



No. 07-127657- -00007-0000

Fecha: 2012-03-29 15:50:21

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 10

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-1029

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 07.127.657

Solicitud de patente a nombre de **THERAVANCE, INC.**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **THERAVANCE, INC.**, domiciliada en California, Estados Unidos, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 00075 notificado por fijación en lista el 05 de enero de 2012, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 1 a 22 reivindicaciones y reemplaza en su totalidad el capítulo reivindicatorio presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones a la claridad, planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de la Solicitud

El examinador objeta la claridad de la solicitud argumentando que el sustituyente C_{1,4} alquilo ya está contenido dentro de la definición del sustituyente C_{1,5} alquilo en la definición de la variable X en la opción (b) de la reivindicación 1. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante elimina el sustituyente C_{1,4} alquilo de la opción b) de las reivindicaciones 1 y 20.

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 14 – 18, argumentando que el encabezado debería referirse a las formas cristalinas específicas del compuesto en lugar de a “*el compuesto*”. De igual modo, el examinador insiste en que la caracterización debe hacerse con los patrones de difracción de rayos X. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante modifica las reivindicaciones 14 y 15 para indicar que se trata de la forma cristalina I, según se establece en las páginas 29 y 30 de la descripción.

En cuanto a la reivindicación 16, el solicitante respetuosamente le recuerda al

P-1125

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

2

examinador que la caracterización de compuestos cristalinos polimórficos mediante su perfil de calorimetría diferencial de barrido es también una forma aceptada por la práctica, particularmente en casos donde se sabe que hay diferentes formas cristalinas pero las diferencias en patrones de difracción de rayos X de cada una son muy pequeñas para poderlas identificar de manera individual. Por tal motivo, el solicitante considera que la reivindicación 16 es clara.

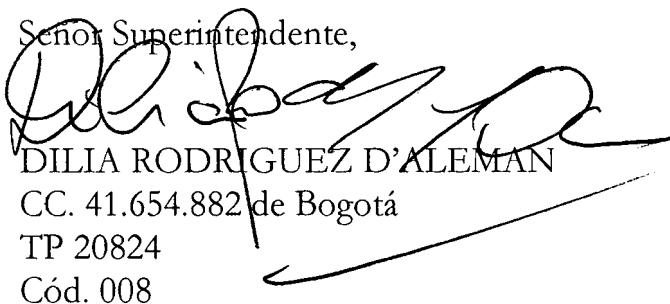
Por otro lado, el solicitante ha combinado las reivindicaciones 17 y 18 para definir de manera clara la caracterización del monohidrato del compuesto de la reivindicación 13.

Se elimina la expresión “aproximadamente” de las reivindicaciones 15 y 16, con lo cual queda subsanada la objeción del examinador. En cuanto a la sugerencia del examinador de eliminar la reivindicación 16 porque no hay evidencia de un patrón de difracción de rayos X en la descripción, se le recuerda respetuosamente al examinador que la caracterización de compuestos cristalinos polimórficos mediante su perfil de calorimetría diferencial de barrido es también una forma aceptada por la práctica, particularmente en casos donde se sabe que hay diferentes formas cristalinas pero las diferencias en patrones de difracción de rayos X de cada una son muy pequeñas para poderlas identificar de manera individual. Por tal motivo, el solicitante considera que la reivindicación 16 es clara y no debe ser eliminada.

Se elimina la reivindicación 19, con lo cual queda subsanada ésta objeción.

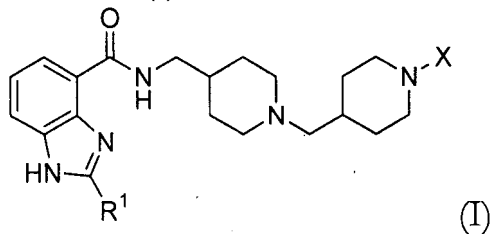
En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con el requisito de patentabilidad, claridad y altura inventiva respecto a la materia objeto del capítulo reivindicatorio adjunto. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,


DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824
Cód. 008

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R^1 es C_{3-5} alquilo, opcionalmente sustituido con -OH; y

X se selecciona entre

(a) $-C(O)OR^2$ en donde R^2 es C_{1-4} alquilo o $-(CH_2)_n$ -fenilo en donde n es 0 o 1;

(b) $-C(O)R^3$ en donde R^3 se selecciona entre :

fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, C_{1-4} alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, y $-CN$, C_{1-5} alquilo, C_{4-5} cicloalquilo, y

$-(CH_2)_m$ -A en donde m es 0 o 1 y A se selecciona entre amino, furanilo, tiofenilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, piridinilo, naftalenilo, pirrolilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxoazetidinilo, tiazolidinilo, 1,1-dioxo isotiazolidinilo, y 2,4-dimetilisoxazolilo;

(c) $-C(O)NR^4R^5$ en donde R^4 es hidrógeno o C_{1-3} alquilo, y R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halo, C_{1-4} alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCHF_2$;

(d) $-C(O)C(R^6R^7)R^8$ en donde R^6 es hidrógeno o C_{1-3} alquilo y R^7 es hidrógeno, -OH, o C_{1-3} alquilo; o R^6 y R^7 juntos forman oxo o $-(CH_2)_2$; y R^8 es fenilo o ciclohexilo, en donde fenilo o ciclohexilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halo, C_{1-4} alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, y $-CN$;

(e) $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$ en donde R^9 es hidrógeno o C_{1-3} alquilo, y R^{10} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halo, C_{1-4} alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCHF_2$; y

(f) $-S(O)_2R^{11}$ en donde R^{11} se selecciona entre C_{1-3} alquilo, $-CH_2$ -fenilo, furanilo, tiofenilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, piridinilo, naftalenilo, pirrolilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxoazetidinilo, tiazolidinilo, 1,1-dioxo isotiazolidinilo, 2,4-dimetilisoxazolilo, y fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halo, C_{1-4} alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, y $-CN$;

o una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato o estereoisómero del mismo.

- 4
2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^1 es C_{3-5} alquilo.
 3. El compuesto de la reivindicación 2 en donde R^1 es isopropilo o *ter*-butilo.
 4. El compuesto de la reivindicación 2 en donde X es $-C(O)OR^2$.
 5. El compuesto de la reivindicación 4 en donde R^2 es C_{1-3} alquilo o fenilo.
 6. El compuesto de la reivindicación 2 en donde X es $-C(O)R^3$.
 7. El compuesto de la reivindicación 6 en donde R^3 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halo, C_{1-4} alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCHF_2$.
 8. El compuesto de la reivindicación 2 en donde X es $-C(O)NR^4R^5$.
 9. El compuesto de la reivindicación 2 en donde:
 R^1 es C_{3-4} alquilo; y
X se selecciona entre :
 - (a) $-C(O)OR^2$ en donde R^2 es C_{1-3} alquilo o fenilo;
 - (b) $-C(O)R^3$ en donde R^3 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halo, y $-CF_3$; furanilo; o tiofenilo;
 - (c) $-C(O)NR^4R^5$ en donde R^4 es hidrógeno y R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo y halo;
 - (d) $-C(O)C(R^6R^7)R^8$ en donde R^6 es hidrógeno y R^7 es hidrógeno, $-OH$, o metilo; o R^6 y R^7 juntos forman oxo o $-(CH_2)_2$; y R^8 es fenilo o ciclohexilo, en donde fenilo o ciclohexilo se sustituyen opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo y halo;
 - (e) $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$ en donde R^9 es hidrógeno o metilo y R^{10} es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo y halo; y
 - (f) $-S(O)_2R^{11}$ en donde R^{11} es metilo o fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo y halo.
 10. El compuesto de la reivindicación 9 en donde:
 R^1 es isopropilo o *ter*-butilo; y
X se selecciona entre :
 - (a) $-C(O)OR^2$ en donde R^2 es metilo o fenilo;
- 4

5

(b) $-C(O)R^3$ en donde R^3 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre metilo, cloro, fluoro, y $-CF_3$; furan-2-ilo; o tiofen-2-ilo; y

(c) $-C(O)NR^4R^5$ en donde R^4 es hidrógeno y R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 fluoro o cloro.

11. El compuesto de la reivindicación 2 en donde el compuesto se selecciona entre :

metiléster de ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico;
feniléster de ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico;
{1-[1-(2-clorobenzoil) piperidin-4-ilmetil] piperidin-4-ilmetil}amida de ácido 2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico;
{1-[1-(2,4-difluoro-benzoil)piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}amida de ácido 2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico;
{1-[1-(furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}amida de ácido 2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico;
{1-[1-(tiofeno-2-carbonil)piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}amida de ácido 2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico;
{1-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilbenzoil)piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}amida de ácido 2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico;
{1-[1-(2-fluoro-fenilcarbamoil)piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}-amida de ácido 2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico;
metiléster de ácido 4-(4-{[(2-*ter*-butil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico;
{1-[1-(2-fluoro-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}amida de ácido 2-*ter*-butil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico;
{1-[1-(3-metil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}amida de ácido 2-*ter*-butil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico;
{1-[1-(4-fluorobenzoil)-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}amida de ácido 2-*ter*-butil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico; y

sales y solvatos aceptables para uso farmacéutico y estereoisómeros del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 2 en donde el compuesto se selecciona entre :

metiléster de ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico;
metiléster de ácido 4-(4-{[(2-*ter*-butil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico;
{1-[1-(2-fluoro-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}amida de ácido 2-*ter*-butil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico; y

sales y solvatos aceptables para uso farmacéutico y estereoisómeros del mismo.

5

6

13. Metiléster de ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico cristalino o un solvato del mismo.

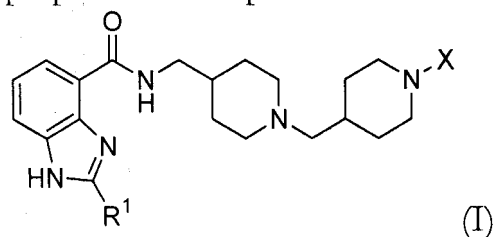
14. El compuesto cristalino de la reivindicación 13, donde la forma cristalina I del compuesto cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene dos o más picos de difracción en valores de 2θ seleccionados entre $15,08 \pm 0,20$, $15,41 \pm 0,20$, $19,00 \pm 0,20$, $19,70 \pm 0,20$ y $23,68 \pm 0,20$.

15. El compuesto cristalino de la reivindicación 14, donde la forma cristalina I del compuesto cristalino se caracteriza por un perfil de calorimetría diferencial de barrido que presenta un máximo en el flujo de calor endotérmico a una temperatura en el rango de entre 146°C y 148°C .

16. El compuesto cristalino de la reivindicación 13, donde la forma cristalina II del compuesto cristalino se caracteriza por un perfil de calorimetría diferencial de barrido que presenta un máximo en el flujo de calor endotérmico a una temperatura en el rango de entre 143°C y 145°C .

17. El compuesto cristalino de la reivindicación 13, donde el compuesto cristalino es un monohidrato que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene dos o más picos de difracción en valores de 2θ seleccionados entre $9,14 \pm 0,20$, $12,41 \pm 0,20$, $12,74 \pm 0,20$, $17,75 \pm 0,20$, $18,47 \pm 0,20$, $20,63 \pm 0,20$, $21,13 \pm 0,20$ y $27,05 \pm 0,20$.

18. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I),



en donde:

R^1 es C_{3-5} alquilo, opcionalmente sustituido con -OH; y

X se selecciona entre

(a) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ en donde R^2 es C_{1-4} alquilo o $-(\text{CH}_2)_n$ -fenilo en donde n es 0 o 1;

(b) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ en donde R^3 se selecciona entre:

fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, C_{1-4} alcoxi, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, y $-\text{OCHF}_2$, C_{1-5} alquilo, C_{4-5} cicloalquilo, y $-(\text{CH}_2)_m$ -A en donde m es 0 o 1 y A se selecciona entre furanilo, tiofenilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, piridinilo, naftalenilo, pirrolilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxoazetidinilo, tiazolidinilo, 1,1-dioxo isotiazolidinilo, y 2,4-dimetilisoxazolilo;

6

(c) $-C(O)NR^4R^5$ en donde R^4 es hidrógeno o C_{1-3} alquilo, y R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halo, C_{1-4} alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCHF_2$;

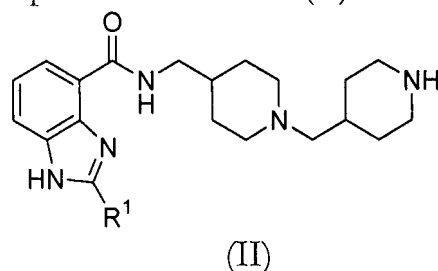
(d) $-C(O)C(R^6R^7)R^8$ en donde R^6 es hidrógeno o C_{1-3} alquilo y R^7 es hidrógeno, $-OH$, C_{1-3} alquilo, o oxo; o R^6 y R^7 forman $-(CH_2)_2-$; y R^8 es fenilo o ciclohexilo, en donde fenilo o ciclohexilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halo, C_{1-4} alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, y $-CN$;

(e) $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$ en donde R^9 es hidrógeno o C_{1-3} alquilo, y R^{10} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halo, C_{1-4} alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCHF_2$; y

(f) $-S(O)_2R^{11}$ en donde R^{11} se selecciona entre C_{1-3} alquilo, $-CH_2$ -fenilo, furanilo, tiofenilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, piridinilo, naftalenilo, pirrolilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxoazetidinilo, tiazolidinilo, 1,1-dioxo isotiazolidinilo, 2,4-dimetilisoxazolilo, y fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halo, C_{1-4} alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, y $-CN$;

o una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato o estereoisómero del mismo, el proceso comprende:

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

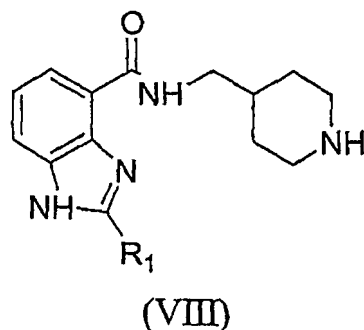


con un compuesto de fórmula (III):

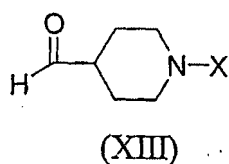


en donde L es grupo saliente;

(ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):

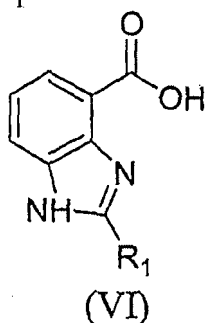


con un compuesto de fórmula (XIII):

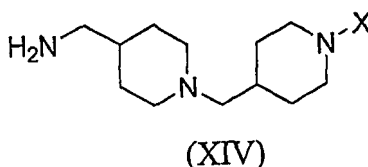


; o

(iii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):

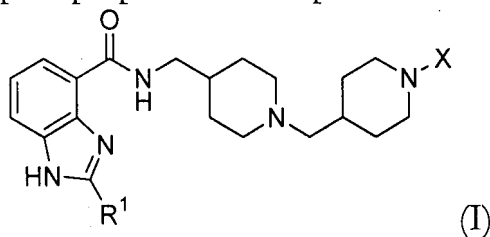


con un compuesto de fórmula (XIV):



para dar un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato aceptable para uso farmacéutico o estereoisómero del mismo.

19. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I),



en donde:

R¹ es C₃₋₅alquilo; y

X se selecciona entre

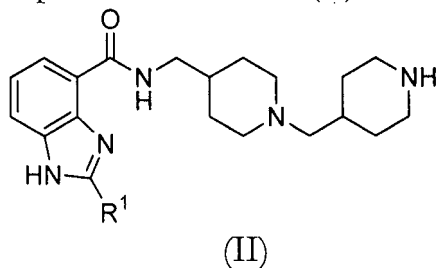
(b) -C(O)R³ en donde R³ se selecciona entre :

fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C₁₋₄alquilo, halo, C₁₋₄alcoxi, -CF₃, -OCF₃, y -OCHF₂, C₁₋₅alquilo, C₄₋₅cicloalquilo, y

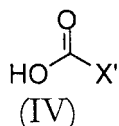
-(CH₂)_m-A en donde m es 0 o 1 y A se selecciona entre furanilo, tiofenilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, piridinilo, naftalenilo, pirrolilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxoazetidinilo, tiazolidinilo, 1,1-dioxo isotiazolidinilo, y 2,4-dimetilisoxazolilo;

(d) -C(O)C(R⁶R⁷)R⁸ en donde R⁶ es hidrógeno o C₁₋₃alquilo y R⁷ es hidrógeno, -OH, C₁₋₃alquilo, o oxo; o R⁶ y R⁷ forman -(CH₂)₂; y R⁸ es fenilo o ciclohexilo, en donde fenilo o ciclohexilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C₁₋₄alquilo, halo, C₁₋₄alcoxi, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, y -CN; y

(e) $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$ en donde R^9 es hidrógeno o C_{1-3} alquilo, y R^{10} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halo, C_{1-4} alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCHF_2$; o una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato o estereoisómero del mismo, el proceso comprende:
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

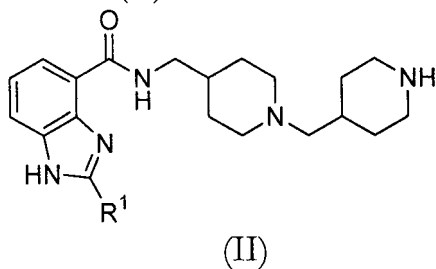


con un compuesto de fórmula (IV):



en donde X' se selecciona entre R^3 , $C(R^6R^7)R^8$, y $C(HR^9)OR^{10}$ para dar un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato aceptable para uso farmacéutico o estereoisómero del mismo.

20. Un compuesto de fórmula (II):



en donde R^1 es C_{3-5} alquilo,
o una sal o estereoisómero o derivado protegido del mismo.

21. Un proceso para preparar metiléster de ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico cristalino, el proceso comprende:

(a) dispersar metiléster de ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico en un diluyente inerte seleccionado entre acetonitrilo, éter, ciclohexano, y acetato de etilo en una proporción de entre aproximadamente 15 mg y 25 mg de metiléster de ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico por mililitro de diluyente para formar una mezcla;
y

(b) dejar evaporar la mezcla para dar metiléster de ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico cristalino.

22. Un proceso para preparar metiléster de ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico cristalino, el proceso comprende:

(a) hacer reaccionar (piperidin-4-ilmetil)amida de ácido 2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico con metiléster de ácido 4-formilpiperidin-1-carboxílico en un diluyente aprótico polar;

(b) agregar acetonitrilo mientras se destila el producto del paso (a) para eliminar el diluyente aprótico polar del producto del paso (a);

(c) preparar una mezcla del residuo a partir de la destilación del paso (b) en acetonitrilo a una concentración de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 125 mg de metiléster de ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico por mililitro de acetonitrilo a una temperatura suficiente para disolver el residuo; y

(d) enfriar la mezcla de paso (c) a una temperatura de no más que aproximadamente 20 °C para dar metiléster de ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico cristalino.