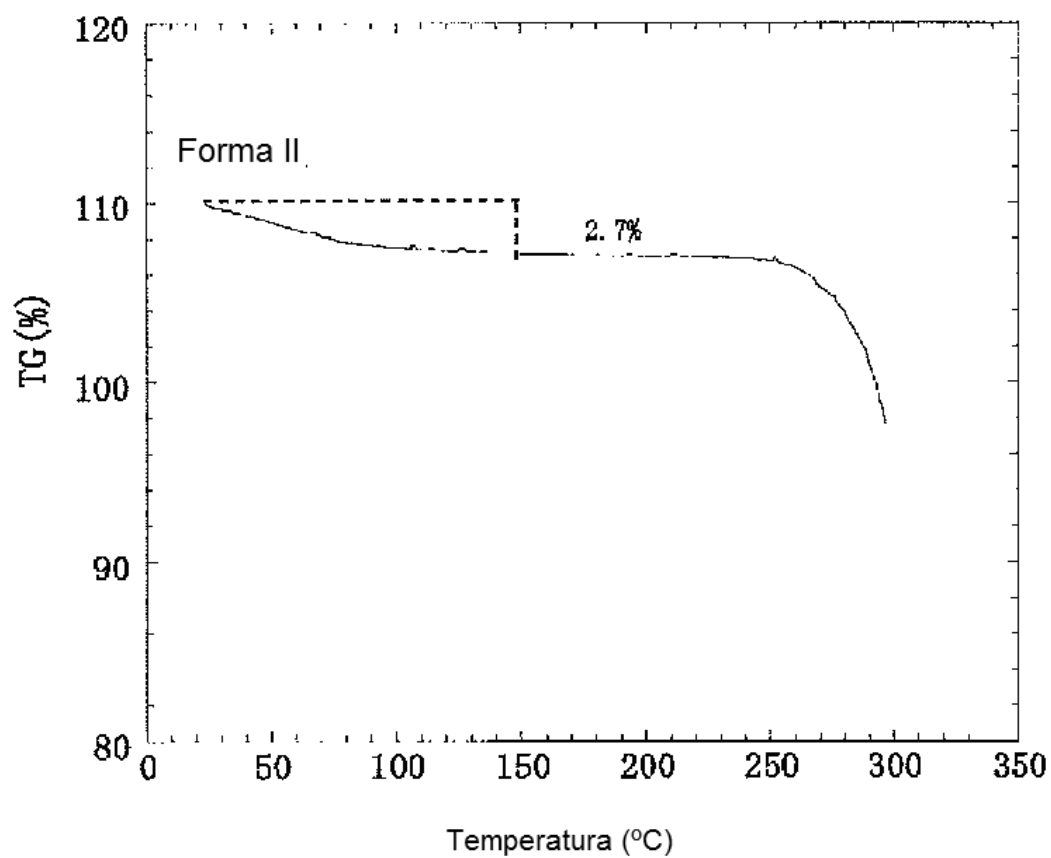
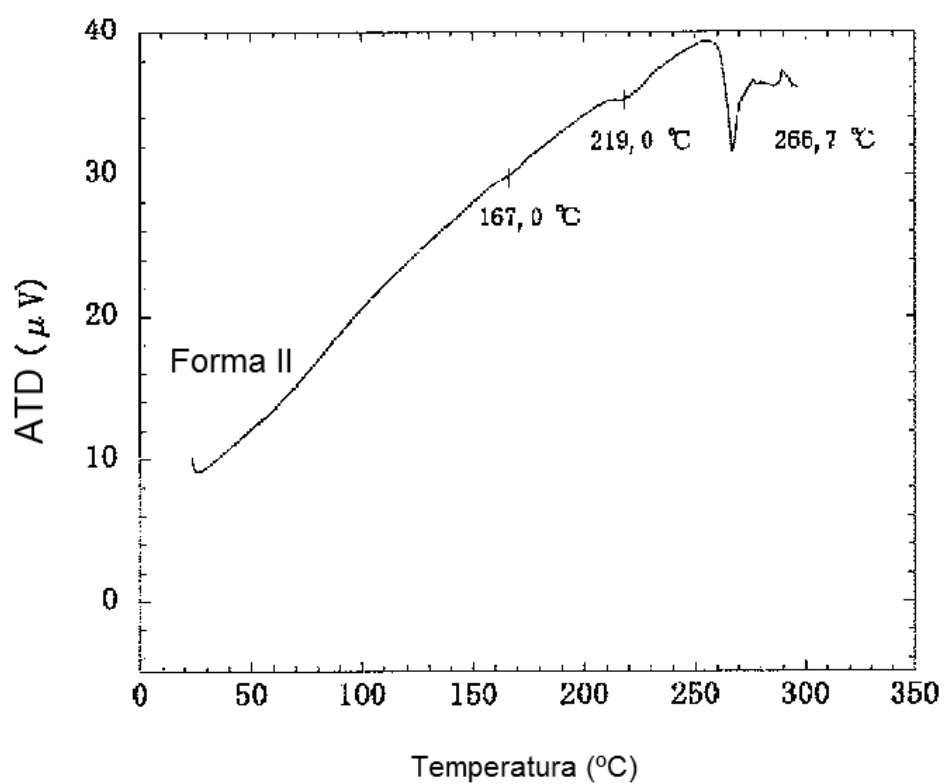


Figura 6

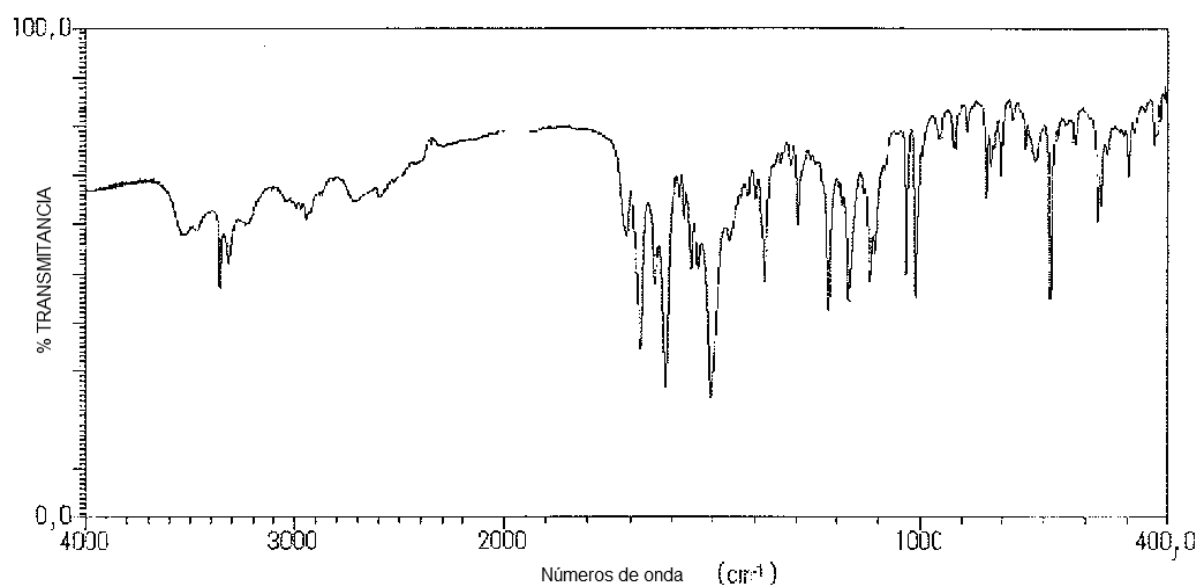


Figura 7

Banda de absorción (cm^{-1})	Asignación	Intensidad
3600-3200	Vibración de tensión O-H	Débil
3353±5 3313±5	Vibración de tensión N-H Vibración de tensión O-H	Moderada
3100-2900	Vibración de tensión C-H	Débil
2700-2500	Vibración de tensión N-H	Débil
1675±2	Vibración de tensión C=O	Fuerte
1614±2	Vibración de tensión C=O	Fuerte
1505±2	Vibración de tensión C=C	Fuerte
1222±1	Vibración de tensión asimétrica S=O	Fuerte
1172±1	Vibración de tensión asimétrica S=O	Fuerte
839±1	Flexión fuera del plano C-H	Moderada
828±1	Flexión fuera del plano C-H	Moderada

Figura 8

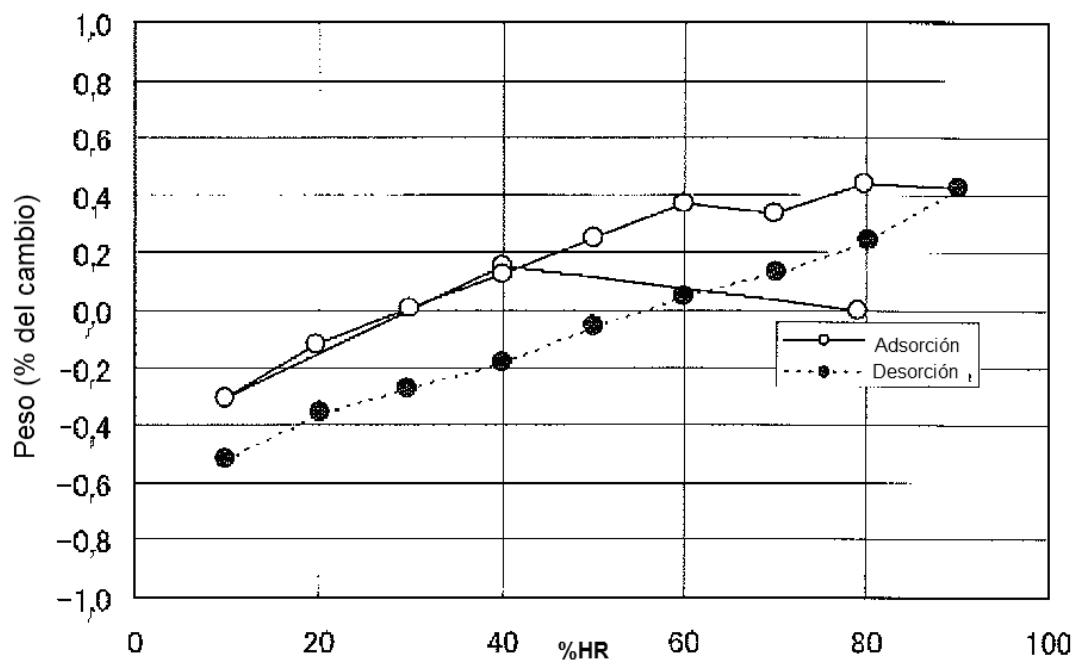


Figura 9

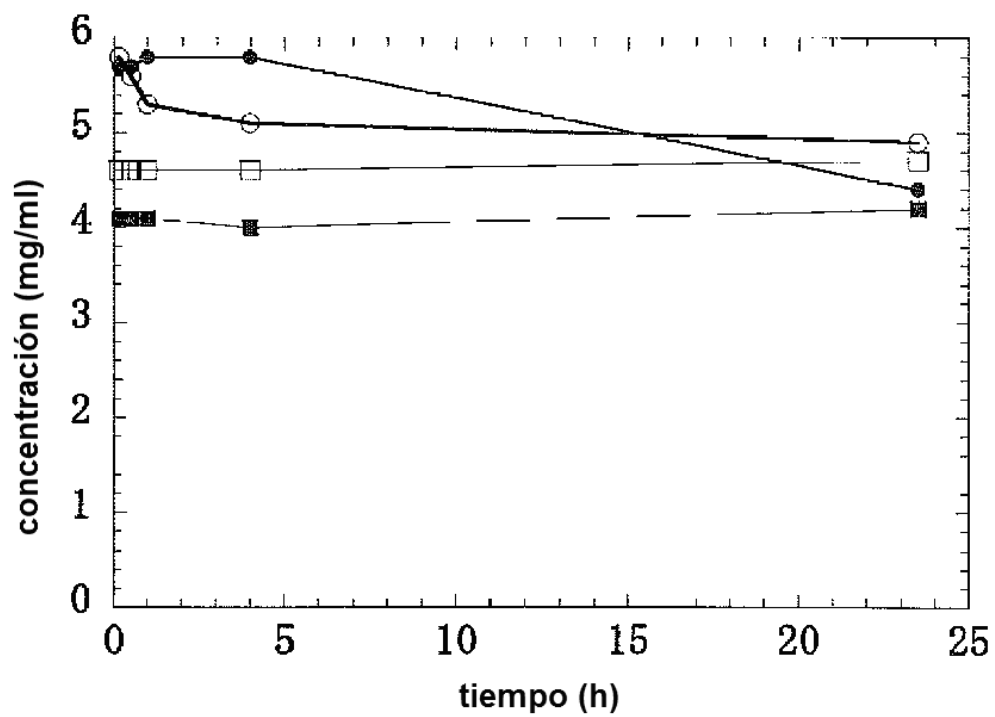


Figura 10

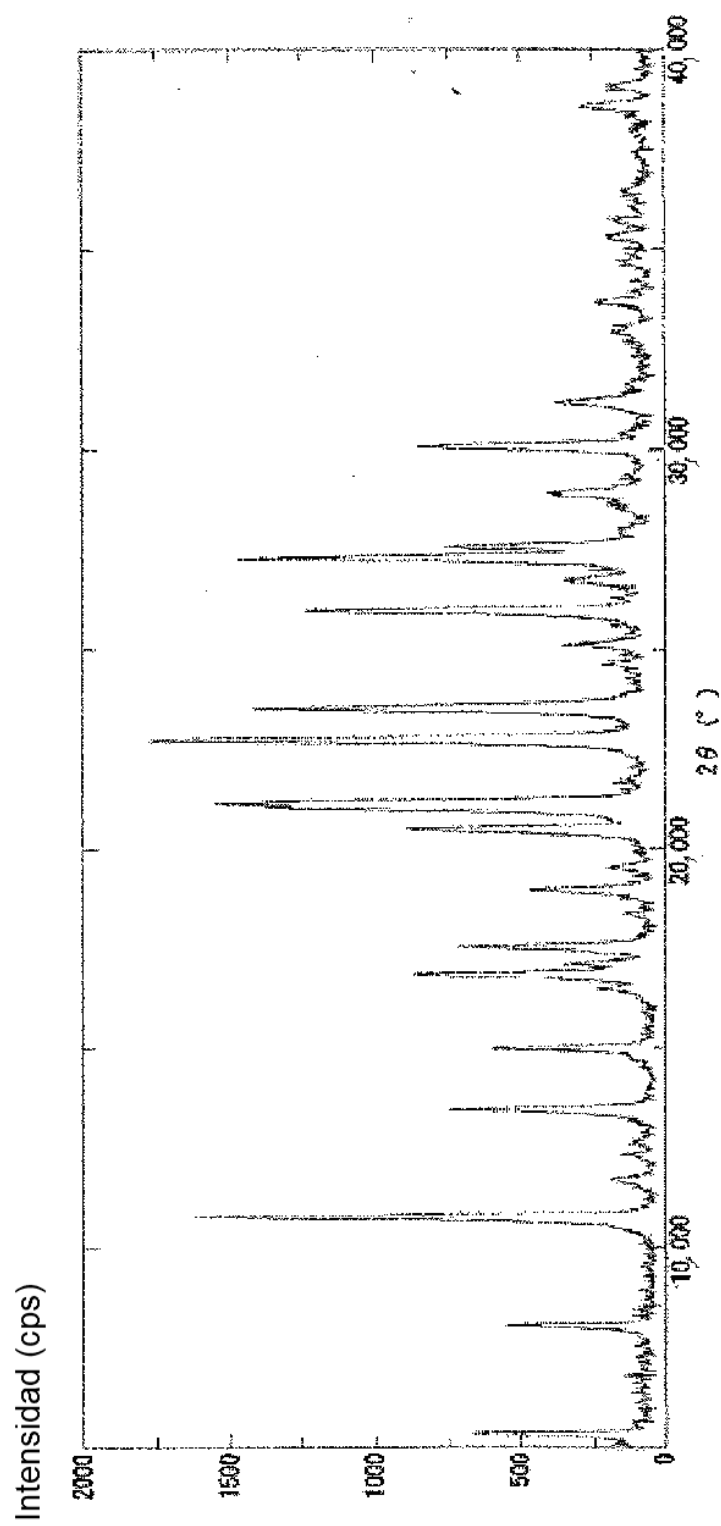


Figure 11

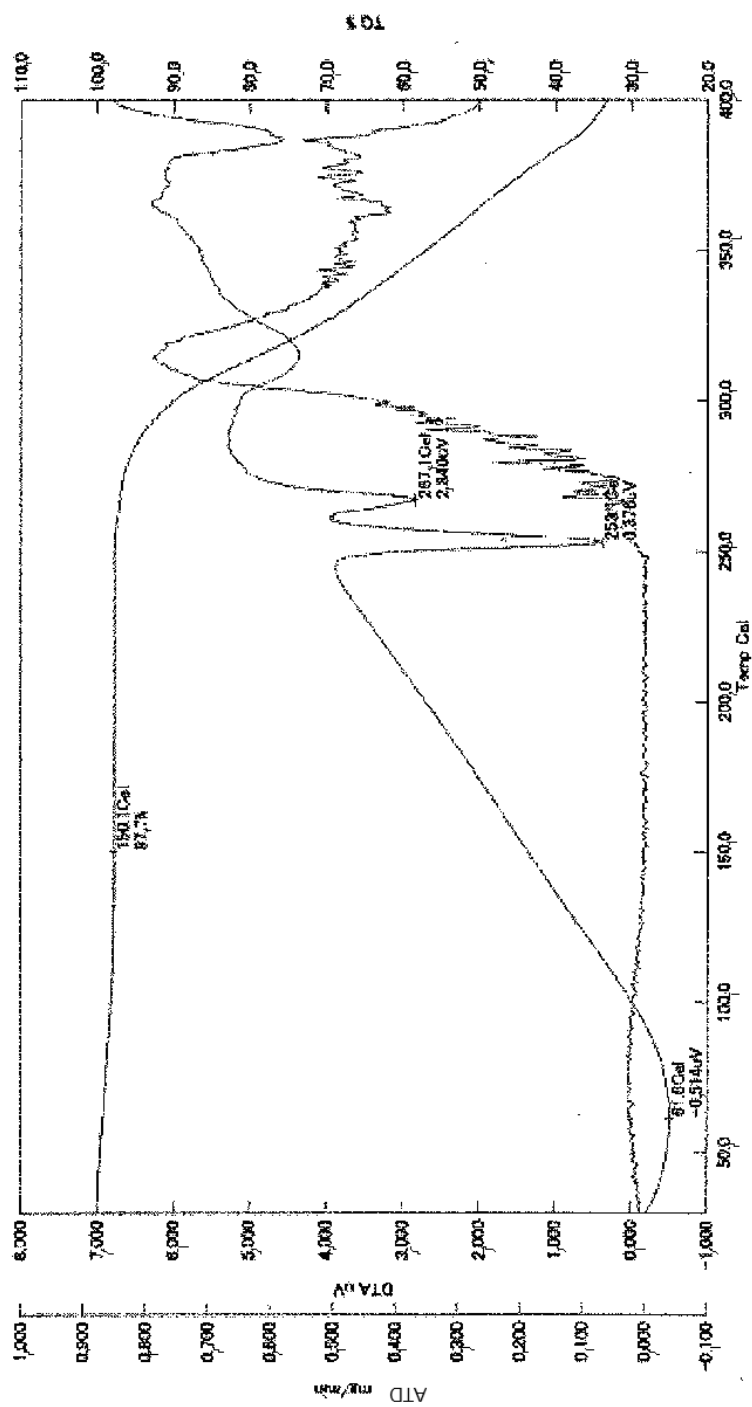


Figure 12

