

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 077**

51 Int. Cl.:

**C07D 233/64** (2006.01)

**A61K 31/4164** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2008 E 08781434 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2176234**

54 Título: **Cristales novedosos y proceso de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil] amino}metil)-2-metoxi-benzoico**

30 Prioridad:

**09.07.2007 US 948584 P**

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

**19.04.2016**

73 Titular/es:

**FOREST TOSARA LIMITED (100.0%)  
Unit 146, Baldoyle Industrial Estate, Grange Road  
Baldoyle, Dublin 13, IE**

72 Inventor/es:

**ANZALONE, LUIGI;  
VILLANI, FRANK J.;  
TELEHA, CHRISTOPHER ALLAN;  
FEIBUSH, PENINA y  
FEGELY, BARRY**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 567 077 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

**Cristales novedosos y proceso de 5 - ([2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) -etil] amino) metil) -2-metoxi-benzoico.**

## CAMPO DE LA INVENCION

**[0001]** La presente descripción se refiere a nuevos cristales del zwitterion de 5 - ([2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino) metil) -2-metoxi-benzoico. La presente invención se refiere a métodos de fabricación de un zwitterion cristalina de 5 - ([2-amino-3- (4-carbamoil 2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino)-metil)-2-metoxi-ácido benzóico.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

**[0002]** La entrega de una API para un paciente requiere algo más que la identificación de una molécula y su EE.UUo. Una API debe formularse para su entrega a un paciente y esta formulación (además de la actividad API) es evaluada por las agencias reguladoras como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). La FDA evalúa la formulación de, entre otras propiedades, propiedades de suministro, la estabilidad, consistencia y controles de fabricación. Un factor importante en la determinación de las propiedades de una formulación particular es la forma de la API. Se conoce que la API existen como formas amorfas, formas cristalinas, polimorfos, hidratos y vates solventes. Los formularios para cada API son diferentes. Mientras que una API en particular puede existir como un polimorfo o un solvato, otra API puede existir sólo en forma amorfa. Esta diversidad de forma es importante, debido a que cada polimorfo diferente, solvato, hidrato o forma amorfa pueden tener diferentes propiedades tales como la estabilidad, solubilidad e higroscopicidad.

**[0003]** Algunas formas de una API se pueden formular en una formulación de aprobación de la FDA, mientras que otras formas carecen de las propiedades requeridas para cumplir con las altas normas reguladoras de la FDA. Incluso si un API particular, puede existir en más de una forma adecuada para la formulación, diferentes propiedades de una forma de API pueden afectar el proceso de fabricación, estabilidad de almacenamiento, vía de administración, la biodisponibilidad y otras características importantes de productos. Por ejemplo, la capacidad de mejorar o modular la estabilidad o higroscopicidad puede disminuir los costes de fabricación mediante la reducción de la necesidad de cámaras de humedad controlada o reducir la necesidad de empaquetar una API en envases a prueba de humedad. Además, estos mismos cambios pueden aumentar la estabilidad de almacenamiento del producto con objeto de optimizar las posibilidades de distribución de productos y que afectan a los costes. En otro ejemplo, una forma de un API puede tener mayor biodisponibilidad que otra forma. La elección de la forma mayor de biodisponibilidad permite una dosis de fármaco más baja que ha de administrarse a un paciente.

**[0004]** Además, los cambios en el proceso de hacer una API puede resultar en menos etapas de procesamiento, una mayor pureza y menor costo. Tales ventajas son importantes para la industria farmacéutica.

**[0005]** 5 - ([2-amino-3- (fenil 4-carbamoil-2,6-dimetil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) -etil] amino) metil) -2-metoxi-benzoico es un opioide modulador receptor (agonista del receptor mu y antagonista del receptor delta) y puede ser útil para el tratamiento de síndrome de intestino irritable, dolor u otros trastornos de los receptores de opioides. 5 - ([2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetilfenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) -etil] -amino) -metil) - ácido 2-metoxi-benzoico y métodos de fabricación de esta molécula se describen en la solicitud de EE.UU 2005/0203143. Ejemplo 9 de la solicitud EE.UU 2005/0203143 hace la sal de clorhidrato de 5 - ([2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino) metil) -2-metoxi-benzoico. Los postulantes han descubierto un proceso de hacer el zwitterion - de 5 - ([2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino) metil) -2-metoxi-benzoico y dos nuevos cristales de esta zwitterion. En las manos del solicitante, estos cristales nuevos proporcionan propiedades mejoradas y se pueden purificar en una mayor pureza. nuevos resultados de procedimiento de los solicitantes en una mejor y menos costoso proceso de fabricación de condiciones que el procedimiento descrito en la solicitud de EE.UU 2005/0203143.

## SUMARIO DE LA INVENCION

**[0006]** La invención se describe en las reclamaciones adjuntas. Cualquier forma de realización o ejemplos que no entran dentro del alcance de las reclamaciones son sólo para referencia.

**[0007]** La presente descripción se refiere a un  $\alpha$  Forma y una forma cristalina de la  $\beta$  zwitterion de 5 - ([2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1 - (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino) metil) benzoico -2-metoxi-. La invención proporciona métodos de fabricación de un zwitterion cristalina de 5 - ([2-amino-3- (4-carbamoil 2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino) metil) -2-metoxi-benzoico. La descripción también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos cristales nuevos. Las composiciones y métodos de la descripción son útiles en el tratamiento o prevención de una variedad de enfermedades que incluyen, entre otros, el síndrome del intestino irritable.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**[0008]**

- 5
- FIG. 1 ilustra las mediciones de polvo de difracción de rayos X (PXRD) de una forma representativa cristal  $\alpha$ .  
 FIG. 2 ilustra una medición térmica de análisis gravimétrico (TGA) de un cristal de la Forma representativa  $\alpha$ .  
 FIG. 3 ilustra una medición de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de un cristal de la Forma representativa  $\alpha$ .  
 FIG. 4 ilustra una medición térmica de análisis gravimétrico (TGA) de un cristal de Forma representativa  $\beta$ .  
 10 FIG. 5 ilustra una calorimetría diferencial de barrido (CDB) de una forma representativa de cristal  $\beta$ .  
 FIG. 6 es la estructura molecular de la zwitterion 5 - ([2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil-) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 15
- [0009]** La presente descripción se refiere a una nueva forma cristalina de zwitterion  $\alpha$  de 5 - ([2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1 - (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) benzoico -2-metoxi- útil para tratar el síndrome del intestino irritable.
- 20
- [0010]** En una primera forma de realización, la presente descripción proporciona una forma cristalina de la zwitterion  $\alpha$  de 5 - ([2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) - ácido 2-metoxi-benzoico. En un aspecto de esta revelación, una forma cristalina  $\alpha$  se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo en alrededor de 14,0, 14,3, y 14,7 grados 2-theta. En un aspecto adicional de la presente descripción, una forma cristalina  $\alpha$  se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo en alrededor de 10,2, 11,3, 14,0, 14,3, y 14,7 grados 2-theta. En un aspecto adicional de la presente divulgación, una forma cristalina  $\alpha$  se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo en alrededor de 10,2, 11,3, 11,8, 14,0, 14,3, 14,7, 16,1, y 18,3 grados 2 -theta. En otro aspecto de esta divulgación, una forma de cristalina  $\alpha$  se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Tabla 1. En otra forma de realización, una forma cristalina  $\alpha$  se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que es sustancialmente similar al patrón de difracción de rayos X de polvo de la figura 1. En un aspecto adicional de la presente descripción, una forma cristalina  $\alpha$  se caracteriza por un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar a la TGA en la Figura 2. En un aspecto adicional de la presente descripción, una forma cristalina  $\alpha$  se caracteriza por una calorimetría de barrido diferencial (DSC) de medición sustancialmente similar a la DSC en la figura 3. En una realización de esta descripción, una forma cristalina  $\alpha$  es sustancialmente pura.
- 25
- 30
- 35
- [0011]** También se describe aquí un método de tratamiento de un mamífero que padece de un trastorno de los receptores opioides tales como el síndrome del intestino irritable, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de una forma cristalina  $\alpha$  de la zwitterion de 5 - ([2-amino 3- (dimetilfenil 4-carbamoil-2,6-) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico . En otra realización, dicho mamífero es un ser humano.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

TABLA 1

	Posición [°2 $\theta$ ]
	8,0
5	9,4
	10,2
	11,3
	11,8
10	14,0
	14,3
	14,7
	15,7
	16,1
15	16,7
	17,1
	18,1
	18,3
	18,7
20	19,1
	20,1
	21,5
	22,5
	22,7
25	23,7
	24,4
	25,0
	25,7
	26,9
30	27,8
	28,7
	29,8

**[0012]** La presente descripción también está dirigida a una forma nueva de cristalina  $\beta$  de la zwitterion de 5 - ([2-amino-3- (4- carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico, que puede ser útil para tratar el síndrome del intestino irritable, dolor u otros trastornos de los receptores de opioides.

**[0013]** En una primera forma de realización, la presente descripción describe una forma de cristal  $\beta$  de la zwitterion de 5 - ([2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) - ácido 2-metoxi-benzoico. En un aspecto de esta revelación, una forma de cristal  $\beta$  se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo en alrededor de 11,0, 12,4, y 15,2 grados 2-theta. En otro aspecto de esta descripción, una forma de cristal  $\beta$  se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción en polvo X- ray a alrededor de 11.0, 12.4, 14.9, 15.2, y 22.1 grados 2-theta. En un aspecto adicional de la presente la divulgación, una forma de cristal  $\beta$  se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo en alrededor de 11,0, 12,4, 14,9, 15,2, 22,1, 25,6, 27,4, y 30,4 grados 2-theta. En otro aspecto de esta la divulgación, una forma de cristal  $\beta$  se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Tabla 2. En otra forma de realización, una forma de cristal  $\beta$  se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que es sustancialmente similar al patrón de difracción de rayos X de polvo de la figura 1. En un aspecto adicional de la presente descripción, una forma de cristal  $\beta$  se caracteriza por un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar a la TGA en la Figura 4. en un aspecto adicional de la presente descripción, una forma de cristal  $\beta$  se caracteriza por una calorimetría de barrido diferencial (DSC) de medición sustancialmente similar a la DSC en la figura 5. en una forma de realización de esta descripción, una forma de cristal  $\beta$  es sustancialmente pura.

**[0014]** También se describe aquí un método de tratamiento de un mamífero que padece de un trastorno de los receptores opioides tales como el síndrome del intestino irritable, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de una forma de cristal  $\beta$  de la zwitterion de 5 - ([2-amino 3- (4-carbamoil-2,6-dimeticona Til-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) -2- metoxi-benzoico. En otra realización, dicho mamífero es un ser humano.

65

TABLA 2

	Posición [°2 $\theta$ ]
	8,1
5	11,0
	11,6
	12,4
	13,1
	14,9
10	15,2
	15,5
	15,8
	16,8
15	17,1
	17,9
	18,7
	19,0
	19,9
20	20,4
	20,8
	21,2
	21,6
	22,1
25	22,6
	23,3
	23,5
	24,3
	24,9
30	25,6
	26,0
	26,7
	27,0
35	27,4
	27,5
	28,0
	28,5
	29,8
40	30,4
	31,8
	38,6

**[0015]** Formas de dosificación farmacéuticas de cristales de la zwitterion de 5 - ([[2-amino-3- (fenil 4-carbamoil-2,6-dimetil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2 il) etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico puede administrarse de varias maneras, incluyendo, pero no limitándose a la administración oral. Las composiciones farmacéuticas orales y formas de dosificación son formas de dosificación ejemplares. Opcionalmente, la forma de dosificación oral es una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido, una cápsula, una cápsula de gelatina dura, una cápsula de almidón, una cápsula de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), o una cápsula de gelatina elástica blanda. Formas de dosificación líquidas también pueden ser proporcionadas por la presente descripción, incluyendo tales ejemplos no limitantes como una suspensión, una solución, jarabe, o una emulsión. En otra realización, la presente descripción incluye la preparación de una composición de medicamento que comprende un cristal de la zwitterion de 5 - ([[2-amino-3- (4- carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil ] - [1- (4-Fenil -1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) benzoico -2-metoxi-. Una forma de cristal  $\beta$  de 5 - ([[2-amino-3- (4-car- bamoyl-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il ) significa etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico se puede administrar por medios de liberación controlados o retrasados.

**[0016]** Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingrediente activo en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero no limitándose a la ruta por la que se va a administrar a los mamíferos. Sin embargo, las formas de dosificación típicas de la divulgación comprenden seguro de una forma de cristal  $\beta$  de la zwitterion de 5 - ([[2- amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetilfenil) propionil] - [1- (4 fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) - ácido 2-metoxi-benzoico, en una cantidad de aproximadamente 0,10 mg a aproximadamente 1,00 g, desde aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 500,0 mg, o de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 250,0 mg. Los ejemplos no limitantes incluyen 0,2 mg, 0,50 mg, 0,75 mg, 1,0 mg, 1,2 mg, 1,5 mg, 2,0 mg, 3,0 mg, 5,0 mg, 7,0 mg, 10,0 mg, 25,0 mg, 50,0 mg, 100,0 mg, 250,0 mg, y 500,0 mg de dosis. Las dosificaciones, sin embargo, se pueden variar dependiendo de la exigencia de los

pacientes, la gravedad de la afección a tratar y empleándose el compuesto. El uso de administración diaria o dosificación post-periódica puede emplearse.

**[0017]** Los cristales de la zwitterion de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) oxi-ácido benzoico -2-met de la presente descripción también se puede usar para preparar formas de dosificación farmacéuticas distintas de las formas de dosificación oral descritas anteriormente, tales como formas de dosificación tópica, formas de dosificación parenteral, formas de dosificación transdérmica, y formas de dosificación de la mucosa. Por ejemplo, tales formas incluyen cremas, lociones, soluciones, suspensiones, emulsiones, pomadas, polvos, parches, supositorios, y similares.

**[0018]** Los cristales de la zwitterion de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) -2-met oxi-benzoico de la presente descripción puede caracterizarse por los datos de TGA o DSC, o mediante uno cualquiera, dos cualesquiera, tres, cuatro cualquier, cualquier cinco, cualquier seis, siete cualquier, cualquier ocho, cualquier nueve, o cualquier pico ángulo diez PXRD 2-theta, o por cualquier combinación de los datos adquiridos a partir de las técnicas analíticas descritas anteriormente que claramente identifican el cristal particular.

**[0019]** La presente invención está dirigida a un método de aislamiento y la preparación de un zwitterion cristalina de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) - ácido 2-metoxi-benzoico. En una realización, un método de preparación de un zwitterion cristalina de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) -propionil] - [1- (4-Fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico comprende las etapas de: la combinación de un ácido fuerte con ionizable 5 - ([[2-terc-butoxicarbonilamino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) metoxi -2- benzoico ácido para preparar una sal de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) -etil ] amino} metil) benzoico -2-metoxi-; y lavándose dicha sal de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-Fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico una base inorgánica para obtener el zwitterion de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) -etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico. En otra forma de realización, la invención comprende además la etapa de lavar dicha zwitterion de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil 2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidacloprid zol-2-il) etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico con agua. En un aspecto de la invención, la base inorgánica se selecciona de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, acetato de sodio, fosfato de sodio. En otro aspecto de la invención, la base inorgánica es hidróxido de sodio. En un aspecto adicional de la invención, el ácido ionizable se selecciona de ácido clorhídrico clórico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido fórmico, y ácido fosfórico. En otro aspecto de la invención, dicho ácido ionizable es ácido clorhídrico.

**[0020]** En una realización, un método de preparación de una zwitterion cristalina de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil 2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil -1H-imidacloprid zol-2-il) etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico comprende las etapas de: la combinación de ácido clorhídrico con 5 - ([[2-terc-butoxicarbonilamino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico para preparar la sal de hidrocloreuro de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoyl-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) benzoico -2-metoxi-; lavándose dicha sal de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoyl-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) benzoico -2-metoxi- con hidróxido de sodio; y lavándose dicha zwitterion de 5 - ([[2-amino-3- (fenil 4-carbamoil-2,6-dimetil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) - etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico con agua.

**[0021]** En otra realización, la invención comprende someter la zwitterión cristalina de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) -2-met oxi-benzoico resultante de un proceso de esta invención a la recrystalización. En una realización adicional, tal recrystalización se realiza a una humedad relativa de entre el 0-40%. En una realización adicional más, la tal recrystalización se realiza a una humedad relativa mayor de 60%.

**[0022]** En una realización, la invención comprende zwitterion cristalina de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil 2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imida- zol-2-il) etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico preparado por el procedimiento de esta invención. En una realización adicional, la zwitterión cristalina hecha por un proceso de esta invención es una forma cristalina  $\alpha$ . En una realización aún posterior, la zwitterión cristalina hecha por un proceso de esta invención es una forma de cristal  $\beta$ .

**[0023]** En una realización, un cristal de esta invención tiene una estabilidad mejorada.

**[0024]** Aunque la invención se ha descrito con respecto a varias formas de realización, debe tenerse en cuenta que esta invención también es capaz de una amplia variedad de realizaciones adicionales y distintas dentro del alcance de las reclamaciones adjuntas.

**[0025]** Los cristales de la presente descripción se analizaron utilizando los siguientes métodos.

CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE ESCANEADO

**[0026]** Los dos cristales se analizaron usando el Perkin Elmer DSC-7 de ca. 25 ° C a 250 ° C a una velocidad de calentamiento de 10 ° C / min.

## 5 DIFRACCIÓN DE POLVOS DE RAYOS X

**[0027]** El análisis se realizó utilizando un difractómetro de Philips X'Pert Pro MPD. Cada muestra se concentró al final y se analizó en un soporte de muestra 16 mm. Usando el detector X- acelerador, cada muestra se escaneó de 3 a 50 °2θ en un tamaño de paso de 0,0165 °2θ y un tiempo por etapa de 10,16 segundos. La velocidad de escaneo efectivo fue de 0.2067 ° / s. Se empleó tensión de instrumento y la configuración actual de 45 kV y 40 mA.

**[0028]** La intensidad relativa de los picos en un difractograma no es necesariamente una limitación del patrón de PXR, debido a que la intensidad máxima puede variar de una muestra a otra, por ejemplo, debido a las impurezas cristalinas. Además, los ángulos de cada pico puede variar de aproximadamente +/- 0,1 grados, o en alrededor de +/- 0,05. El patrón de toda o la mayor parte de los picos del modelo también se puede cambiar en aproximadamente +/- 0,1 grados a aproximadamente +/- 0,2 grados debido a las diferencias en la calibración, ajustes, y otras variaciones de un instrumento a otro y de un operador a otro. Todos los picos de PXR reportados en las figuras, los ejemplos y en otras partes en el presente documento se informa con un error de aproximadamente 6 0,2 grados 2-theta. A menos que se indique lo contrario, todos los difractogramas se obtienen aproximadamente a la temperatura ambiente (unos 24 grados C a 25 grados C).

## ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO

**[0029]** Los dos cristales se analizaron usando el Perkin Elmer TGA-7 de ca. 25 ° C a 200 o 250 ° C a una velocidad de calentamiento de 10 ° C / min.

**[0030]** Los siguientes ejemplos específicos ilustran la presente invención con más detalle. No se pretende, sin embargo, limitar su alcance de ninguna manera.

## 30 EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de la zwitterion de 5 - ([2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetilfenil) propionil] - [1- (4- fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) ácido metoxi-benzoico-2

**[0031]** Matraz de fondo redondo AIL de tres bocas equipado con un agitador mecánico, embudo de adición y un termopar se cargó sin agitación. 34,2 g de 5-([2-terc-butoxicarbonilamino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) - etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico (véase el Ejemplo 9 de EE.UU 2005/0203143), 340 ml de acetona, y 17 ml de HCl concentrado 204 milimolar se combinaron en el matraz. La agitación se comenzó y la suspensión resultante formó una solución clara. Esta solución fue calentada a 45 ° C con agitación vigorosa y se dejó a esta temperatura durante un periodo de dos horas. Después de la terminación, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sobrenadante se retiró por succión. El recipiente, junto con el residuo se lavó con 20 ml de acetona y luego se retiró como anteriormente. Se añadió 170 ml de agua y la masa de reacción se envejeció con agitación hasta obtener una solución homogénea resultante. Después, se añadió esta solución durante un período de aproximadamente 1/2 horas a una solución de 90 ml de NaOH 1 N y agua. El pH se ajustó a 6,5 a 7,0 en consecuencia. La suspensión resultante se envejeció durante aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente, se enfrió a 10-15 ° C, envejecido a esa temperatura durante aproximadamente 1 hora, y después se filtró. El sólido se lavó con 10 ml de agua, se secó al aire durante un período de 4 a 5 horas, y después se coloca en un horno de vacío a 50-55 ° C hasta que el contenido de agua era de menos de 3%.

EJEMPLO 2: Preparación de la Forma cristalina α

**[0032]** La Forma de cristal α se puede preparar mediante el almacenamiento de la zwitterion de 5 - ([2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4 fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico en 0-25% de humedad relativa durante 3 días. Los datos de PXR representativo, TGA y DSC se muestran en las Figuras 1-3, respectivamente.

EJEMPLO 3: Preparación de la Forma cristalina β

**[0033]** La Forma β cristal se pueden preparar mediante el almacenamiento de la zwitterion de 5 - ([2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimeticona Thyl-fenil) propionil] - [1- (4 fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico en mayor que 60% de humedad relativa durante 3 días. PXR vicio de asistencia técnica, TGA, DSC y datos se muestran en las figuras 1, 4 y 5 respectivamente.

## REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de una zwitterion cristalina de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil ) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) -2-ácido metoxi-benzoico que comprende las etapas de:

la combinación de un ácido fuerte ionizable 5 - ([[2- terc-butoxicarbonilamino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H- imidazol-2- il) etil] amino} metil) -2-ácido metoxi-benzoico para preparar una sal de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil ) -propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico; y lavar dicha sal de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4- fenil-1H-imidazol-2-il) -etil] -amino} -metil) -2-ácido metoxi-benzoico con una base inorgánica para obtener zwitterion de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetilfenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) - etil] amino} metil) -2-ácido metoxi-benzoico.

2. El método de la reclamación 1, que comprende además la etapa de lavado de dicha zwitterion de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) -2- metoxi-benzoico con agua.

3. El método de la reclamación 1, en el que dicha base inorgánica es hidróxido de sodio.

4. El método de la reclamación 1, en el que dicho ácido ionizable es ácido clorhídrico y en el que dicha sal es la sal de clorhidrato de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico.

5. El método de la reclamación 1, en la que dicho método comprende las etapas de:

la combinación de ácido clorhídrico con 5 - ([[2-terc-butoxicarbonilamino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) -2-ácido metoxi-benzoico para preparar la sal de hidrocioruro de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil-2,6- dimetil-fenil ) propionil] - [il 1- (4-fenil-1H-imidazol-2-) etil] amino} metil) -2-metoxi-benzoico;

el lavado de dicha sal de 5 - ([[2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4- fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} -metil) -2-metoxi-benzoico con hidróxido de sodio para obtener zwitterion de 5-([[2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil- fenil) -propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) -etil] -ami- no} metil) -2-metoxi-benzoico; y lavar dicha zwitterion de 5 - ([[2-amino-3- (4- carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) - etil] amino} metil) -2-ácido metoxi-benzoico con agua.

6. El método de acuerdo con la reclamación 5, en la que dicho método comprende además el almacenamiento de zwitterion de 5-([[2- amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) -propionil] - [1- (4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) -2-ácido metoxi-benzoico en 0-25% de humedad relativa durante 3 días para dar el cristal de forma  $\alpha$  de 5-([[2-amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-Fenil) propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2- il) -etil] -amino } metil) -2-ácido metoxi-benzoico **que se caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo en alrededor de 14,0, 14,3, y 14,7 grados 2-theta.

7. El método según la reclamación 6, en la que dicha forma de cristal  $\alpha$  **se caracteriza** por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos de difracción de rayos X de polvo en alrededor de 10,2, 11,3, 14,0, 14,3, y 14,7 grados 2-theta.

8. El método según la reclamación 6, en la que dicha forma de cristal  $\alpha$  **se caracteriza** por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos de difracción de rayos X de polvo en alrededor de 10,2, 11,3, 11,8, 14,0, 14,3, 14,7, 16,1, y 18,3 grados 2-theta.

9. El método según la reclamación 5, en la que dicho método además comprende el almacenamiento de zwitterion de 5-([[2- amino-3- (4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) -propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il) etil] amino} metil) -2-ácido metoxi-benzoico en mayor que 60% de humedad relativa durante 3 días para dar la forma de cristal  $\beta$  de 5-([[2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propionil] - [(4 il-fenil-1H-imidazol-2-) 1- etil] amino} - metil) -2-ácido metoxi-benzoico **que se caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos de difracción de polvo de rayos X en alrededor de 11,0, 12,4, y 15,2 grados 2-theta.

10. El método según la reclamación 9, en la que dicha forma de cristal  $\beta$  **se caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos de difracción de polvo de rayos X en alrededor de 11,0, 12,4, 14,9, 15,2, y 22,1 grados 2-theta.

11. El método según la reclamación 9, en la que dicha forma de cristal  $\beta$  **se caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos de difracción de polvo de rayos X en alrededor de 11,0, 12,4, 14,9, 15,2, 22,1, 25,6, 27,4, y 30,4 grados 2-theta.

Conteo

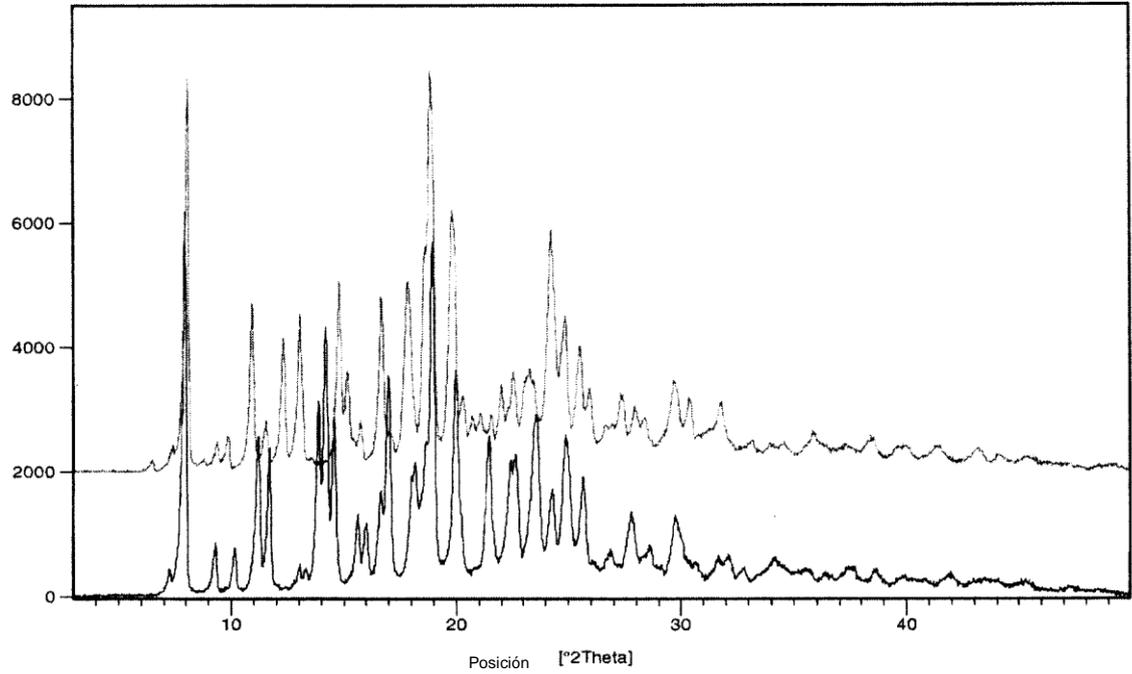


FIGURA 1

Línea de arriba es cristal de forma  $\beta$   
Línea de abajo es cristal de forma  $\alpha$

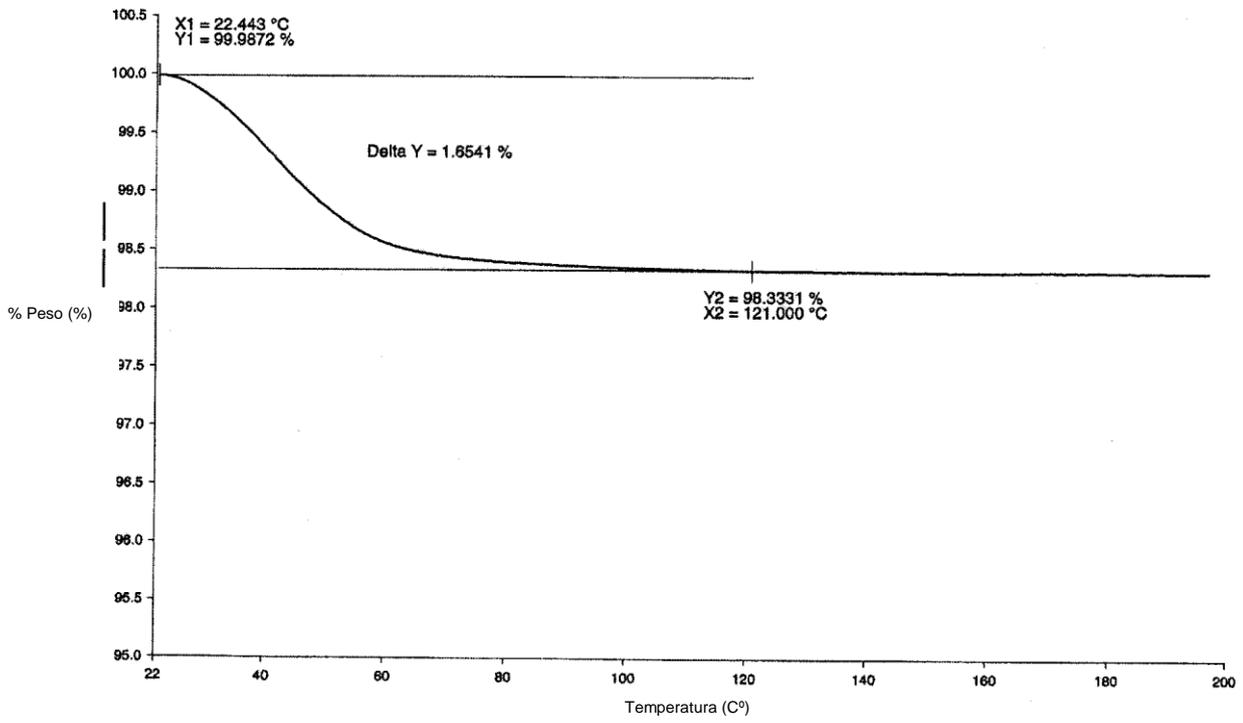


FIGURA 2

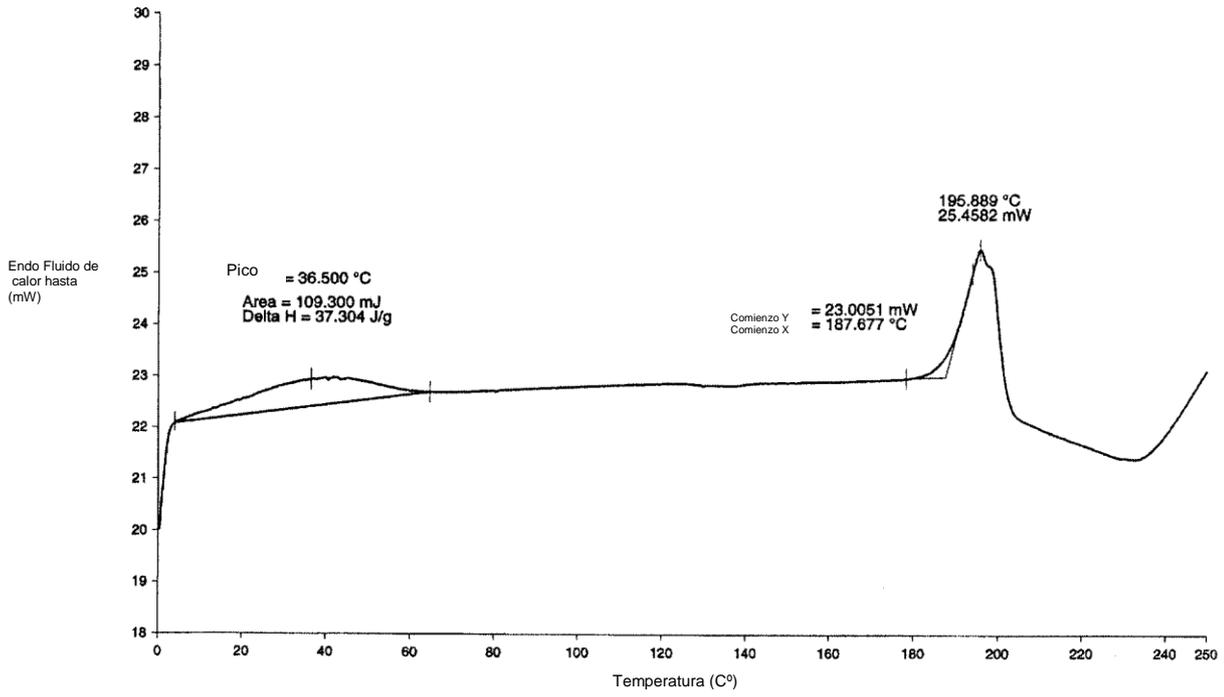


FIGURA 3

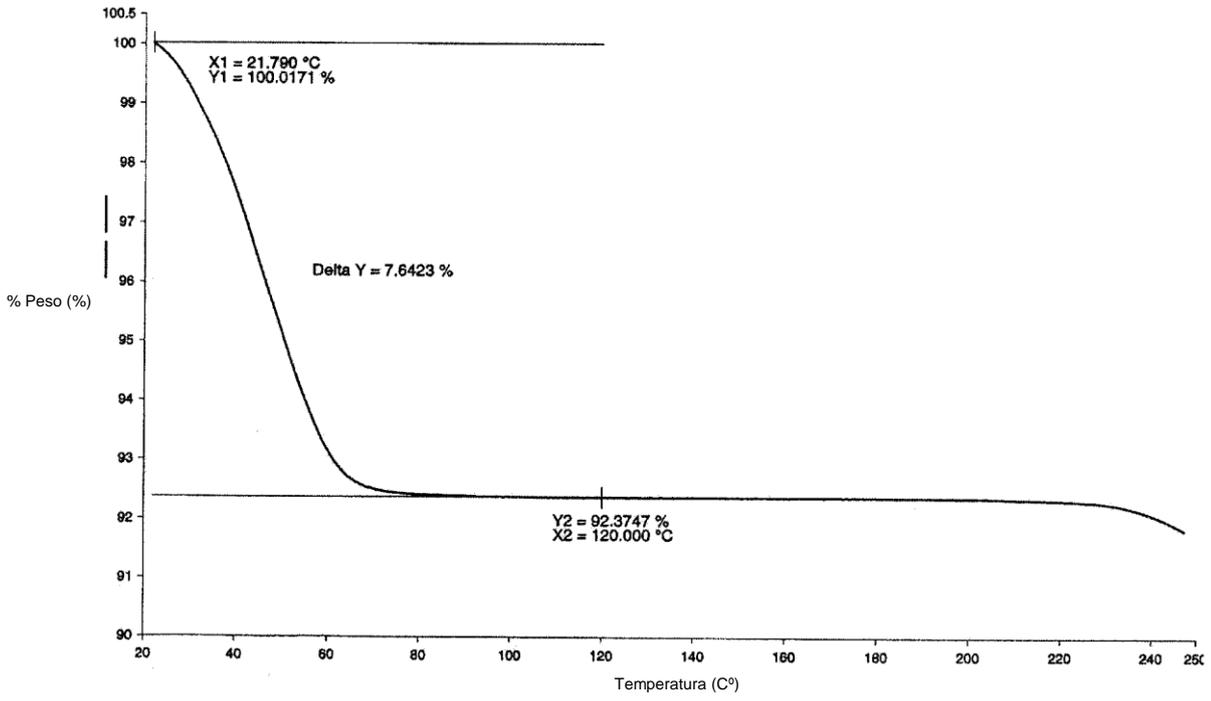


FIGURA 4

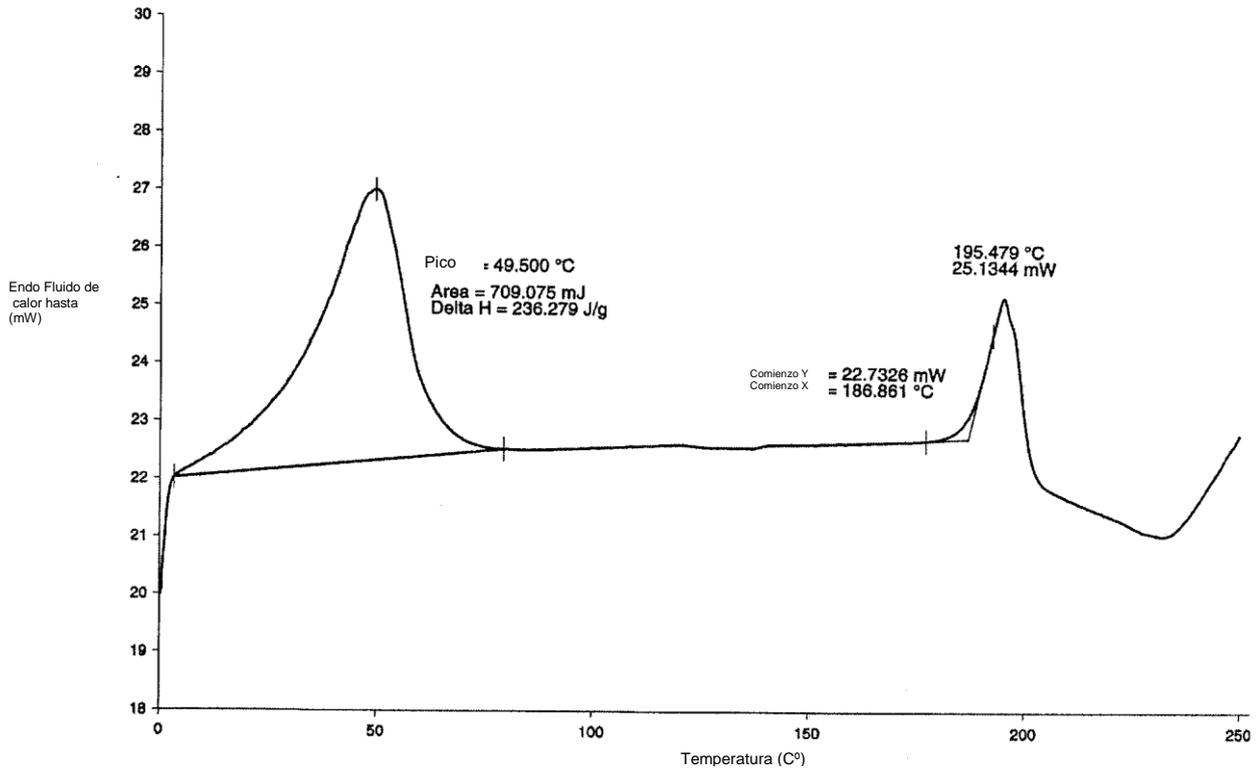


FIGURA 5

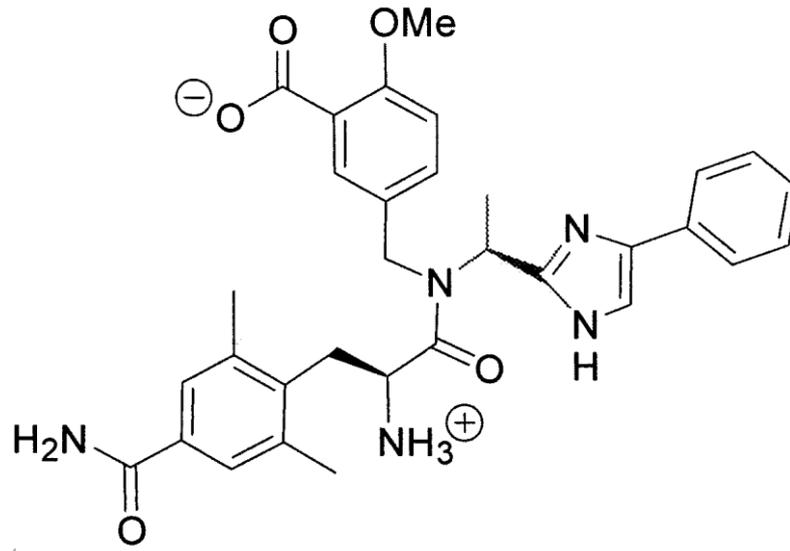


FIGURA 6