明　細　書

発明の名称 ： アミド化合物の結晶

技術分野

[0001] 本発明は、優れたレニン阻害活性を有し、高血圧または高血圧症に起因する各種臓器障害等の予防または治療剤として有用なアミド化合物の結晶に関する。

（発明の背景）

[0002] 特許文献１（WO2009/154300）には、レニン阻害作用を有し、高血圧または高血圧症に起因する各種臓器障害等の予防または治療剤として有用な１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド塩酸塩が記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開番号２００９／１５４３００明細書

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 有効性および安全性に優れた高血圧または高血圧に起因する各種臓器障害の予防または治療剤が望まれている。本発明は、高血圧または高血圧に起因する各種臓器障害の予防または治療剤として有用な１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド塩酸塩の新規な結晶を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者は、鋭意探索した結果、１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イル

カルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド塩酸塩を、吸湿性が低く融点が高い安定した結晶とすることに成功し、この結晶が医薬として十分満足できるものであることを見出し、これらの知見に基づいて、本発明を完成した。

[0006] 即ち、本発明は、

（１）粉末Ｘ線回析の格子面間隔（ｄ）が２６．４３±０．２、７．６２±０．２、および４．３２±０．２オングストローム付近に特徴的ピークが現れる粉末Ｘ線回析パターンを有する１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド塩酸塩の結晶（以下、本発明の結晶と略称する場合がある。）、

（２）粉末Ｘ線回折の格子面間隔（ｄ）が２６．４３±０．２、７．６２±０．２、４．３２±０．２、３．０８±０．２、２．５９±０．２、および２．３３±０．２オングストローム付近に特徴的ピークが現れる粉末Ｘ線回折パターンを有する１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド塩酸塩の結晶（以下、「Ｂ型結晶」と略称する場合がある。）、

（３）前記（１）または（２）記載の結晶を含有してなる医薬、

（４）レニン阻害剤である前記（３）記載の医薬、

（５）循環器系疾患の予防または治療剤である前記（３）記載の医薬、

（６）高血圧症および／または高血圧症に起因する各種臓器障害の予防または治療剤である前記（３）記載の医薬、

（７）腎疾患の予防または治療剤である前記（３）記載の医薬、

（８）前記（１）または（２）に記載の結晶の有効量を哺乳動物に投与することを含む、該哺乳動物における循環器系疾患の予防または治療方法、

（９）前記（１）または（２）に記載の結晶の有効量を哺乳動物に投与する

ことを含む、該哺乳動物における高血圧症および／または高血圧症に起因する各種臓器障害の予防または治療方法、

（１０）前記（１）または（２）に記載の結晶の有効量を哺乳動物に投与することを含む、該哺乳動物における腎疾患の予防または治療方法、

（１１）循環器系疾患の予防または治療剤を製造するための、前記（１）または（２）に記載の結晶の使用、

（１２）高血圧症および／または高血圧症に起因する各種臓器障害の予防または治療剤を製造するための、前記（１）または（２）記載の結晶の使用、

（１３）腎疾患の予防または治療剤を製造するための、前記（１）または（２）記載の結晶の使用、

（１４）循環器系疾患の予防または治療に使用するための、前記（１）または（２）に記載の結晶、

（１５）高血圧症および／または高血圧症に起因する各種臓器障害の予防または治療に使用するための、前記（１）または（２）記載の結晶、

（１６）腎疾患の予防または治療に使用するための、前記（１）または（２）記載の結晶、

等に関する。

発明の効果

[0007] 本発明の結晶（例、上述のＢ型結晶）は、優れたレニン阻害作用、降圧作用および／または高血圧に起因する各種臓器障害に対する臓器保護作用等を有し、また毒性が低いため、医薬品として有用である。

図面の簡単な説明

[0008] [図1]図１は、実施例６のＢ型結晶の粉末Ｘ線回折パターンを示す。

[図2]図２は、参考例３のＡ型結晶の粉末Ｘ線回折パターンを示す。

[0009] （発明の詳細な説明）

本発明の結晶は、１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド塩

酸塩（以下、「アミド化合物」と略称する場合がある。）の水和物結晶であってもよいし、非水和物結晶であってもよいし、水和物以外の溶媒和物結晶であってもよいし、無溶媒和物結晶であってもよい。

[0010] 前記「水和物」としては、０．５水和物ないし５水和物が挙げられる。このうち、０．５水和物、１．０水和物、１．５水和物、２．０水和物、２．５水和物が好ましい。特に好ましくは０．５水和物、１．０水和物、１．５水和物である。

[0011] 本発明の結晶は重水素変換体であってもよい。

本発明の結晶は同位元素（例、^{3}Ｈ，^{14}Ｃ，^{35}Ｓ，^{125}Ｉ等）で標識されていてもよい。

[0012] アミド化合物の溶媒和物結晶としては、例えば、メタノール和物結晶、エタノール和物結晶等のアルコール和物結晶（好ましくは$Ｃ_{1-6}$アルコール和物結晶）、水および有機溶媒が付加した有機溶媒・水和物結晶（例えば、メタノール・水和物、エタノール・水和物等のアルコール・水和物結晶、好ましくは$Ｃ_{1-6}$アルコール・水和物結晶）等が挙げられる。

[0013] 本発明の結晶は、非晶形のアミド化合物またはアミド化合物の他の結晶を結晶転移させることにより製造できる。結晶転移とは、ある温度または圧力を越えたときに結晶構造が変化する現象である。

[0014] 「結晶転移法」としては、自体公知の方法が挙げられ、例えば、溶液からの結晶化（例えば、濃縮法、除冷法、反応法（拡散法、電解法）、水熱育成法、融剤法等）、蒸気からの結晶化（例えば、気化法（封管法、気流法）、気相反応法、化学輸送法）、溶融体からの結晶化（ノルマルフリージング法（引き上げ法、温度傾斜法、ブリッジマン法）、帯溶融法（ゾーンレベリング法、フロートゾーン法）、特殊成長法（ＶＬＳ法、液相エピタキシー法））、蒸散法（結晶を溶媒に溶かし、ろ過後大気条件で溶媒を蒸発させる）、スラリー法（過剰の固体が残るように溶媒に結晶を添加して懸濁液とし、室温または加熱あるいは冷却下で撹拌後、固体を濾集する）、減圧乾燥、すり潰し、粉砕、加圧等が挙げられる。

[0015] 本発明の結晶を得るには、上記した中でも特に、スラリー法が好ましい。特に、過剰の固体が残るように溶媒にアミド化合物の結晶を添加して懸濁液とし、撹拌後、固体を濾集する方法が好ましい。用いられる溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム等）、飽和炭化水素類（例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、ケトン類（例、アセトン等）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド等）、酸アミド類（例、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等）、エステル類（例、酢酸エチル等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、2－プロパノール等）、水等が挙げられる。これらの溶媒は単独あるいは二種以上を適当な割合（例、１：１ないし１：１００）で混合して用いられる。好ましくは、アルコール類（例、2－プロパノール等）、ケトン類（メチルエチルケトン等）、エステル類（例、酢酸エチル等）であり、より好ましくは、ケトン類（例、メチルエチルケトン等）である。

[0016] 溶媒の使用量は、アミド化合物の結晶１ｇに対し、通常約５ｍＬ～約６５ｍＬ、好ましくは約５ｍＬ～約２５ｍＬである。

[0017] 懸濁液は室温または約３０℃～約６０℃で撹拌することが好ましく、約３０℃～約６０℃で攪拌することがより好ましい。本明細書において、室温は、約１５℃～約３０℃を意味する。約３０℃～約６０℃での撹拌時間は、通常約３０分～約４時間、好ましくは約２時間～約４時間である。冷却温度は、室温である。冷却下での撹拌時間は、通常約３０分～約２４時間、好ましくは約３０分～約２時間である。懸濁液中の結晶は、濾過等の自体公知の方法で単離することができる。濾過温度は、室温、好ましくは約２０℃～約３０℃である。

[0018] あるいは、懸濁液を約０～約１０℃で撹拌後、約０～約１０℃で結晶を濾集してもよい。

[0019] 得られた結晶を自体公知の方法で乾燥させることにより、本発明の結晶を得ることができる。乾燥は、減圧乾燥、あるいは通風による乾燥でもよい。乾燥温度は約６０℃以下が好ましく、より好ましくは約４５℃～約５５℃である。

[0020] 本発明の結晶以外の結晶は、例えば、WO2009/154300明細書に記載の方法またはそれに準じた方法に従って製造することができる。WO2009/154300明細書に記載されたアミド化合物の結晶を、Ａ型結晶という。

[0021] 得られた結晶の解析方法としては、Ｘ線回折による結晶解析の方法が一般的である。さらに、結晶の方位を決定する方法としては、機械的な方法または光学的な方法（例えば、ＦＴ－ラマンスペクトル、固体ＮＭＲスペクトル等）等も挙げられる。

[0022] 上記解析方法により得られるスペクトルのピークは、その性質上一定の測定誤差が必然的に生じる。スペクトルのピークの数値が当該誤差範囲のものも本発明の結晶に含まれる。例えば、粉末Ｘ線回折の格子面間隔（ｄ）における「±０．２」は、当該誤差が許容されることを意味する。

[0023] 本発明における１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド塩酸塩の結晶としては、粉末Ｘ線回折の格子面間隔（ｄ）が２６．４３±０．２、７．６２±０．２、および４．３２±０．２オングストロームに特徴的ピークが現れる粉末Ｘ線回折パターンを有する結晶、好ましくは、粉末Ｘ線回折の格子面間隔（ｄ）が２６．４３±０．２、７．６２±０．２、４．３２±０．２、３．０８±０．２、２．５９±０．２、および２．３３±０．２オングストロームに特徴的ピークが現れる粉末Ｘ線回折パターンを有する結晶（B型結晶）が挙げられる。

[0024] 本発明の結晶は、優れたレニン阻害作用、降圧作用等を有し、また毒性が低いため、医薬品として有用である。しかも、本発明の結晶は吸湿性が低下し安定性が高いため、取り扱いが容易であり、再現性良く固体の医薬組成物

に製造することができる。

[0025] 本発明の結晶は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、レニン阻害薬として作用し、アンジオテンシンII（AII）の生合成を阻害することによりレニンーアンジオテンシン系（RA系）を抑制する薬剤として有用であり、RA系に起因する各種の疾患の安全な予防または治療剤として使用することができる。

[0026] 同様に、上述のＡ型結晶、１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミドメタンスルホン酸塩（以下、化合物Ｘという。）、および１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド（以下、化合物Ｙという。）もRA系に起因する各種の疾患の安全な予防または治療剤として使用することができる。

[0027] RA系に起因する各種の疾患としては、例えば、高血圧症（例、本態性高血圧症、腎血管性高血圧症、腎実質性高血圧症、原発性アルドステロン症、クッシング症候群等）、血圧日内変動異常、心疾患（例、心肥大、急性心不全、うっ血性を含む慢性心不全、拡張不全、心筋症、狭心症、心筋炎、心房細動、不整脈、頻脈、心筋梗塞等）、脳血管障害（例、無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、脳血管性痴呆、高血圧性脳症、脳梗塞等）、脳浮腫、脳循環障害、脳血管障害の再発および後遺症（例、神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害等）、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、腎疾患（例、腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、ネフローゼ症候群、血栓性微小血管症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害等）、アテローム性を含む動脈硬化症（例、動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症等）、血管肥厚、イ

ンターベンション（例、経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法等）後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植後の拒絶反応、眼疾患（例、緑内障、高眼圧症等）、血栓症、多臓器不全、内皮機能障害、高血圧性耳鳴り、その他の循環器系疾患（例、深部静脈血栓症、閉塞性末梢循環障害、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、虚血性脳循環障害、レイノー病、バージャー病等）、代謝・栄養障害（例、糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高尿酸血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症等）、代謝症候群、非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、クロイツフェルトーヤコブ病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症等）、中枢神経障害（例、脳出血および脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常等）、認知症、偏頭痛、記憶障害、意識障害、健忘症、不安症状、緊張症状、不快精神状態、睡眠障害、不眠症、精神疾患（例、うつ病、てんかん、アルコール依存症等）、炎症性疾患（例、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、骨膜炎等の関節炎；手術・外傷後の炎症；腫脹の緩解；咽頭炎；膀胱炎；肺炎；アトピー性皮膚炎；クローン病、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患；髄膜炎；炎症性眼疾患；肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核等の炎症性肺疾患等）、アレルギー疾患（例、アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシー等）、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、カリニ肺炎、膠原病（例、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎等）、肝臓疾患（例、慢性を含む肝炎、肝硬変等）、門脈圧亢進症、消化器疾患（例、胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、膵炎、大腸ポリープ、胆

石症、痔疾患、食道や胃の静脈瘤破裂等）、血液・造血器疾患（例、赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、多発性骨髄症等）、骨疾患（例、骨折、再骨折、骨粗鬆症、骨軟化症、骨ページェット病、硬直性脊髄炎、慢性関節リウマチ、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊等）、固形腫瘍、腫瘍（例、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、消化器（例、胃、腸等）癌等）、癌およびそれに伴う悪液質、癌の転移、内分泌疾患（例、アジソン病、褐色細胞腫等）、泌尿器・男性性器疾患（例、膀胱炎、前立腺肥大症、前立腺癌、性感染症等）、婦人科疾患（例、更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、性感染症等）、環境・職業性因子による疾患（例、放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病等）、呼吸器疾患（例、かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓等）、感染症（例、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症等）、毒血症（例、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシンショック症候群等）、耳鼻咽喉疾患（例、メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害等）、皮膚疾患（例、ケロイド、血管腫、乾癬等）、眼疾患（例、白内障、緑内障等）、透析低血圧、重症筋無力症、慢性疲労症候群等の全身疾患等が挙げられる。

RA系に起因する各種の疾患としては、循環器系疾患、高血圧に起因する各種臓器障害等も含まれる。

循環器系疾患としては、例えば、高血圧症、血圧日内変動異常、心疾患、脳血管障害、脳浮腫、脳循環障害、脳血管障害の再発および後遺症、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、腎疾患、アテローム性を含む動脈硬化症、血管肥厚、インターベンション後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、移植後の高血圧・臓器障害・血管肥厚、血栓症、多臓器不全、内皮機能障害、高血圧性耳鳴り、偏頭痛、血液・造血器疾患、透析低血圧等が含まれる。

高血圧症に起因する各種臓器障害としては、例えば、心疾患、脳疾患、腎疾患、多臓器不全等が含まれる。

[0028] 本発明の結晶は、毒性が低く、そのままあるいは自体公知の方法（例、日本薬局方１６改正記載の方法等）に従って、薬理学的に許容される担体と混合した医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として、経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与および直接的な病巣への投与）に安全に投与することができる。

[0029] 本発明の結晶の医薬組成物中の投与量は、組成物全体の約０．０１ないし１００重量％である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等によっても異なるが、例えば、レニン阻害剤として、高血圧に罹患した成人患者（体重：６０ｋｇ）に経口的に投与する場合、有効成分として約１～約５００ｍｇ／日、好ましくは約５～約２５０ｍｇ／日、さらに好ましくは約５～約１００ｍｇ／日である。本発明の結晶は、１日１回または２～３回に分けて投与してもよい。

[0030] 本発明の医薬組成物の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、水溶性高分子；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等があげられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色

剤、甘味剤、酸味剤、発泡剤、香料等の添加物を用いることもできる。

[0031] 「賦形剤」としては、例えば乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、酸化チタン等が挙げられる。

「滑沢剤」としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸等が挙げられる。

「結合剤」としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース、αデンプン、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末、ゼラチン、プルラン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

[0032] 「崩壊剤」としては、（１）クロスポビドン、（２）クロスカルメロースナトリウム（ＦＭＣ－旭化成）、カルメロースカルシウム（五徳薬品）等のスーパー崩壊剤と称される崩壊剤、（３）カルボキシメチルスターチナトリウム（例、松谷化学（株））、（４）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（例、信越化学（株））、（５）コーンスターチ等が挙げられる。「クロスポビドン」としては、ポリビニルポリピロリドン（ＰＶＰＰ）、１－ビニル－２－ピロリジノンホモポリマーと称されているものも含め、１－エテニル－２－ピロリジノンホモポリマーという化学名を有し架橋されている重合物のいずれであってもよく、具体例としては、コリドンＣＬ（ＢＡＳＦ社）、ポリプラスドンＸＬ（ＩＳＰ社）、ポリプラスドンＸＬ－１０（ＩＳＰ社）、ポリプラスドンＩＮＦ－１０（ＩＳＰ社）等である。

[0033] 「水溶性高分子」としては、例えばエタノール可溶性水溶性高分子〔例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（以下、「ＨＰＣ」と記載することがある）等のセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン等〕、エタノール不溶性水溶性高分子〔例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下、「ＨＰＭＣ」と記載することがある）、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース誘導体、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、グアーガム等〕等が挙げられ

る。

[0034] 「溶剤」としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

「溶解補助剤」としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「懸濁化剤」としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

[0035] 「等張化剤」としては、例えばブドウ糖、 Ｄ－ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、Ｄ－マンニトール等が挙げられる。

「緩衝剤」としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

「無痛化剤」としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

「防腐剤」としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

「抗酸化剤」としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、α－トコフェロール等が挙げられる。

「着色剤」としては、例えば食用黄色５号、食用赤色２号、食用青色２号等の食用色素；食用レーキ色素、ベンガラ等が挙げられる。

「甘味剤」としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチン等が挙げられる。

「酸味剤」としては、例えばクエン酸（無水クエン酸）、酒石酸、リンゴ酸等が挙げられる。

「発泡剤」としては、例えば重曹等が挙げられる。

「香料」としては、合成物および天然物のいずれでもよく、例えばレモン、ライム、オレンジ、メントール、ストロベリー等が挙げられる。

[0036] 本発明の結晶は、自体公知の方法に従い、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤等を添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。「腸溶性被覆層」としては、例えば、セルロースアセテートフタレート(ＣＡＰ)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギット(Eudragit）Ｌ３０Ｄ－５５（商品名;レーム社）、コリコートＭＡＥ３０ＤＰ（商品名;ＢＡＳＦ社）、ポリキッドＰＡ３０（商品名;三洋化成社）等〕、カルボキシメチルエチルセルロース、セラック等の水系腸溶性高分子基剤；メタアクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギットＮＥ３０Ｄ（商品名）、オイドラギットＲＬ３０Ｄ（商品名）、オイドラギットＲＳ３０Ｄ（商品名）等〕等の徐放性基剤；水溶性高分子；クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、アセチル化モノグリセリド、トリアセチン、ヒマシ油等の可塑剤等の一種または二種以上を混合したもの等が挙げられる。

[0037] 本発明の結晶は、例えばWO2006/132440明細書に記載の方法に準じて錠剤等の固形製剤に製剤化することができる。

[0038] 本発明の結晶、Ａ型結晶、化合物Ｘおよび化合物Ｙは、他の薬物と併用して使用することもできる。本発明の結晶、Ａ型結晶、化合物Ｘおよび化合物Ｙと併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する）としては、例えば、以下のようなものが用いられる。

[0039] （１）降圧剤

アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、マレイン酸エナラ

プリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、塩酸イミダプリル、塩酸キナプリル、シラザプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、塩酸ベナゼプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、ラミプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタン　シレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタン　カリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタン　メドキソミル、アジルサルタン、アジルサルタン　メドキソミル等）、アルドステロン受容体拮抗薬（スピロノラクトン、エプレレノン等）、カルシウム拮抗剤（例、塩酸ベラパミル、塩酸ジルチアゼム、ニフェジピン、ベシル酸アムロジピン、アゼルニジピン、アラニジピン、塩酸エホニジピン、シルニジピン、塩酸ニカルジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニルバジピン、塩酸バルニジピン、フェロジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン等）、βブロッカー（例、酒石酸メトプロロール、アテノロール、塩酸プロプラノロール、フマル酸ビソプロロール等）、αβブロッカー（カルベジロール等）、クロニジン、利尿剤（サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリ５チアジド、メチクロチアジド、アセタゾラミド、トリパミド、メチクラン、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等）等。

[0040] （２）抗血栓剤

血液凝固阻止薬（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）、抗トロンビン薬（例、アルガトロバン、ダビガトラン等）、活性化血液凝固第Ｘa因子阻害薬ならびに凝固線溶系のバランス是正機能を有する薬剤（例、リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバン、YM-150、ＷＯ０２／０６２３４、ＷＯ２００４／０４８３６３、ＷＯ２００５／０３０７４０、ＷＯ２００５／０５８８２３、ＷＯ２００５

／１１３５０４またはＷＯ２００４／０４８３６３に記載の化合物等）等）、血栓溶解薬（例、ｔＰＡ、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(monteplase)、パミテプラーゼ(pamiteplase)）、抗血小板薬（例、アスピリン、スルフィンピラゾン（アンツーラン）、ジピリダモール（ペルサンチン）、塩酸チクロピジン（パナルジン）、シロスタゾール（プレタール）、ＧＰＩＩｂ／ＩＩＩａ拮抗薬（例、レオプロ等）、クロピドグレル、プラスグレル（prasugrel）、チカグレロール（ticagrelor）、E5555、SHC530348、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)等）等。

[0041] （３）糖尿病治療剤

インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤等）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは、塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくは、マレイン酸塩）、メタグリダセン（Metaglidasen）、AMG-131、バラグリタゾン（Balaglitazone）、MBX-2044、リボグリタゾン（Rivoglitazone）、アレグリタザール（Aleglitazar）、チグリタザール（Chiglitazar）、ロベグリタゾン（Lobeglitazone）、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、WO2007/013694、WO2007/018314、WO2008/093639またはWO2008/099794記載の化合物等）、αーグルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩等）等）、インスリン分泌促進剤（例、スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等）、レパグリニド、ナテグリ

ニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物等）、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害剤（例、アログリプチン（Alogliptin）またはその塩（好ましくは、安息香酸塩）、ヴィルダグリプチン（Vildagliptin）、シタグリプチン（Sitagliptin）、サクサグリプチン（Saxagliptin）、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルまたはその塩）、β３アゴニスト（例、N-5984）、GPR40アゴニスト（例、WO2004/041266、WO2004/106276、WO2005/063729、WO2005/063725、WO2005/087710、WO2005/095338、WO2007/013689またはWO2008/001931記載の化合物等）、GLP-1受容体アゴニスト（例、GLP-1、GLP-1MR剤、リラグルチド（Liraglutide）、エキセナチド（Exenatide）、AVE-0010、BIM-51077、Aib(8, 35)hGLP-1(7, 37)NH_2、CJC-1131、アルビグチド（Albiglutide）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、FBPase阻害薬等）、SGLT2（sodium-glucose cotransporter 2）阻害剤（例、Depagliflozin、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、Remogliflozin、ASP1941等）、SGLT1阻害薬、11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498、INCB-13739等）、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬（例、AS-2868等）、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬（例、Piragliatin、AZD1656、AZD6370、TTP-355、WO2006/112549、WO2007/028135、WO2008/047821、WO2008/050821、WO2008/136428またはWO2008/156757記載の化合物等）、GIP（Glucose-dependent insulinotropic peptide）、GPR119アゴニスト（例、PSN821等）、FGF21、FGFアナログ等。

[0042] （４）糖尿病性合併症治療剤

アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゾポルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット（AS-3201）、

リドレスタット等）、神経栄養因子およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、WO01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール等）、WO2004/039365記載の化合物等）、PKC阻害剤（例、ルボキシスタウリン　メシレート（ruboxistaurin mesylate）等）、AGE阻害剤（例、ALT946、N-フェナシルチアゾリウム　ブロマイド（ALT766）、EXO-226、ピリドリン（Pyridorin）、ピリドキサミン等）、GABA受容体作動薬（例、ギャバペンチン、プレギャバリン等）、セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬（例、デュロキセチン等）、ナトリウムチャンネル阻害薬（例、ラコサミド等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン等）、ソマトスタチン受容体作動薬（例、BIM23190等）、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼー１（ASK-1）阻害薬等。

[0043] （５）抗高脂血症剤

HMG-CoA還元酵素阻害剤（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩等）等）、スクアレン合成酵素阻害剤（例、WO97/10224号に記載の化合物、例えば、N-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸等）、フィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等）、陰イオン交換樹脂（例、コレスチラミン等）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール（nicomol）、ニセリトロール（niceritrol）、ナイアスパン（niaspan）等）、イコサペント酸エチル、植物ステロール（例、ソイステロール（soysterol）、ガンマオリザノール（γ-oryzanol）等）、コレステロール吸収阻害剤 （例、ゼチア等)、CETP阻害剤(例、ダルセトラピブ（dalcetrapib）、アナセトラピブ（anacetrapib）等）、ω-3脂肪酸製剤（例

、ω-3-acid ethyl esters 90等）等。

[0044] その他、骨疾患治療薬、心筋保護薬、冠動脈疾患治療薬、慢性心不全治療薬、甲状腺機能低下治療薬、ネフローゼ症候群治療薬、慢性腎不全治療薬、腎性貧血治療剤（例、エリスロポエチン製剤、ペジネサタイド（peginesatide）等）、婦人科疾患治療薬または感染症治療薬を含む他の医薬成分等と共に使用できる。併用する薬剤は抗体医薬または核酸医薬であってもよく、また本発明の結晶、Ａ型結晶、化合物Ｘおよび化合物Ｙは遺伝子治療とともに使用することもできる。

[0045] 本発明の結晶と併用薬物とを配合または併用する本発明の医薬には、（１）本発明の結晶と併用薬物とを含有する医薬組成物として単一に製剤化されたもの、（２）本発明の結晶を含む医薬組成物と併用薬物とが別個に製剤化されたもののいずれも含まれる。以下、これらを総称して「本発明の併用剤」と略記する。

[0046] 同様に、Ａ型結晶、化合物Ｘおよび化合物Ｙと併用薬物とを配合または併用する医薬には、（１）Ａ型結晶、化合物Ｘおよび化合物Ｙと併用薬物とを含有する医薬組成物として単一に製剤化されたもの、（２）Ａ型結晶、化合物Ｘおよび化合物Ｙを含む医薬組成物と併用薬物とが別個に製剤化されたもののいずれも含まれる。以下、これらを総称して「併用剤Ｚ」と略記する。

[0047] 本発明の併用剤および併用剤Ｚは、本発明の結晶および併用薬物の有効成分を、別々にあるいは同時に、そのままもしくは薬学的に許容され得る担体等と混合し、上述した本発明の固形製剤と同様の方法により製剤化することができる。

[0048] 本発明の併用剤の一日投与量は、症状、人種、投与対象の年齢、性別、体重、投与形態、有効成分の種類等によって異なるが、副作用の問題とならない範囲であれば特に限定されない。本発明の併用剤の一日投与量は、例えば経口投与の場合、本発明の結晶と併用薬物との合計投与量として、通常、哺乳動物１ｋｇ体重あたり約０．００５～約１００ｍｇ、好ましくは約０．０５～約５０ｍｇであり、更に好ましくは約０．２～約４ｍｇであり、これを

通常１日１～３回に分けて投与する。

[0049] 本発明の併用剤を投与するに際しては、本発明の結晶と併用薬物とを同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の結晶を投与してもよいし、本発明の結晶を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後１分～３日以内、好ましくは１０分～１日以内、より好ましくは１５分～１時間以内に本発明の結晶を投与する方法が挙げられる。本発明の結晶を先に投与する場合、本発明の結晶を投与した後、１分～１日以内、好ましくは１０分～６時間以内、より好ましくは１５分から１時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。併用剤Ｚを投与する方法としても、同様の方法が挙げられる。

[0050] 本発明の併用剤において、併用剤全体に対する本発明の結晶の含有量は、併用剤の形態によって相違するが、通常、０．１重量%～６５重量%、好ましくは０．３重量%～５０重量%、さらに好ましくは０．５重量%～２０重量%程度である。

実施例

[0051] 以下に、参考例および実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

以下の参考例および実施例において、混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。%は、特に断らない限り重量%を示す。

A型結晶の粉末Ｘ線回析は、Ｘ－ＲＡＹ　ＤＩＦＦＲＡＣＴＯＭＥＴＥＲ　ＲＩＮＴ２０００（Ｒｉｇａｋｕ）、B型結晶の粉末Ｘ線回析はＲＩＮＴ２５００Ｖ（Ｒｉｇａｋｕ）を用いて測定した。

塩酸含量は、イオンクロマトグラフ（ＤＩＯＮＥＸ社製）を用いて測定した。

なお、参考例および実施例中の略号は次の意味を有する。

ｓ：シングレット、ｄ：ダブレット、ｔ：トリプレット、ｑ：クワルテッ

ト、ｄｄ：ダブルダブレット、ｄｔ：ダブルトリプレット、ｍ：マルチプレット、ｂｒ：幅広い、ｔｔ：トリプルトリプレット、Ｊ：カップリング定数

[0052] 参考例A

tert-ブチル(3S,5R)-3-[{[1-(4-メトキシブチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]カルボニル}(2-メチルプロピル)アミノ]-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル(3S,5R)-3-[{[1-(4-メトキシブチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]カルボニル}(2-メチルプロピル)アミノ]-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラートを、WO2009/154300の参考例146に記載の方法に準じて得る。

tert-ブチル(3S,5R)-3-[{[1-(4-メトキシブチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]カルボニル}(2-メチルプロピル)アミノ]-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラートをトルエンに溶解する。溶液を温度35～45℃に加熱してヘプタンを滴下し、30分以上攪拌する。温度20～30℃まで冷却して2時間攪拌する。析出した結晶をろ取し、トルエンーヘプタンで洗浄する。50℃で減圧乾燥して、tert-ブチル(3S, 5R)-3-[{[1-(4-メトキシブチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルボニル} (2-メチルプロピル)アミノ]-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラートの結晶を得る。

[0053] 参考例１

１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド塩酸塩（Ａ型結晶）

tert-ブチル(3S,5R)-3-[{[1-(4-メトキシブチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]カルボニル}(2-メチルプロピル)アミノ]-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラート（300g）を3N-塩酸水（1200mL）および酢酸エチル（60mL）に懸濁溶解し、25～35℃にて3時間以上撹拌した。反応終了後、同温にて酢酸エチル（2400mL）を添加した。添加後、冷却しながら2

5%アンモニア水（600mL）を添加した。添加撹拌後、抽出した有機層に5%アンモニア水（600mL）を添加し撹拌した。撹拌後、得られた有機層を溶媒が留去しなくなるまで濃縮した。濃縮後、酢酸エチル（1500mL）にて溶解し、溶解液を晶析容器へ移し、酢酸エチル（750mL）にて洗浄した。洗浄後、撹拌下45～55℃に昇温した。昇温後、同温にて4N-塩化水素－酢酸エチル（131.3mL）を滴下した。滴下後、同温にて析出物を溶解した。溶解確認後、40～50℃にてヘプタン（750mL）を添加し、添加後、25～35℃へ冷却した。冷却後、WO 2009/154300の実施例265に記載の方法に準じて得たA型結晶の種結晶（300mg）を添加し、30分間以上撹拌した。撹拌後、40～45℃に昇温し、ヘプタン（1500mL）を滴下した。滴下終了後、同温にて撹拌した。次いで5℃以下まで徐冷し、同温にて1時間撹拌した。撹拌後、結晶を濾過し酢酸エチルーヘプタン（1:1，600mL）にて洗浄後、ウェット結晶を得た。得られたウェット結晶を50℃にて減圧乾燥を行い、1-(4-メトキシブチル)-N-(2-メチルプロピル)-N-[(3S,5R)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキサミド塩酸塩の結晶性粉末を得た（Ａ型結晶，198.82g，収率74.1%）。

[0054] 参考例２

１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド塩酸塩（Ａ型結晶）

1-(4-メトキシブチル)-N-(2-メチルプロピル)-N-[(3S,5R)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキサミド　メタンスルホン酸塩一水和物（1500g）を水（7500mL）に溶解した。溶解液に予め調製した重層水（$NaHCO_3$411g，水 7500mL）を添加し撹拌した。撹拌下、酢酸エチル（15000mL）を添加し撹拌した。撹拌後、抽出した水層に酢酸エチル（15000mL）を添加し撹拌した。撹拌後、再度抽出した水層に酢酸エチル（15000mL）を添加し撹拌した。得られた有機層を混合し約8Lまで濃縮した。濃縮液に酢酸エチル（10000mL）を添加し、約8Lまで濃縮した。濃縮液

を終夜静置した。終夜静置した濃縮液に酢酸エチル（10000mL）を添加し、約8Lまで濃縮した。濃縮液に酢酸エチル（12500mL）を添加し、撹拌下45～55℃に昇温した。昇温後、4N-塩化水素ー酢酸エチル（730mL）を滴下した。滴下後、析出物を溶解した。溶解確認後、ヘプタン（6000mL）を添加し、35～40℃へ冷却した。冷却後、参考例３に記載の方法に準じて得たA型結晶の種結晶（1.5g）を添加し、同温にてヘプタン（12800mL）を滴下した。滴下終了後、40～50℃に昇温し１時間以上撹拌した。撹拌後、20～30℃に冷却し、同温にて1時間以上撹拌した。撹拌後、結晶を濾過し酢酸エチル-ヘプタン（1:1，4600mL）にて洗浄後、ウェット結晶を得た。得られたウェット結晶を50℃にて減圧乾燥を行い、1-(4-メトキシブチル)-N-(2-メチルプロピル)-N-[(3S,5R)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキサミド塩酸塩の結晶性粉末を得た（Ａ型結晶，1195g，収率91.2%）。

[0055] 参考例３

１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド塩酸塩（Ａ型結晶）

1-(4-メトキシブチル)-N-(2-メチルプロピル)-N-[(3S,5R)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]－１Ｈ－ベンズイミダゾール-2-カルボキサミド塩酸塩（Ａ型結晶、190g）を2-プロパノールー酢酸エチル（1:7.5，2153mL）に懸濁した。次いで40～50℃に昇温し溶解した。溶解確認後、ヘプタン（1330mL）を滴下した。次いでWO2009/154300の実施例265に記載の方法に準じて得たA型結晶の種結晶（190mg）を添加し、ヘプタン（570mL）を滴下した。撹拌後、25～30℃へ冷却し１時間撹拌した。撹拌後、40～50℃へ昇温し１時間撹拌した。撹拌後20～25℃へ冷却し、同温にて１時間撹拌した。撹拌後、結晶を濾過し、酢酸エチルーヘプタン（1:1，570mL）にて洗浄後、ウェット結晶を得た。得られたウェット結晶を50℃にて減圧乾燥を行い、粉末Ｘ線回折の格子面間隔（ｄ）が17.18、12.27、8.73、7.13、4.76オングス

トローム付近に特徴的ピークが現われる粉末Ｘ線回折パターンを有する結晶性粉末を得た（Ａ型結晶，155.7g，収率81.9％）。粉末Ｘ線回折の測定結果を下表に示す。

[0056] [表1]

粉末Ｘ線回析のデータ（Ａ型結晶）

2θ（°）	d値（Å）	相対強度（%）
5.14	17.18	100
7.20	12.27	25
10.12	8.73	43
12.40	7.13	59
18.64	4.76	100

[0057] 塩酸含量分析の結果、上記塩酸塩は一塩酸塩であることが確認された。

理論塩酸含量6.8%、測定値6.8%

[0058] 参考例４

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，５Ｒ）－３－[{[１－(４－メトキシブチル)－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル]カルボニル}(２－メチルプロピル)アミノ]－５－(モルホリン－４－イルカルボニル)ピペリジン－１－カルボキシラート

１）o-ニトロアニリン（50.0g，0.362mol）、臭化テトラブチルアンモニウム（58.3g，0.181mol）、臭化カリウム（43.1g，0.362mol）にトルエン（500mL）を加えた。温度20～30℃で1-クロロ-4-メトキシブタン（66.6g，0.543mol）および、50w/v%水酸化ナトリウム水溶液（145mL，1.81mol）を加えた。反応液を温度85～95℃に加熱し、6時間撹拌した。温度20～30℃まで冷却後、反応液を水（250mL）、1N-塩酸水溶液（250mL×2）、5w/v%重曹水（250mL）、水（250mL）で順次洗浄した。有機層を内容量（250mL）まで減圧濃縮した後、トルエン（100mL）を添加し、N-(4-メトキシブチル)-2-ニトロアニリンのトルエン溶液を得た（350mL，収率100%）。

^{1}H-NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 1.64-1.89 (m, 4H), 3.25-3.39 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.44 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 6.63 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1

H), 8.07 (br s, 1H), 8.17 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H).

[0059] ２）N-(4-メトキシブチル)-2-ニトロアニリンのトルエン溶液（350mL）に10％ Pd/C （K-type, 50％含水品）（10.0g）およびトルエン（100mL）を加えた。水素圧0.1MPa、温度20～30℃で3時間撹拌した。窒素気流下、触媒をろ過し、トルエン（100mL）で洗浄した。ろ液中の水を分液除去した後、温度20～30℃で硫酸マグネシウム（25.0g）を添加し、同温度で30分間撹拌した。硫酸マグネシウムをろ過し、トルエン（100mL）で洗浄し、N-(4-メトキシブチル)-o-フェニレンジアミンのトルエン溶液を得た（収率100％）。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ1.67-1.78 (m, 4H), 3.12-3.14 (m, 2H), 3.32 (br, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.41-3.47 (m, 2H), 6.63-6.69 (m, 2H), 6.69-6.74 (m, 1H), 6.82 (td, J=7.57, 1.58 Hz, 1H).

[0060] ３）N-(4-メトキシブチル)-o-フェニレンジアミンのトルエン溶液を温度0～10℃に冷却した後、酢酸 （65.2g, 1.09mol）および2,2,2-トリクロロアセトイミド酸メチル（70.3g, 0.398mol)を加えた。温度0～10℃で30分間撹拌後、温度20～30℃で3時間撹拌した。反応液を5w/v％食塩水（250mL）、2N-塩酸水溶液／5w/v％食塩水（1:1）の混液（250mL×2）、5w/v％重曹水（250mL）、5w/v％ 食塩水（250mL）で順次洗浄した。窒素気流下、温度20～30℃で有機層に硫酸マグネシウム（25.0g）を添加し、同温度で30分間撹拌した。硫酸マグネシウムをろ過し、トルエン（100mL）で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、内容量（150mL）とした。温度20～30℃で濃縮液を撹拌し、結晶を析出させた後、ヘプタン（750mL）を滴下した。晶出液を温度40～50℃に加熱し、30分間撹拌した後、温度0～10℃まで冷却し、同温度で2時間撹拌した。析出結晶をろ取し、トルエンーヘプタン（1:5, 150 mL）で洗浄した。40℃で減圧乾燥し、1-(4-メトキシブチル)-2-トリクロロメチル-1H-ベンゾイミダゾールの微褐色結晶を得た（96.5g, o-ニトロアニリンから収率 82.9％）。

^{1}H-NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68-1.85 (m, 2H), 1.99-2.17 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.48 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.50-4.65 (m, 2H), 7.27-7.49 (m, 4H), 7.82-7.93 (m, 1H).

Anal. Calcd for $C_{13}H_{15}Cl_3N_2O$: C, 48.55; H, 4.70; N, 8.71; Cl, 33.07. Found: C, 48.30; H, 4.61; N, 8.74; Cl, 33.30.

[0061] ４）ピリジン-3,5-ジカルボン酸（110g, 0.66mol）、メタノール（660 mL）の混合物に温度50℃以下で濃硫酸（226.0g, 2.30mol）を滴下した。その後、温度55～65℃に加熱して7時間攪拌した。反応液を温度40～50℃とし、水（220mL）を添加した。更に温度40～50℃で5% アンモニア水（約1.10L）を滴下してpH8.0～8.5に調整した。温度40～50℃で30分間攪拌後、温度0～10℃まで冷却して1時間攪拌した。析出結晶をろ取し、メタノール－水（1:3, 165mL）、水（440mL）で順次洗浄した。50℃で減圧乾燥してピリジン-3,5-ジカルボン酸ジメチルの白色結晶性粉末を得た(105.0g, 収率 82.0%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.00 (s, 6H), 8.87 (s, 1H), 9.37 (s, 2H).

Anal. Calcd for $C_9H_9NO_4$: C, 55.39; H, 4.65; N, 7.18; O, 32.79. Found: C, 55.42; H, 4.65; N, 7.16.

[0062] ５）1 Lオートクレーブにピリジン-3,5-ジカルボン酸ジメチル（100g , 0.51mol）および、ジメチルアセトアミド（400mL）を仕込み、温度30℃以下でトリフルオロ酢酸 （59.2mL, 0.77mol）を滴下後、10% Pd-C (PE-type) (20.0g）を添加した。水素圧0.5～0.7MPa、温度55～65℃で12時間攪拌した。触媒をろ去し、ジメチルアセトアミド（50mL×2）で洗浄した。ろ液を合わせて温度20～30℃でトリエチルアミン（77.8g, 0.77mol）を滴下し、pH9.0～10.0に調整した。温度30～40℃で二炭酸ジ-tert-ブチル（134g, 0.614mol）を滴下し、同温度で2時間攪拌した。反応液を20～30℃とした後、酢酸エチル（600mL）を添加して、水（900mL）で洗浄した。水層を酢酸エチル（400mL）で再抽出した。有機層を合わせて5w/v%クエン酸-10w/v% 食塩水（600mL）、3%重曹水（600mL）、水（600mL）で順次洗浄した。有機層を内容量（200mL）まで減圧濃縮後、濃縮液にメタノール（250mL）を加え、内容量（200mL）まで減圧濃縮した。再度濃縮液にメタノール（250mL）を加え、内容量（200mL）まで減圧濃縮した後、メタノール（2.40L）を加えた。この溶液に水（18.5g, 1.03mol)、炭酸セシウム（417g, 1.28mol）を添加して、温度55～65℃で約24

時間攪拌した。反応液を温度20～30℃とした後、内容量（700mL）まで濃縮し、テトラヒドロフラン（500mL）を加えた。この溶液に温度15～35℃で2N-塩酸水溶液（1.28L，2.56mol）を滴下し、pH3.0～3.5に調整後、温度20～30℃で30分間攪拌した。酢酸エチル（750mL×2）で抽出し、有機層を10w/v% 食塩水（500mL×3）で洗浄した。有機層を 内容量 （300mL）まで減圧濃縮後、酢酸エチルを添加して 内容量（650mL）とした。濃縮物を温度55～65℃に加熱し、ヘプタン（500mL）を滴下した。温度20～30℃まで冷却し1時間攪拌した。析出結晶をろ取し、酢酸エチルーヘプタン（1:1，120mL）で洗浄した。50℃で減圧乾燥して1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3,5-ジカルボキシル酸の白色結晶性粉末を得た（113.3g，収率80.9%）。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40 (s, 9H), 1.44-1.61 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 2.31-2.41 (m, 2H), 4.10-4.12 (m, 2H).

Anal. Calcd for $C_{12}H_{19}NO_6$: C, 52.74; H, 7.01; N, 5.13; O, 35.13. Found: C, 52.96; H, 6.99; N, 5.39.

[0063] ６）窒素気流下、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3,5-ジカルボキシル酸（5.00g,18.3mmol）をテトラヒドロフラン（10.0mL）に懸濁し、温度20～30℃でトリフルオロ酢酸無水物（3.80mL，27.5mmol）を滴下した。滴下終了後、温度20～30℃で1時間攪拌した。反応液に温度20～30℃でヘプタン（20.0mL）を滴下した後、温度0～10℃に冷却し3時間攪拌した。析出結晶をろ取し、ヘプタン（3.00mL）で洗浄した。40℃で減圧乾燥して2,4-ジオキソ-3-オキサ-7-アザビシクロ[3,3,1]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチルの白色結晶性粉末を得た（4.03g，収率86.1%）。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (s, 9H), 1.93-1.99 (m, 1H), 2.40-2.46 (m, 1H), 3.06-3.11 (m, 4H), 4.50-4.54 (m, 2H).

Anal. Calcd for $C_{12}H_{17}NO_5$: C, 56.46; H, 6.71; N, 5.49; O, 31.34. Found: C, 56.51; H, 6.63; N, 5.69.

[0064] ７）窒素気流下、キニジン（69.9g，0.215mol）および、テトラヒドロフラン（200mL）を仕込み、温度－5～5℃まで冷却した。同温度で2,4-ジオキソ-3-

オキサ-7-アザビシクロ[3,3,1]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル（50.0g, 0.196mol）を添加し、テトラヒドロフラン（50.0mL）で洗い込んだ 。温度－5～5℃でメタノール（9.41g, 0.29 4mol）を滴下した後、温度－5～5℃で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（350mL）、20w/v%クエン酸水溶液（250mL）を添加して分液した。水層を酢酸エチル（125mL×2）で再抽出した。有機層を合わせ20w/v%クエン酸水溶液（250mL）、水（250mL×2）で順次洗浄した。有機層を減圧濃縮した。残留物にエタノール（100mL）と酢酸エチル（450mL）を添加して温度60～70℃に加熱し、(R)-フェネチルアミン（23.7g, 0.196mol）を添加した。温度50～60℃で1時間、温度20～30℃で1時間、温度-5～5℃で1時間攪拌した。析出結晶をろ取し、エタノール－酢酸エチル（2:9, 100mL）で洗浄した。50℃で減圧乾燥して(3S, 5R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(メトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸(1R)-1- フェニルエチルアミン塩の白色結晶性粉末を得た（55.7g, 収率69.6%）。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42 (s, 9H), 1.43-1.51 (m, 3H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 2.39-2.44 (m, 1H), 2.52-2.53 (m, 1H), 2.57 (br s, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.12 (br s, 2H), 4.19-4.26 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.45-7.48 (m, 2H).

Anal. Calcd for $C_{21}H_{32}N_2O_6$: C, 61.75; H, 7.90; N, 6.86; O, 23.50. Found: C, 61.54; H, 7.77; N, 6.86.

[0065] ８）(3S, 5R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(メトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸(1R)-1-フェニルエチルアミン塩（20.0g, 49.0mmol）、メタノール（20mL）および水（80mL）を仕込んだ。温度20～30℃でクエン酸（11.3g, 58.8mmol）を水（20.0mL）に溶解した溶液を滴下し、同温度で1.5時間攪拌した。析出結晶をろ取し、水（60mL）で洗浄した。50℃で減圧乾燥して(3S, 5R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(メトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸の白色結晶性粉末を得た（13.5g, 収率 96.1%）。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (s, 9H), 1.46-1.59 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.37-2.45 (m, 2H), 2.63-2.73 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.14 (br

s, 2H), 12.51 (br s, 1H).

Anal. Calcd for $C_{13}H_{21}NO_6$: C, 54.35; H, 7.37; N, 4.88; O, 33.41. Found: C, 54.14; H, 7.28; N, 4.85.

[0066] ９）窒素気流下、(3S, 5R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(メトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸（30.0g, 104mmol）、トリエチルアミン（31.7g,313mmol）およびトルエン（180mL）を仕込んだ。温度15～35℃でジフェニルホスホリルアジド（28.7g, 313mmol）のトルエン（30.0mL）溶液を滴下した。温度30±5℃で30分間撹拌した後、温度65～75℃に加熱し30分間撹拌した。温度60～70℃でベンジルアルコール（12.4g, 115mmol）を滴下した。温度80～90℃まで加熱し3時間撹拌した。反応液を温度20～30℃まで冷却し、亜硝酸ナトリウム（7.20g, 104mmol）を水（150mL）に溶解した溶液を加えて1時間撹拌後、水層を分液した。有機層を5w/v% 重曹水（150mL）、20w/v%クエン酸水溶液（150mL）、5w/v%食塩水（150mL）で順次洗浄した後、有機層を減圧濃縮した。残留物にメタノール（60.0mL）を添加し減圧濃縮した。同様の操作を更に1回行った。残留物にメタノールを添加し内容量を（90.0g）とした。温度15～35℃で2N-水酸化ナトリウム水溶液（62.6mL, 125mmol）を加え、温度30±5℃で1時間撹拌した。温度20～30℃でメタノール（120mL），20w/v%クエン酸水溶液（300mL）を加え、pH3.0～3.5とした。温度50～60℃で30分間撹拌後、温度20～30℃まで冷却して1時間撹拌した。さらに温度0～10℃で1時間撹拌した。析出結晶をろ取し、水（90.0mL）で洗浄した。50℃で減圧乾燥して(3R, 5S)-5-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸の白色結晶性粉末を得た（35.0g, 収率88.6%）。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41 (s, 9H), 2.11 (d, J=12.4 Hz, 1H), 2.40-2.48 (m, 4H), 2.62 (br s, 1H), 4.08 (t, J=14.4 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.31-7.41 (m, 5H), 12.53 (br s, 1H).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{26}N_2O_6$: C, 60.30; H, 6.93; N, 7.40; O, 25.37. Found: C, 60.03; H, 6.99; N, 7.41.

[0067] １０）窒素気流下、(3R, 5S)-5-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸（30.0g, 79.3mmol）、モルホリン（7.60g, 87.2mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 一水和物（2.43g, 15.9mmol）およびジメチルアセトアミド（90.0mL）を仕込んだ。温度20～30℃で塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（16.7g, 87.1mmol）を添加した後、温度45～55℃で1時間撹拌した。温度45～55℃でテトラヒドロフラン（90.0mL）、水（210mL）を順次滴下し、1時間撹拌した。温度20～30℃まで冷却して1時間撹拌後、析出結晶をろ取し、テトラヒドロフラン－水（1:3, 120mL）で洗浄した。50℃で減圧乾燥してtert-ブチル ピペリジン-1-（3S, 5R)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)カルボキシラートの白色結晶性粉末を得た（32.7g, 収率92.3%）。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41 (s, 9H), 1.49-1.57 (m, 1H), 1.87 (d, J=12.3 Hz, 1H), 2.43 (br s, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.79-2.83 (m, 1H), 3.37-3.54 (m, 9H), 3.89 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.06 (br s, 1H), 5.03 (s, 2H), 7.30-7.38 (m, 5H).

Anal. Calcd for $C_{23}H_{33}N_3O_6$: C, 61.73; H, 7.43; N, 9.39; O, 21.45. Found: C, 61.59; H, 7.50; N, 9.43.

[0068] １１）tert-ブチル ピペリジン-1-（3S, 5R)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)カルボキシラート（30.0g, 67.0mmol）、イソブチルアルデヒド（7.25g, 101mmol）、10%Pd-C（PE type）（1.50g）およびメタノール（240mL)を仕込んだ。水素圧0.2～0.3MPa、温度20～30℃にて4時間撹拌した。触媒をろ別してメタノール（60.0mL）で洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、酢酸エチル（60.0mL）を添加し、再度減圧濃縮した。残留物に酢酸エチルを加え、内容量（360mL）にした。温度45～55℃に加熱してコハク酸（7.90g, 67.0mmol）を添加した。温度45～55℃で1時間撹拌した後、温度20～30℃まで冷却し、1時間撹拌した。析出結晶をろ取し、酢酸エチル（90.0mL）で洗浄した。50℃で減圧乾燥してtert-ブチル（3S, 5R)-3-[(

2-メチルプロピル)アミノ]-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン- 1- カルボキシラート コハク酸塩の白色結晶性粉末を得た（30.2g，収率92.5%）。

^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O) δ 1.02 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.97-2.09 (m, 2H), 2.26-2.30 (m, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.99 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.23 (br s, 1H), 3.39-3.45 (m, 2H), 3.53-3.80(m, 10H), 3.82-3.93 (br s, 1H).

Anal. Calcd for $C_{23}H_{41}N_3O_8$: C, 56.66; H, 8.48; N, 8.62; O, 26.25. Found: C, 56.48; H, 8.46; N, 8.39.

[0069] １２）tert-ブチル（3S, 5R)-3-[(2-メチルプロピル)アミノ]-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン- 1- カルボキシラート コハク酸塩（30.3g, 62.2mmol）、アセトニトリル（60.0mL）および、水（40.0mL）を仕込んだ。次に炭酸カリウム（34.4g, 0.249mmol）を添加し10分間攪拌した後、1-(4-メトキシブチル)-2-トリクロロメチル-1H-ベンゾイミダゾール（20.0g, 62.2mmol）を添加した。温度70～80℃で2時間攪拌後、ジメチルスルホキシド（15.0mL）を添加し、温度70～80℃で6時間攪拌した。反応液を温度20～30℃まで冷却後、水（120mL）、トルエン（240mL）を添加して分液した。有機層を10w/v% 食塩水（100mL）、10w/v%クエン酸水溶液（100mL）、10w/v%食塩水（100mL）で順次洗浄した。有機層に活性炭白鷺Ａ（1.0g）を添加し、温度20～30℃で30分攪拌した。活性炭をろ過し、トルエン（40.0mL）で洗浄した後、ろ液を110 mLまで減圧濃縮した。温度35～45℃に加熱してヘプタン（280mL）を滴下した。温度35～45℃でtert-ブチル（3S, 5R)-3-[{[1-(4-メトキシブチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルボニル}(2-メチルプロピル)アミノ]-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラートの結晶（10mg）を添加して同温度で1時間攪拌した。温度35～45℃でヘプタン(140mL)を滴下し30分間攪拌した。温度20～30℃まで冷却して2時間攪拌した。析出結晶をろ取し、トルエンーヘプタン（1:5, 40.0mL）で洗浄した。50℃で減圧乾燥してtert-ブチル（3S, 5R)-3-[{[1-(4-メトキシブチル)-1H-ベンゾイミダゾ

ール-2-イル]カルボニル}（2-メチルプロピル)アミノ]-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラートの微黄白色結晶性粉末を得た（27.7g，収率74.2%）。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.68-0.80 (m, 3H), 0.96-1.08 (m, 3H), 1.31 (br s, 5H), 1.49 (s, 4H), 1.61-1.71 (m, 2H), 1.71 (br s, 0.5H), 1.92-2.05 (m, 3H), 2.05-2.24 (m, 2H), 2.45 (br s, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.72-2.96 (m, 2H), 3.26-3.35 (m, 3H), 3.35-3.47 (m, 2H), 3.47-3.73 (m, 10H), 4.02-4.26 (m, 2H), 4.26-4.34 (m, 1H), 4.34-4.47 (m, 0.5H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.29-7.41 (m, 1H), 7.41-7.53 (m, 1H), 7.64 (br s, 0.5H), 7.79 (d, J=8.2 Hz, 0.5H).

Anal. Calcd for $C_{32}H_{49}N_5O_6$: C, 64.08; H, 8.23; N, 11.68; O, 16.01. Found: C, 63.82; H, 8.12; N, 11.64.

[0070] 実施例１

１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド塩酸塩（Ｂ型結晶）

tert-ブチル (3S,5R)-3-[{[1-(4-メトキシブチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルボニル}(2-メチルプロピル)アミノ]-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラート（20kg）を予め調製した3N-塩酸水溶液（濃塩酸20L、水60L）中に仕込み、次いで酢酸エチル（4L）を添加した。添加後、15～25℃にて3時間以上撹拌した。反応終了後、同温にて水（100L）および酢酸エチル（200L）を添加した。添加後、25℃以下で25%アンモニア水（約19L）にてpH7付近に調整した。pH調整後、抽出した有機層は保管、水層は酢酸エチル（200L）にて再抽出した。再抽出した有機層は保管、水層は再度酢酸エチル（200L）にて抽出した。同操作を再度繰り返し、得られた有機層を混合、濃縮した。濃縮後、酢酸エチル（100L）を添加し再濃縮した。同操作を再度繰り返した。濃縮後、酢酸エチル（125L）および2-プロパノール（20L）を添加し、35～45℃に昇温した。昇温後、同温にて4N-塩化水素－

酢酸エチル（8.34L）を添加した。添加後、同温にて実施例（６－３）に記載の方法に準じて得たB型結晶の種結晶（20g）を添加し、30分間以上撹拌した。撹拌後、35～45℃にてヘプタン（200L）を30分間以上かけて滴下した。滴下終了後、同温にて30分間以上撹拌した。次いで20～30℃まで徐冷し、同温にて30分間以上撹拌した。撹拌後、結晶を濾過し2-プロパノールー酢酸エチルーヘプタン（1:6:8，60L）にて洗浄後、ウェット結晶を得た。得られたウェット結晶を45～55℃にて減圧乾燥を行い、1-(4-メトキシブチル)-N-(2-メチルプロピル)-N-[(3S,5R)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキサミド塩酸塩の結晶性粉末を得た（Ｂ型結晶，16.446kg，収率92.0％）。

[0071] 実施例２

１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド塩酸塩（Ｂ型結晶）

1-(4-メトキシブチル)-N-(2-メチルプロピル)-N-[(3S,5R)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキサミド塩酸塩（Ｂ型結晶、16.3kg）を2-プロパノール（65.2L）に懸濁した。次いで65～75℃に昇温し溶解した。溶解確認後、除塵濾過を実施し、2-プロパノール（16.3L）にて洗浄した。得られた濾過洗浄液を50～60℃に冷却し、実施例（６－３）に記載の方法に準じて得たB型結晶の種結晶（16.3g）を添加した。添加後、45～55℃に冷却し、同温にて30分間以上撹拌した。撹拌後、同温にてヘプタン（326L）を30分間以上かけて滴下した。滴下終了後、同温にて１時間以上撹拌した。撹拌後、20～30℃に冷却し、同温にて１時間以上撹拌した。撹拌後、結晶を濾過し、2-プロパノールーヘプタン（1:4，48.9L）にて洗浄後、ウェット結晶を得た。得られたウェット結晶を45～55℃にて減圧乾燥を行い、結晶性粉末を得た（Ｂ型結晶，13.28kg，収率81.5％）。融点：198℃

塩酸含量分析の結果、上記塩酸塩は一塩酸塩であることが確認された。

理論塩酸含量6.8%、測定値6.9%

[0072] 実施例３

１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド塩酸塩（Ｂ型結晶）

参考例１に記載の方法に準じて得たＡ型結晶（3.0g）を2-プロパノール（30mL）に室温下で懸濁し、30～40℃にて溶解した。溶解確認後、実施例４に記載の方法に準じて得たB型結晶の種結晶（0.003g）を添加した。添加後、20～30℃に冷却し、終夜撹拌した。撹拌後、結晶を濾過し、2-プロパノール（9mL）にて洗浄後、ウェット結晶を得た。得られたウェット結晶を50℃にて減圧乾燥を行い、結晶性粉末を得た（Ｂ型結晶，2.03g，収率67.7%）。

[0073] 実施例４

１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド塩酸塩（Ｂ型結晶）

参考例２に記載の方法に準じて得たＡ型結晶（550g）をメチルエチルケトン（4400mL）に懸濁し、45～55℃へ昇温した。撹拌後、メチルエチルケトン（1000mL）を添加した。添加後、50～60℃に昇温撹拌後、20～30℃に冷却し撹拌した。撹拌後、結晶を濾過し、メチルエチルケトン（80mL）にて洗浄後、ウェット結晶を得た。得られたウェット結晶を45～50℃にて減圧乾燥を行い、結晶性粉末を得た（Ｂ型結晶，531.95g，収率96.7%）。

[0074] 実施例５

１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド塩酸塩（Ｂ型結晶）

参考例２に記載の方法に準じて得たＡ型結晶（6.0g）を2-プロパノール－酢酸エチル（1:15，54ｍＬ）に室温下で懸濁し、45～55℃へ昇温撹拌した。溶解の進行と共に結晶の析出が認められた。結晶の析出が認められた後、20

～30℃に冷却し、終夜撹拌した。撹拌後、結晶を濾過し、酢酸エチル（18mL）にて洗浄後、ウェット結晶を得た。得られたウェット結晶を50℃にて減圧乾燥を行い、結晶性粉末を得た（Ｂ型結晶，5.72g，収率95.3%）。

[0075] 実施例６

１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド塩酸塩（Ｂ型結晶）

（６－１）

1-(4-メトキシブチル)-N-(2-メチルプロピル)-N-[(3S,5R)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキサミド塩酸塩（Ｂ型結晶，45.0g）を2-プロパノール（360mL）に懸濁した。次いで55～60℃に昇温し溶解した。溶解確認後、除塵濾過を実施し、2-プロパノール（45mL）にて洗浄した。除塵濾過後の濾過洗浄液を55～65℃にて撹拌し、析出物のないことを確認した。確認後、35～45℃へ冷却した。冷却後、実施例３に記載の方法に準じて得たB型結晶の種結晶（0.045g）を添加し、添加後、同温にて1時間以上撹拌した。撹拌後、同温にてヘプタン（1620mL）を滴下した。滴下後、同温にて30分間以上撹拌した。撹拌後、20～30℃へ冷却し１時間以上撹拌した。撹拌後、結晶を濾過し、2-プロパノール－ヘプタン（1:4，135mL）にて洗浄後、ウェット結晶を得た。得られたウェット結晶を50℃にて減圧乾燥を行い、1-(4-メトキシブチル)-N-(2-メチルプロピル)-N-[(3S,5R)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキサミド塩酸塩の結晶性粉末を得た（Ｂ型結晶，40.37g，収率89.7%）。

（６－２）

1-(4-メトキシブチル)-N-(2-メチルプロピル)-N-[(3S,5R)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキサミド塩酸塩（Ｂ型結晶，500g）を2-プロパノール（4000mL）に懸濁した。次いで55～65℃に昇温し溶解した。溶解確認後、除塵濾過を実施し、2-プロ

パノール（250mL）にて洗浄した。同様に1-(4-メトキシブチル)-N-(2-メチルプロピル)-N-[(3S,5R)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキサミド塩酸塩（Ｂ型結晶，500g）を2-プロパノール（4000mL）に懸濁した。次いで55～65℃に昇温し溶解した。溶解確認後、除塵濾過を実施し、2-プロパノール（250mL）にて洗浄した。上記二つの除塵濾過後の濾過洗浄液を合わせ、55～65℃にて撹拌し、析出物のないことを確認した。2-プロパノール（500mL）にて洗浄した。確認後、35～45℃へ冷却した。冷却後、実施例（６－１）に記載の方法に準じて得たB型結晶の種結晶（1g）を添加し、同温にてヘプタン（36000mL）を滴下した。滴下後、同温にて1時間以上撹拌した。撹拌後、20～30℃へ冷却し１時間以上撹拌した。撹拌後、結晶を濾過し、2-プロパノールーヘプタン（1:4，3000mL）にて洗浄後、ウェット結晶を得た。得られたウェット結晶を50℃にて減圧乾燥を行い、1-(4-メトキシブチル)-N-(2-メチルプロピル)-N-[(3S,5R)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキサミド塩酸塩の結晶性粉末を得た（Ｂ型結晶，880.53g，収率88.1％）。得られたＢ型結晶をパワーミル粉砕し、結晶性粉末（粉砕品）を得た（Ｂ型結晶，849g）。

（６－３）

1-(4-メトキシブチル)-N-(2-メチルプロピル)-N-[(3S,5R)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキサミド　メタンスルホン酸塩一水和物（9000g）を水（45000mL）に溶解した。溶解液に予め調製した重層水（$NaHCO_3$2464g，水 45000mL）を添加し撹拌した。撹拌下、酢酸エチル（90000mL）を添加し撹拌した。撹拌後、抽出した水層に酢酸エチル（90000mL）を添加し撹拌した。撹拌後、再度抽出した水層に酢酸エチル（90000mL）を添加し撹拌した。得られた有機層を混合し約27Lまで濃縮した。濃縮液に酢酸エチル（45000mL）を添加し、約27Lまで濃縮した。濃縮液を終夜静置した。終夜静置した濃縮液に酢酸エチル（45000mL）を添加し、約27Lまで濃縮した。濃縮液に酢酸エチル（45000mL）、2-プロパノー

ル（9000mL）を添加し、撹拌下45～55℃に昇温した。昇温中40℃にて4N-塩化水素－酢酸エチル（4399mL）を滴下した。滴下後、均一溶液であることを確認し、35～45℃へ冷却した。冷却後、実施例（６－２）に記載の方法に準じて得たB型結晶の種結晶（9g）を添加し、同温にてヘプタン（90000mL）を滴下した。滴下終了後、同温にて1時間以上撹拌した。撹拌後、20～30℃へ冷却し、同温にて1時間以上撹拌した。結晶を濾過し2-プロパノール－酢酸エチル－ヘプタン（1:6:8，9000mL）にて洗浄後、ウェット結晶を得た。得られたウェット結晶を50℃にて減圧乾燥を行い、1-(4-メトキシブチル)-N-(2-メチルプロピル)-N-[(3S,5R)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキサミド塩酸塩の結晶性粉末を得た（Ｂ型結晶，7271g，収率92.5%）。得られた1-(4-メトキシブチル)-N-(2-メチルプロピル)-N-[(3S,5R)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキサミド塩酸塩（Ｂ型結晶，3500g）を2-プロパノール（28000mL）に懸濁した。次いで55～65℃に昇温し溶解した。溶解確認後、除塵濾過を実施し、2-プロパノール（3500mL）にて洗浄した。除塵濾過後の濾過洗浄液を55～65℃にて撹拌し、析出物のないことを確認した。確認後、35～45℃へ冷却した。冷却後、実施例（６－２）に記載の方法に準じて得たB型結晶の種結晶（3.5g）を添加し、同温にてヘプタン（126000mL）を滴下した。滴下後、同温にて1時間以上撹拌した。撹拌後、20～30℃へ冷却し１時間以上撹拌した。撹拌後、結晶を濾過し、2-プロパノール－ヘプタン（1:4，10500mL）にて洗浄後、ウェット結晶を得た。得られたウェット結晶を50℃にて減圧乾燥を行い、1-(4-メトキシブチル)-N-(2-メチルプロピル)-N-[(3S,5R)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキサミド塩酸塩の結晶性粉末を得た（Ｂ型結晶，3089g，収率88.3%）。得られたＢ型結晶（3074g）をパワーミル粉砕し、粉末Ｘ線回折の格子面間隔（d）が26.43、 7.62、 4.32、 3.08、 2.59および2.33オングストローム付近に特徴的ピークが現われる粉末Ｘ線回折パターンを有する結晶性粉末（粉砕品）を得た（Ｂ型結晶，3066g，収率99.7%）。粉末Ｘ

線回折の測定結果を下表に示す。

[0076] [表2]

粉末X線回析のデータ（B型結晶）

2θ（°）	d値（Å）	相対強度（%）
3.34	26.43	100
11.60	7.62	12
20.54	4.32	29
28.98	3.08	15
34.54	2.59	14
38.64	2.33	11

[0077] 実験例１：スラリー相互変換

A型結晶、B型結晶、A型結晶とB型結晶の混合物（１：１）各 20 mg をバイアルに秤量後、イソプロピルアルコール 0.2 mLを添加、懸濁させ、過剰の固体が残留するようにした。該バイアルを封栓し、大気温度で、スラリーホイール上で1日間、定常回転で振とうした。その後、固体を濾集した。粉末X線回折測定の結果、A型結晶、A型結晶とB型結晶の混合物（１：１）は1日後において B型結晶に転移することが確認された。また、B型結晶に変化は認められなかった。結果を表３に示す。

スラリー実験の結果から、A型結晶と比較してB型結晶は大気温度において熱力学的に安定であることが推定された。

[0078] [表3]

大気温度におけるスラリー実験の結果

溶媒	化合物量（mg）	溶媒量（mL）	結晶形	
			スラリー前	１日後
イソプロピルアルコール	20	0.2	A型結晶	B型結晶
イソプロピルアルコール	20	0.2	B型結晶	B型結晶
イソプロピルアルコール	20	0.2	A型結晶とB型結晶の混合物（１：１）	B型結晶

[0079] 実験例２：水分吸着分析

A型結晶およびB型結晶の水分吸着の自動分析を、ステップー等温線モード

でＶＴＩ　Ｓｙｍｍｅｔｒｉｃａｌ　Ｇｒａｖｉｍｅｔｒｉｃ　Ａｎａｌｙｚｅｒ（A型結晶はＳＧＡ－１００、B型結晶はＳＧＡ－ＣＸ）を用いて行った。サンプルを、２５℃で種々の相対湿度（ＲＨ）に曝露した。各相対湿度におけるサンプルの重量を平衡になった後に記録した（１０分以内で０．０２％未満の重量変化）。結果を表４に示す。

[0080] [表4]

A型結晶		B型結晶	
相対湿度(%RH)	重量変化量(%)	相対湿度(%RH)	重量変化量(%)
30	-0.1	30	0.0
50	0.0	50	0.5
70	7.6	70	0.9

[0081] 実験例３：溶解試験

A型結晶およびB型結晶各５０ｍｇに２－ブタノン、酢酸エチル、トルエン、ｎ－ヘプタンおよびｔｅｒｔ-ブチルメチルエーテルをそれぞれ５ｍＬ添加し、溶解性を粉末（powder）懸濁液（２５℃、２時間）で測定した。懸濁液を遠心分離した後、上澄みを０．２２μｍ孔径のフィルターでろ過し、ろ液を窒素雰囲気下で溶媒を留去させた。留去で得られた残渣を50 mM酢酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル(1:1)の混液に溶解し、HPLCで測定を行った。結果を表５に示す。

これらの結果から、A型結晶と比較してB型結晶は室温（２５℃）において、熱力学的に安定であることが推定された。

[0082] [表5]

	溶解度(μg/mL)	
	A型結晶	B型結晶
2-ブタノン	> 10000	1800
酢酸エチル	7300	280
トルエン	> 10000	4.6
n-ヘプタン	1.7	0.8
tert-ブチルメチルエーテル	49	13

産業上の利用可能性

[0083] 本発明の結晶は、優れたレニン阻害活性を有し、高血圧および高血圧症に起因する各種臓器障害等の予防・治療に有用である。

[0084] 本出願は、日本で出願された特願2010-137194を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

請求の範囲

[請求項1] 粉末Ｘ線回析の格子面間隔（ｄ）が２６．４３±０．２、７．６２±０．２、および４．３２±０．２オングストローム付近に特徴的ピークが現れる粉末Ｘ線回析パターンを有する１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド塩酸塩の結晶。

[請求項2] 粉末Ｘ線回析の格子面間隔（ｄ）が２６．４３±０．２、７．６２±０．２、４．３２±０．２、３．０８±０．２、２．５９±０．２、および２．３３±０．２オングストローム付近に特徴的ピークが現れる粉末Ｘ線回析パターンを有する１－（４－メトキシブチル）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－イル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボキサミド塩酸塩の結晶。

[請求項3] 請求項１または２記載の結晶を含有してなる医薬。

[請求項4] レニン阻害剤である請求項３記載の医薬。

[請求項5] 循環器系疾患の予防または治療剤である請求項３記載の医薬。

[請求項6] 高血圧症および／または高血圧症に起因する各種臓器障害の予防または治療剤である請求項３記載の医薬。

[請求項7] 腎疾患の予防または治療剤である請求項３記載の医薬。

[請求項8] 請求項１または２に記載の結晶の有効量を哺乳動物に投与することを含む、該哺乳動物における循環器系疾患の予防または治療方法。

[請求項9] 請求項１または２に記載の結晶の有効量を哺乳動物に投与することを含む、該哺乳動物における高血圧症および／または高血圧症に起因する各種臓器障害の予防または治療方法。

[請求項10] 請求項１または２に記載の結晶の有効量を哺乳動物に投与することを含む、該哺乳動物における腎疾患の予防または治療方法。

[請求項11] 循環器系疾患の予防または治療剤を製造するための、請求項１また

は２に記載の結晶の使用。

[請求項12] 高血圧症および／または高血圧症に起因する各種臓器障害の予防または治療剤を製造するための、請求項１または２記載の結晶の使用。

[請求項13] 腎疾患の予防または治療剤を製造するための、請求項１または２記載の結晶の使用。

[請求項14] 循環器系疾患の予防または治療に使用するための、請求項１または２に記載の結晶。

[請求項15] 高血圧症および／または高血圧症に起因する各種臓器障害の予防または治療に使用するための、請求項１または２記載の結晶。

[請求項16] 腎疾患の予防または治療に使用するための、請求項１または２記載の結晶。