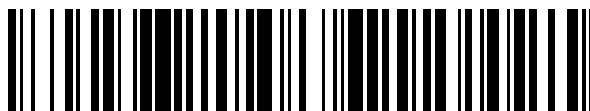


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 756**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/12** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

**A61P 11/02** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 37/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2007 PCT/JP2007/063801**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2008 WO08007691**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2007 E 07790605 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 2042499**

54 Título: **Sal de un compuesto de morfina**

30 Prioridad:

**11.07.2006 JP 2006190437**

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

**29.10.2018**

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION  
(100.0%)  
2-10, Dosho-machi 3-chome Chuo-ku Osaka-shi  
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**MASUDA, KATSUHIKO;  
TAKEDA, SHUZO y  
TANAKA, YOSHIHITO**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 687 756 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**

Sal de un compuesto de morfolina

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a una sal de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida y un uso farmacéutico de la misma

**Técnica anterior**

10 La (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida es un compuesto descrito en el documento WO2006/028284 (documento de patente 1). Se sabe que este compuesto muestra afinidad por CCR3 y es útil para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, incluidas enfermedades inmunitarias y enfermedades alérgicas, por ejemplo, asma, sinusitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide crónica y similares.

Mientras que el documento de patente 1, ejemplo 2, describe una forma libre del compuesto mencionado anteriormente, no se encuentra una descripción específica de una forma de sal del compuesto anteriormente mencionado, documento de patente 1: WO2006/028284.

**15 Divulgación de la invención****Problemas que debe solucionar la invención**

La presente invención tiene como objetivo proporcionar una nueva forma de sal de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida.

**Medios de resolver los problemas**

20 En vista del problema mencionado anteriormente, los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos y han encontrado que el hidrobromuro de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida (de aquí en adelante algunas veces se abreviará como el compuesto de la presente invención) es un compuesto estable que resiste el fácil cambio de peso causado por la sorción de vapor en comparación con su forma libre, lo que dio como resultado la finalización de la presente invención.

25 Por consiguiente, la presente invención se refiere a lo siguiente:

30 (1) Un cristal de hidrobromuro de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida, que muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a los ángulos de difracción representados por 2 de aproximadamente 20,9, 22,3, 24,1 y/o 25,6 (cada uno  $\pm 0,2$ ) medidos bajo las siguientes condiciones: tubo de rayos X: Cu K $\alpha$ 1, corriente de tubo: 40 mA, voltaje del tubo: 40 kV, velocidad de escaneo: 4°/min, intervalo de medición: 2 $\theta$  = 2 a 35°.

(2) El cristal de (1), que tiene un punto de fusión (temperatura de inicio de extrapolación) mediante calorimetría de barrido diferencial de 163°C a 171°C, preferentemente de 169°C.

(3) Un agente farmacéutico que comprende un compuesto de (1) o (2) y, opcionalmente, un aditivo farmacéuticamente aceptable.

35 (4) Un antagonista de CCR3 que comprende un compuesto de (1) o (2) como un ingrediente activo.

(5) El agente farmacéutico de (3), para uso en la profilaxis y/o tratamiento de asma, sinusitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o artritis reumatoide.

**Efecto de la invención**

40 Es posible proporcionar una forma de sal de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida.

**Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 muestra los patrones de difracción de rayos X de polvo del compuesto 1-3.

La Fig. 2 muestra las curvas DSC del compuesto 1-3.

La Fig. 3 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto 3.

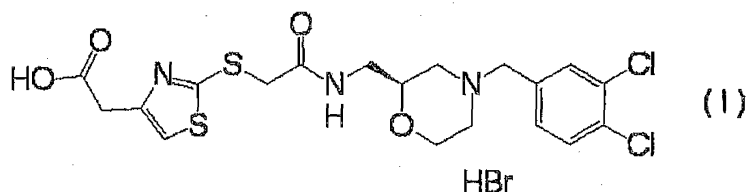
45 La Fig. 4 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto 4.

La Fig. 5 muestra los resultados de una medición de sorción de vapor del cristal de hidrobromuro de Forma I.

La Fig. 6 muestra los resultados de una medición de sorción de vapor de la forma libre.

### Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención proporciona una forma de sal de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida de la siguiente fórmula (I)



Un modo de realización preferente del compuesto de la presente invención es, por ejemplo, un cristal de hidrobromuro de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida. El cristal (cristal de Forma I) tiene preferentemente un patrón de difracción de rayos X de polvo que se muestra en la Fig. 1 y/o una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que se muestra en la Fig. 2. Aquí, los picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo están en ángulos de difracción representados por  $2\theta$  de aproximadamente  $20,9^\circ$ ,  $22,3^\circ$ ,  $24,1^\circ$  y/o  $25,6^\circ$  (cada uno  $\pm 0,2^\circ$ ). El punto de fusión (temperatura de inicio de la extrapolación) por DSC es, por ejemplo, de aproximadamente  $163^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $171^\circ\text{C}$ , preferentemente de aproximadamente  $169^\circ\text{C}$ . Es posible proporcionar el compuesto de la presente invención como una forma amorfa.

Los compuestos de la presente invención se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar 1 mol de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida, que se puede producir mediante un procedimiento sintético descrito en el documento WO2006/028284, ejemplo 2, con 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 2 mol, más preferentemente 1 mol de ácido bromhídrico. Además, también se puede obtener disolviendo una forma amorfa del compuesto de la presente invención en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetona, acetona acuosa y similares, seguido de cristalización. Además de estos, también se puede producir de acuerdo con los procedimientos mostrados en los ejemplos mencionados a continuación y similares. Además, el compuesto de la presente invención también se puede obtener haciendo reaccionar la sal potásica de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida usada como un producto intermedio sintético o un material de partida con una cantidad en exceso de ácido bromhídrico.

Esta sal de potasio se puede obtener como un cristal, y los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo expresado como ángulos de difracción representados por  $2\theta$  son de aproximadamente  $11,5^\circ$ ,  $23,1^\circ$ ,  $26,9^\circ$ ,  $29,8^\circ$ ,  $30,7^\circ$ ,  $31,8^\circ$ ,  $34,0^\circ$  y/o  $34,5^\circ$  (cada uno  $\pm 0,2^\circ$ ). Los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo de un compuesto cristalizado a partir de un disolvente de tetrahydrofurano entre las sales de potasio están en ángulos de difracción representados por  $2\theta$  de aproximadamente  $23,1^\circ$ ,  $29,8^\circ$  y  $30,7^\circ$  (cada uno  $\pm 0,2^\circ$ ).

El compuesto de la presente invención está presente como (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida en un estado de disolución, y se sabe que este compuesto inhibe el enlace entre CCR3 y un ligando del mismo, y actúa como un antagonista (documento WO2006/028284, tabla 1 del ejemplo experimental 1). Por consiguiente, el compuesto de la presente invención es útil como un antagonista de CCR3, y además es útil como un fármaco terapéutico y/o un fármaco profiláctico para las enfermedades en las que una célula que expresa CCR3 desempeña un papel clave en el inicio, el progreso o el mantenimiento de la patología, por ejemplo, asma, sinusitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide crónica y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención se usa como el fármaco profiláctico y/o terapéutico anteriormente mencionado, el compuesto de la presente invención se mezcla en general con un vehículo farmacéuticamente aceptable y se puede administrar por vía oral o parenteral en forma de una composición o preparación farmacéutica (por ejemplo, comprimido, líquido, etc.). La composición farmacéutica se puede formular de acuerdo con un procedimiento general.

La dosis se determina considerando la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, el procedimiento de administración, la tasa de aclaramiento, la combinación de fármacos, la gravedad del estado de enfermedad de los pacientes en tratamiento en ese momento y otros factores. El compuesto de la presente invención es poco tóxico y se puede usar de forma segura. Mientras que la dosis diaria del compuesto de la presente invención varía dependiendo de la condición y el peso corporal de los pacientes, el tipo de compuesto, la vía de administración y similares, por ejemplo, la dosis oral es de 0,01 a 1000 mg/kg de peso corporal/día, que se administra en una a varias porciones al día, y la dosis parenteral es de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal/día, que se administra en una a varias porciones al día.

En la presente memoria descriptiva, el "fármaco profiláctico" es un fármaco que se debe administrar a un individuo sano que no ha desarrollado una enfermedad, por ejemplo, un fármaco administrado con el objetivo de prevenir la aparición de una enfermedad. El "fármaco terapéutico" es un fármaco que se debe administrar a un individuo (pacientes) que ha sido diagnosticado por un médico que ha desarrollado una enfermedad, por ejemplo, un fármaco administrado con el objetivo de aliviar una enfermedad o síntoma o de recuperar la salud. Además, incluso si el objetivo de la administración es la prevención del agravamiento de una enfermedad o síntoma, o la prevención de un ataque, cuando el sujeto de la administración es un paciente, es un fármaco terapéutico.

## Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación con referencia a los siguientes ejemplos.

El desplazamiento químico de  $^1\text{H}$ -RMN se muestra en partes por millón (ppm) de valor relativo delta ( $\delta$ ), utilizando tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. La constante de acoplamiento se muestra en hercios (Hz), y la multiplicidad obvia se muestra como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), sep (septuplete), m (multiplete), dd (doblete de dobletes), s an (singlete ancho) y similares.

Ejemplo 1. Síntesis de hidrobromuro de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida (cristal de Forma I)

1-1 Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]cloroacetamida

Se disolvió diclorhidrato de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (120 g) en terc-butil metil éter (450 ml), se añadió agua (450 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gradualmente hidrogenocarbonato sódico (95,56 g) y, después de la adición, se añadió cloruro de cloroacetilo (29 ml) gota a gota durante aproximadamente 10 min mientras se mantenía la temperatura interna a  $15^\circ\text{C}$  o inferior. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de 1,5 horas, se añadieron sucesivamente hidrogenocarbonato de sodio (3 g) y cloruro de cloroacetilo (2,7 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se detuvo y se repartió, y la fase orgánica se obtuvo como una disolución de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]cloroacetamida en tert-butil metil éter.

1-2 Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida (compuesto 1-2)

Se disolvió 4-etoxicarbonilmetil-2-mercaptotiazol (70,14 g) en una disolución mixta de agua (300 ml) terc-butanol (250 ml), se añadió hidróxido sódico (29,46 g) en un baño de agua, y la mezcla se agitó por 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]cloroacetamida obtenida en la etapa 1-1 anteriormente mencionada en tert-butil metil éter, y la mezcla se agitó a  $65^\circ\text{C}$  durante 6 horas. Se añadieron n-heptano (50 ml) y agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se paró y se repartió, y la fase acuosa se lavó adicionalmente con un disolvente mixto de terc-butil metil éter (200 ml) / n-heptano (20 ml). Se añadió ácido clorhídrico 6 N (60 ml) a la fase acuosa, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (750 ml) y se extrajo adicionalmente dos veces con un disolvente mixto de acetato de etilo (175 ml) / terc-butanol (20 ml). La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto bruto (181 g) del compuesto 1-2.

1-3 Síntesis de hidrobromuro de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida (compuesto 1-3)

1-3-1: Se disolvió un producto bruto (181 g) del compuesto 1-2 en acetona (800 ml). El material insoluble se separó usando un filtro de Celite, y se añadieron acetona (200 ml) y agua (5 ml). Se añadió un cristal de siembra, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y en un baño de hielo durante 2 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con acetona acuosa al 0,5 % y se secaron a presión reducida para dar un producto bruto (170,6 g) del compuesto 1-3.

1-3-2: Se disolvió un producto bruto (507,7 g) del compuesto 1-3 obtenido mediante un procedimiento similar al de la etapa 1-3-1 en un disolvente mixto de acetona (1000 ml) y agua (120 ml) con calentamiento a  $60^\circ\text{C}$ . Se añadió carbón activado (8,2 g) y la mezcla se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante 20 min, y el carbón activado se separó por filtración usando un filtro de Celite. El recipiente de disolución y el filtro se lavaron con un disolvente mixto de acetona caliente (300 ml) y agua (30 ml). El filtrado y la solución de lavado se combinaron y calentaron a  $40^\circ\text{C}$ , y se añadió acetona (3500 ml) mientras se mantenía la misma temperatura. Se añadió un cristal de siembra, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con acetona acuosa al 1 % y se secaron a presión reducida para dar el compuesto 1-3 en forma de cristales blancos (443,49 g).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,77-2,88 (1H, m), 2,98-3,38 (5H, m), 3,65-3,83 (4H, m), 3,96-4,06 (3H, m), 4,34-4,44 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,50-7,56 (1H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 7,84-7,87 (1H, m), 8,50 (1H, t, J = 5,6 Hz), 10,16 (1H, s an), 12,47 (1H, s an).

Análisis por difracción de rayos X (XRD) de polvo

El patrón de XRD se midió en las siguientes condiciones.

aparato: RINT2200 / Ultima + (Rigaku Corporation)

condiciones:

tubo de rayos X: Cu K $\alpha$ 1

5 corriente de tubo: 40 mA

voltaje del tubo: 40 kV

velocidad de escaneo: 4°/min

intervalo de medición: 20 - 2 a 35°

El patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido se muestra en la Fig. 1.

10 Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2 $\theta$  de aproximadamente 20,9°, 22,3°, 24,1° y 25,6° (cada uno  $\pm$  0,2°).

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

15 El compuesto obtenido (2,8 mg) se puso en un calorímetro de barrido diferencial DSC821e (Mettler Toledo Inc.) y se midió a una velocidad de aumento de temperatura de 10°C/min (25 a 200°C, 40 ml/min de nitrógeno). Como resultado, el punto de fusión (temperatura de inicio de extrapolación) se encontró a aproximadamente 169°C. La curva de DSC obtenida se muestra en la Fig. 2.

Análisis elemental

El compuesto obtenido se sometió a análisis elemental para obtener C: 39,99, H: 3,70, N: 7,39, S: 11,19, Cl: 12,41, Br: 13,60 (Calculado; C: 39,94, H: 3,88, N: 7,35, S: 11,22, Cl: 12,41, Br: 13,99).

20 Además, el compuesto 1-2 también se puede sintetizar mediante el siguiente procedimiento.

Síntesis de (2S)-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida (compuesto A)

25 La (2S)-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[(morfolin-2-il)metil]acetamida (500 mg) que se puede producir de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 06/028284, ejemplo 75, y 3,4-diclorobenzaldehído se disolvieron en diclorometano (7 ml) y se añadió ácido acético (0,85 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (590 mg) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como eluato. El disolvente se evaporó del eluido a presión reducida para dar el compuesto A (360 mg) como un aceite amarillo pálido.

Síntesis del compuesto 1-2

35 El compuesto A (350 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml). Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1,5 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (2 ml) a la mezcla de reacción, y el disolvente orgánico solo se evaporó a presión reducida. Se añadió agua al residuo obtenido, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto 1-2 (270 mg) en forma de un sólido amorfo incoloro.

40 Ejemplo 2. Síntesis de hidrobromuro de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida (compuesto 3) (forma amorfa, no de acuerdo con la invención)

El compuesto 1-3 (2 g) obtenido en el ejemplo 1 se pulverizó en un pulverizador de molino de bolas planetario (tipo P-7 fabricado por FRITSCH) a 900 rpm durante 1 hora para dar el compuesto 3 como un sólido blanco.

Análisis de XRD

45 El patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido por medición en las mismas condiciones que en el análisis de XRD descrito en el ejemplo 1 se muestra en la Fig. 3. El pico característico como un ángulo de difracción representado por 2 $\theta$  no se observó en absoluto, pero se mostró un patrón amplio (halo) característico de una forma amorfa.

Ejemplo 3. Síntesis de sal de potasio de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida (compuesto 4, no de acuerdo con la invención)

5 El compuesto 1-2 (aproximadamente 5 mg) obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2006/028284, ejemplo 2, se añadió y se disolvió en tetrahidrofurano (500 µl), se añadió una disolución acuosa de hidróxido de potasio 1,7 mol/l (10 µl) y la mezcla se mezcló suficientemente, se calentó a 40 °C y el disolvente se evaporó por sí mismo a temperatura ambiente para dar un sólido blanco.

#### Análisis de XRD

10 La medición se realizó en las mismas condiciones que en el análisis de XRD descrito en el ejemplo 1, excepto que la velocidad de escaneo se ajustó a 2°/min. El patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido se muestra en la Fig. 4. Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2θ de aproximadamente 23,1°, 29,8° y 30,7° (cada uno ± 0,2°).

#### Ejemplo experimental 1. Medición de sorción de vapor

15 Se realizó una medición de sorción de vapor para proporcionar un índice de higroscopicidad usando un aparato de sorción de vapor DVS-1 (fabricado por SMS) en las siguientes condiciones. Se usó una muestra de aproximadamente 7 mg y la humedad relativa se incrementó en un 10 % dentro del intervalo de 0 % a 90 % y finalmente a 95 %. El cambio de peso se registró a cada humedad relativa predeterminada, y la cantidad de cambio (%) se calculó en base al peso a una humedad relativa del 0 %. Como muestra, el compuesto 1-2 (en lo sucesivo denominado forma libre) obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2006/028284, ejemplo 2, compuesto 1-3 (en lo sucesivo denominado cristal de hidrobromuro de Forma I) obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

20 Como resultado, como se muestra en las Figs. 5 y 6, la forma libre aumentó de peso en un 3,3 % debido a la sorción de vapor a una humedad relativa del 70 % (Fig. 6) y el cristal de hidrobromuro de Forma I (Fig. 5) mostró higroscopicidad solo en el 0,1 % y el 1,4 % del mismo. Un pequeño cambio de peso debido a la humedad es un factor importante para el manejo de la cantidad de carga de una sustancia farmacéutica de productos farmacéuticos. Se ha aclarado que el cristal de hidrobromuro de Forma I que es el cristal del compuesto de la presente invención tiene una propiedad adecuada como sustancia farmacéutica de productos farmacéuticos.

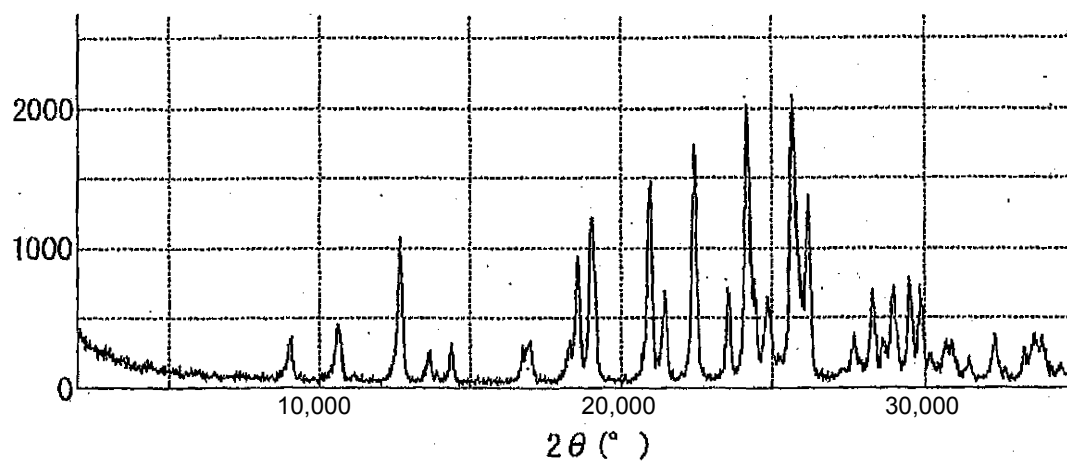
#### Aplicabilidad industrial

30 El cristal del hidrobromuro de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida muestra un pequeño cambio de peso debido a la humedad y es estable, y es un compuesto superior como sustancia farmacéutica de productos farmacéuticos.

# REIVINDICACIONES

1. Un cristal de hidrobromuro de (2S)-[4-(carboximetil)thiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida, que muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a ángulos de difracción representados por  $2\theta$  de 20,9°, 22,3°, 24,1° y/o 25,6° (cada uno  $\pm 0,2^\circ$ ) medido en las siguientes condiciones: tubo de rayos X: Cu K $\alpha$ 1, corriente de tubo: 40 mA, voltaje del tubo: 40 kV, velocidad de escaneo: 4°/min, intervalo de medición:  $2\theta = 2$  a 35 °.
2. El cristal de la reivindicación 1, que tiene un punto de fusión (temperatura de inicio de extrapolación) mediante calorimetría de barrido diferencial de 163°C a 171°C, preferentemente de 169°C.
3. Un agente farmacéutico que comprende un compuesto cristalino de la reivindicación 1 o 2 y, opcionalmente, un aditivo farmacéuticamente aceptable.
4. Un antagonista de CCR3 que comprende un compuesto cristalino de la reivindicación 1 o 2 como ingrediente activo.
5. El agente farmacéutico de la reivindicación 3, para uso en la profilaxis y/o tratamiento de asma, sinusitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o artritis reumatoide.

**FIG. 1**



**FIG. 2**

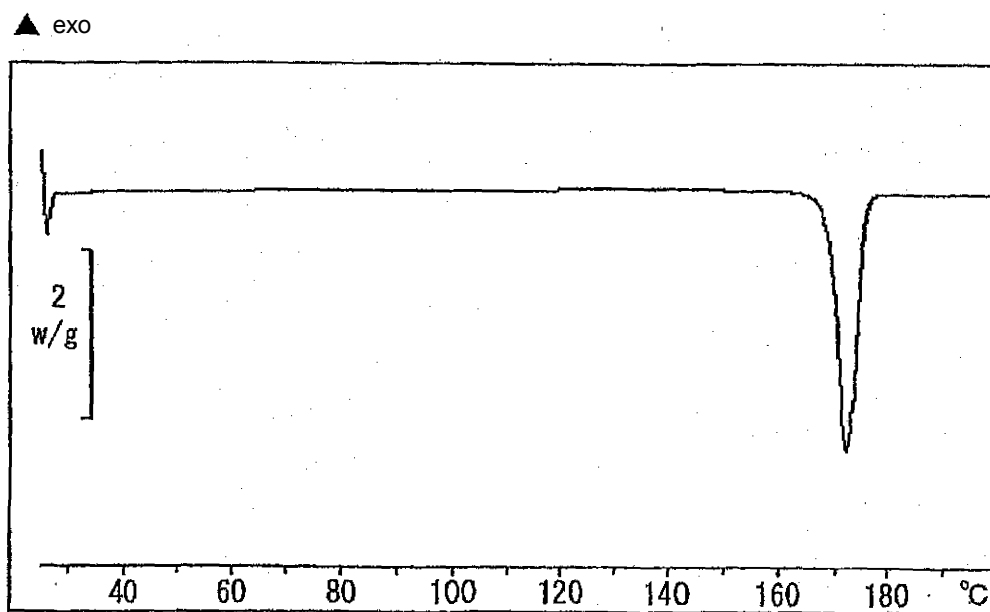


FIG. 3

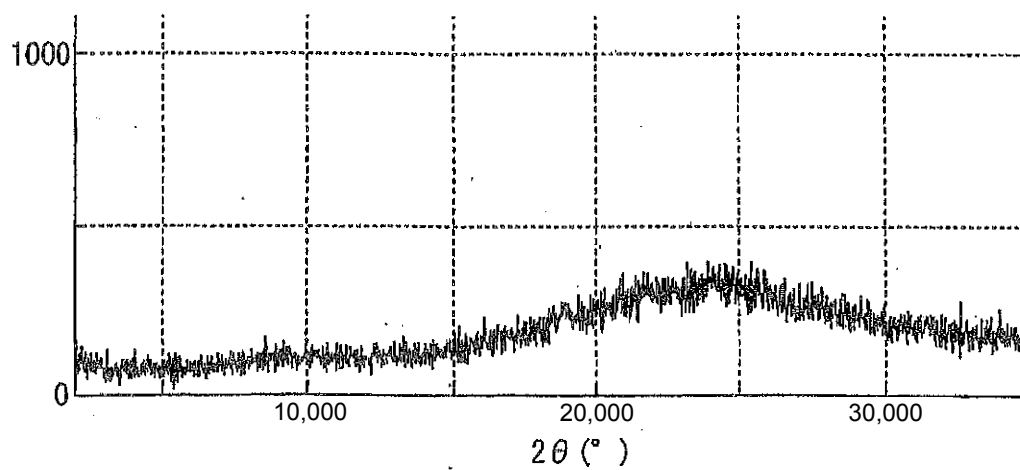


FIG. 4

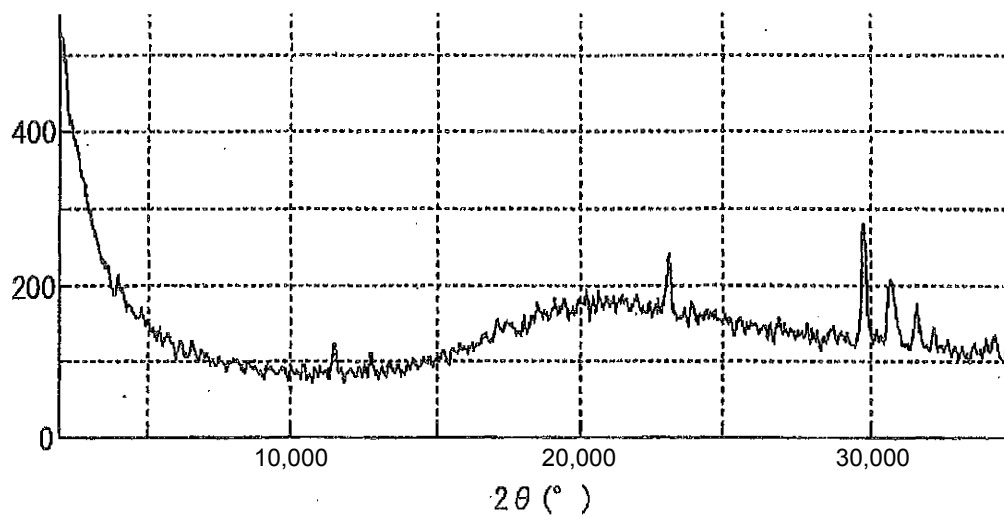


FIG. 5

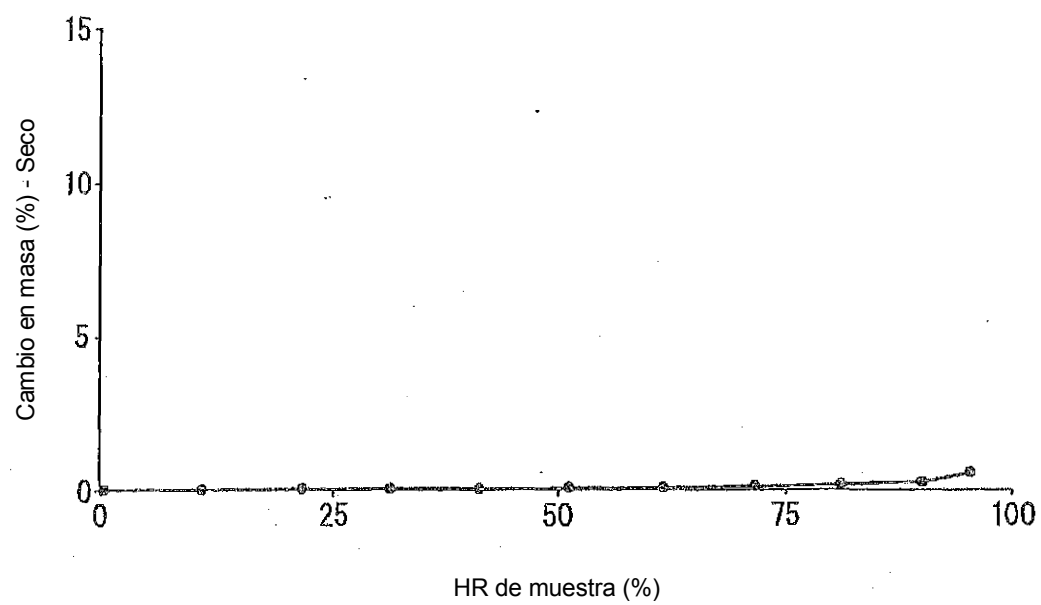


FIG. 6

