

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
9. April 2009 (09.04.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/043797 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 401/14 (2006.01) **A61P 25/06** (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

[DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents,
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/062847

(74) Anwälte: **HAMMANN, Heinz** usw.; Binger Str. 173,
55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. September 2008 (25.09.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102007046888.3
28. September 2007 (28.09.2007) DE

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNA-
TIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216
Ingelheim Am Rhein (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(72) Erfinder; und

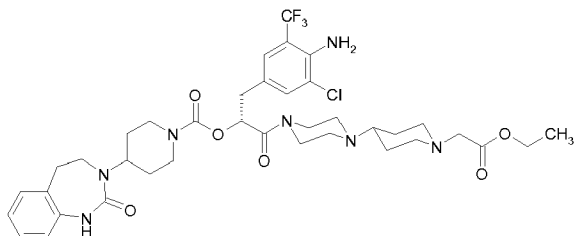
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **PACHUR, Kathrin**
[DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents,
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).
RIES, Uwe Joerg [DE/DE]; Boehringer Ingelheim
GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
Am Rhein (DE). **SPROLL, Sonja** [DE/DE]; Boehringer
Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am Rhein (DE). **WERTHMANN, Ulrike**

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN



(A)

(57) Abstract: The invention relates to the novel
salts AB of the base A with a physiologically accept-
able acid B which is selected from the group consist-
ing of hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric
acid, fumaric acid and silcyclic acid and the polymor-
phic compounds, the corresponding solvates and hy-
drates thereof.

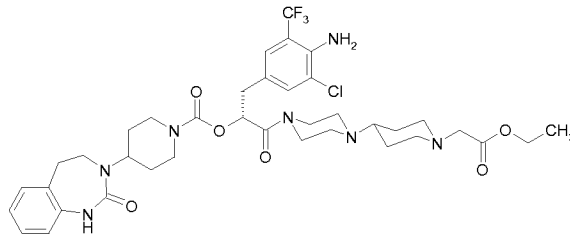
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende
Erfindung betrifft die neuen Salze AB der Base
A mit einer physiologisch verträglichen Säure B,

die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Fumarsäure und
Salicylsäure sowie den Polymorphen, den entsprechenden Solvaten und Hydraten.

WO 2009/043797 A2

NEUE VERBINDUNGEN

Die vorliegende Erfindung betrifft die neuen Salze **AB** der Base **A**



, (**A**)

- 5 mit einer physiologisch verträglichen Säure **B**, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Fumarsäure und Salicylsäure sowie den Polymorphen, den entsprechenden Solvaten und Hydraten.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

TECHNISCHES GEBIET

Die vorliegende Erfindung betrifft CGRP-Antagonisten, welche in Form von stabilen kristallinen Derivaten vorliegen und zur Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere zur Behandlung von Migräne geeignet sind.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Die pharmakologisch wertvollen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen stellen die Grundvoraussetzung für eine wirksame Verwendung der Verbindung als Arzneimittel dar. Ein Wirkstoff muss allerdings noch weiteren Anforderungen gerecht werden, um als Arzneimittel zum Einsatz gelangen zu können. Diese Parameter sind zu einem großen Teil mit der physikochemischen Beschaffenheit des Wirkstoffs verbunden.

Ohne Einschränkung darauf sind Beispiele dieser Parameter die Wirkstabilität des Ausgangsstoffes unter verschiedenen Umgebungsbedingungen, die Stabilität im Verlauf der Herstellung der pharmazeutischen Formulierung sowie die Stabilität in den Endzusammensetzungen des Arzneimittels. Der zur Herstellung der Arzneimittelzusammensetzungen verwendete Arzneiwirkstoff sollte daher eine hohe Stabilität aufweisen, die

auch unter verschiedenen Umgebungsbedingungen gewährleistet sein muss. Dies ist zwingend erforderlich, um zu verhindern, dass Arzneimittelzusammensetzungen Verwendung finden, in denen neben tatsächlichem Wirkstoff beispielsweise Abbau-
5 Formulierungen vorgefundener Gehalt an Wirkstoff niedriger sein als spezifiziert.

Die Absorption von Feuchtigkeit vermindert den Gehalt an Arzneiwirkstoff wegen der durch die Wasseraufnahme verursachten Gewichtszunahme. Zur Aufnahme von Feuchtigkeit neigende Arzneimittel müssen während der Lagerung vor Feuchtigkeit geschützt
10 werden, beispielsweise durch Zusatz von geeigneten Trockenmitteln oder durch Lagerung des Arzneimittels in einer vor Feuchtigkeit geschützten Umgebung. Zudem kann die Aufnahme von Feuchtigkeit den Gehalt an Arzneiwirkstoff während der Herstellung vermindern, wenn das Arzneimittel der Umgebung ohne jeglichen Schutz vor Feuchtigkeit ausgesetzt wird. Vorzugsweise sollte ein Arzneimittelwirkstoff daher nur in geringem
15 Maße hygroskopisch sein.

Da die Kristallmodifikation eines Wirkstoffs für den reproduzierbaren Wirkstoffgehalt einer Darreichungsform von Bedeutung ist, besteht die Notwendigkeit, eventuell existierenden Polymorphismus eines kristallin vorliegenden Wirkstoffs bestmöglich aufzuklären. Sofern
20 verschiedene polymorphe Modifikationen eines Wirkstoffs auftreten, sollte gewährleistet sein, dass sich die kristalline Modifikation der Substanz in der späteren Arzneimittelzubereitung nicht verändert. Andernfalls könnte dies die reproduzierbare Wirksamkeit des Medikaments nachteilig beeinflussen. Bevorzugt sind vor diesem Hintergrund Wirkstoffe, die nur durch geringen Polymorphismus gekennzeichnet sind.

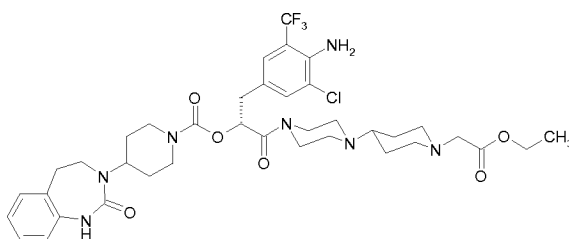
25 Ein weiteres Kriterium, welches je nach Wahl der Formulierung oder nach Wahl des Herstellungsverfahrens der Formulierung von unter Umständen herausragender Bedeutung ist, ist die Löslichkeit des Wirkstoffs. Werden beispielsweise Arzneimittel-
lösungen (etwa für Infusionen) bereitgestellt, so ist eine ausreichende Löslichkeit des
30 Wirkstoffs in physiologisch verträglichen Lösemitteln unverzichtbar. Auch für oral zu applizierende Arzneimittel ist eine ausreichende Löslichkeit des Wirkstoffs von großer Wichtigkeit.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Arzneimittelwirkstoff bereitzustellen, der nicht nur durch eine hohe pharmakologische Wirksamkeit gekennzeichnet ist, sondern ferner den vorstehend genannten physikochemischen Anforderungen bestmöglich gerecht wird.

5

Es wurde überraschend gefunden, dass die vorstehend genannte Aufgabe durch die erfindungsgemäßen kristallinen Verbindungen gelöst wird.

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die neuen Salze **AB** der Base **A**



10

, (**A**)

mit einer physiologisch verträglichen Säure **B**, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Fumarsäure und Salicylsäure sowie den Polymorphen, den entsprechenden Solvaten und Hydraten.

15

Ein bevorzugter erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die voranstehend genannten Salze in kristalliner Form.

20 Ein zweiter Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die folgenden Verbindungen:

(1) 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrochlorid (**1**),

25

(2) 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrobromid (**2**),

- (3) 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Difumarat (**3**),
- 5 (4) 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Sulfat (**4**),
- 10 (5) 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Salicylat (**5**),

deren Polymorphe, deren Solvate und deren Hydrate.

- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind durch ein hohes Maß an Stabilität gekennzeichnet und in physiologisch verträglichen Lösungsmitteln sehr gut löslich.

Ein bevorzugter zweiter Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die voranstehend genannten Verbindungen in kristalliner Form.

20

Die kristallinen Salze sind jeweils durch einen charakteristischen Schmelzpunkt gekennzeichnet, der mittels Differential Scanning Calorimetry (DSC: Auswertung über Onset-Temperatur oder Peak-Maximum, Heizrate: 10°C/min) bestimmt wurde. Die in Tabelle 1 aufgeführten Werte der einzelnen Verbindungen wurden mittels eines DSC 821 der Firma

25 Mettler Toledo ermittelt.

Tabelle 1: Schmelzpunkte der erfindungsgemäßen kristallinen Salze

Nummer	Schmelzpunkt T _{Smp.} [°C]
(1) (1a) Polymorph 1	155 ± 5 (onset)

Nummer	Schmelzpunkt $T_{\text{Smp.}}$ [°C]
(1b) Polymorph 2	163 ± 5 (onset)
(1c) Polymorph 3	166 ± 5 (onset)
(2)	150 ± 5 (onset)
(3)	223 ± 5 (onset)
(4)	206 ± 5 (onset)
(5)	
(5a) Polymorph 1	109 ± 5 (onset)
(5b) Polymorph 2	100 ± 5 (onset)
(5c) Polymorph 3	104 ± 5 (onset)

Ein dritter Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die erfindungsgemäßen kristallinen Salze, jeweils gekennzeichnet durch ihren charakteristischen Schmelzpunkt. Der Schmelzpunkt ist abhängig vom Reinheitsgrad einer Verbindung und steigt mit zunehmender Reinheit an. Dass bedeutet, dass die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durchaus einen höheren oder niedrigeren Schmelzpunkt als den jeweils angegebenen haben können.

Ein weiter bevorzugter dritter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (1a) (Polymorph 1), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 155 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiter bevorzugter dritter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (1b) (Polymorph 2), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 163 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiter bevorzugter dritter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (1c) (Polymorph 3), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 166 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiter bevorzugter dritter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung **(2)**, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 150 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiter bevorzugter dritter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung **(3)**,
5 gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 223 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiter bevorzugter dritter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung **(4)**, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 206 \pm 5^\circ\text{C}$.

10 Ein weiter bevorzugter dritter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung **(5a)** (Polymorph **1**), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 109 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiter bevorzugter dritter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung **(5b)** (Polymorph **2**), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 100 \pm 5^\circ\text{C}$.

15 Ein weiter bevorzugter dritter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung **(5c)** (Polymorph **3**), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 104 \pm 5^\circ\text{C}$.

20 Die erfindungsgemäßen kristallinen Formen der einzelnen Salze wurden mittels Röntgenpulverbeugung näher untersucht. Die erhaltenen Diagramme sind in den Figuren 1 bis 5 dargestellt.

Die nachstehenden Tabellen 2 bis 6 fassen die bei den durchgeführten Analysen erhaltenen Daten zusammen.

25

Tabelle 2a: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung **(1a)** – Polymorph **1**.

d-Wert [Å]	2-theta [°]	relative Intensität [%]
16.98	5.20	8
13.77	6.41	20
10.74	8.23	61
8.56	10.32	18

d-Wert [Å]	2-theta [°]	relative Intensität [%]
7.76	11.40	54
7.25	12.19	22
7.08	12.50	17
6.35	13.94	21
5.72	15.48	28
5.55	15.95	11
5.28	16.79	54
4.88	18.17	14
4.69	18.91	100
4.60	19.27	74
4.53	19.58	28
4.44	19.98	74
4.30	20.63	31
4.10	21.68	52
3.99	22.25	18
3.89	22.86	15
3.75	23.68	24
3.63	24.52	10
3.53	25.21	14
3.39	26.31	22
3.21	27.75	16
3.08	28.99	5
2.93	30.43	6
2.81	31.81	11
2.64	33.97	5
2.60	34.47	5

Tabelle 2b: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (**1b**) – Polymorph **2**.

d-Wert [Å]	2-theta [°]	relative Intensität [%]
19.60	4.51	83
15.59	5.67	38
9.10	9.72	22
8.43	10.48	31
7.84	11,27	50
7.36	12.02	39
6.46	13.70	26
6.20	14.28	57
6.06	14.62	48

d-Wert [Å]	2-theta [°]	relative Intensität [%]
5.79	15.30	46
5.41	16.38	14
5.16	17.17	25
5.06	17.52	26
4.75	18.65	45
4.46	19.88	98
4.33	20.48	69
4.20	21.12	100
4.03	22.04	75
3.81	23.36	32
3.55	25.09	19
3.46	25.76	12
3.35	26.57	17
3.25	27.39	14
3.16	28.22	11

Tabelle 2c: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (**1c**) – Polymorph **3**.

d-Wert [Å]	2-theta [°]	relative Intensität [%]
18.43	4.79	7
12.71	6.95	22
12.00	7.36	20
10.44	8.46	24
8.85	9.99	6
7.37	12.00	21
7.23	12.23	24
6.83	12.96	13
6.37	13.90	54
6.14	14.41	22
6.12	14.45	21
5.99	14.79	24
5.73	15.45	28
5.20	17.03	42
5.10	17.39	39
5.01	17.68	42
4.98	17.80	43
4.85	18.27	37
4.73	18.76	56
4.55	19.52	100

d-Wert	2-theta	relative Intensität
[Å]	[°]	[%]
4.41	20.12	50
4.26	20.83	87
4.05	21.93	17
3.91	22.72	28
3.70	24.03	19
3.58	24.84	24

Tabelle 3: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (2).

d-Wert	2-theta	relative Intensität
[Å]	[°]	[%]
16.80	5.26	11
14.65	6.03	17
11.02	8.02	75
8.41	10.52	8
8.08	10.94	6
7.83	11.29	16
7.30	12.12	22
7.09	12.47	23
6.70	13.20	11
6.22	14.23	7
5.73	15.46	21
5.60	15.81	19
5.44	16.29	36
4.74	18.71	47
4.64	19.13	100
4.55	19.48	54
4.43	20.03	65
4.27	20.77	32
4.19	21.18	32
4.03	22.01	57
3.92	22.69	36
3.83	23.23	37
3.69	24.07	14
3.65	24.40	13
3.56	25.03	21
3.47	25.66	9
3.39	26.25	22
3.28	27.20	13
3.21	27.77	14
3.16	28.21	15

d-Wert	2-theta	relative Intensität
[Å]	[°]	[%]
3.05	29.30	16
2.90	30.83	21
2.80	31.90	11

Tabelle 4: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (3).

d-Wert	2-theta	relative Intensität
[Å]	[°]	[%]
20.53	4.30	52
13.74	6.43	17
9.46	9.34	36
8.97	9.85	64
8.16	10.83	40
6.81	12.99	13
6.54	13.53	17
6.28	14.10	28
6.04	14.66	62
5.76	15.38	55
5.27	16.81	100
5.19	17.08	65
5.02	17.65	78
4.82	18.40	89
4.74	18.70	64
4.64	19.10	43
4.56	19.43	39
4,50	19.70	33
4.32	20.55	80
4.19	21.20	22
4.13	21.51	38
4.05	21.91	35
3.80	23.41	61
3.74	23.74	61
3.70	24.01	76
3.56	24.96	28
3.50	25.44	11
3.46	25.73	14
3.39	26.23	20
3.32	26.82	21
3.17	28.13	24
3.14	28.44	18
2.99	29.83	11

d-Wert [Å]	2-theta [°]	relative Intensität [%]
2.93	30.44	11
2.83	31.63	17
2.77	32.32	8
2.71	32.98	8

Tabelle 5: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (4).

d-Wert [Å]	2-theta [°]	relative Intensität [%]
17.04	5.18	100
14.18	6.23	15
8.59	10.29	7
7.91	11.18	51
7.36	12.02	72
7.06	12.53	21
6.89	12.85	34
6.60	13.40	16
5.92	14.96	18
5.66	15.64	29
5.49	16.13	35
5.32	16.66	30
4.96	17.86	16
4.84	18.30	14
4.72	18.79	48
4.46	19.87	30
4.33	20.48	50
4.25	20.89	22
4.06	21.85	37
3.95	22.47	61
3.91	22.71	49
3.87	22.99	27
3.66	24.32	15
3.51	25.36	21
3.43	25.94	10
3.33	26.74	15
3.17	28.14	9
3.00	29.74	5
2.93	30.46	7

Tabelle 6a: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (**5a**) – Polymorph **1**.

d-Wert [Å]	2-theta [°]	relative Intensität [%]
21.28	4.15	100
11.62	7.60	14
8.61	10.27	20
7.32	12.09	11
7.07	12.51	49
6.61	13.38	31
5.65	15.68	15
5.32	16.64	14
4.94	17.94	30
4.71	18.83	98
4.61	19.26	56
4.35	20.38	45
4.19	21.20	41
4.02	22.12	25
3.92	22.69	39
3.70	24.03	11
3.58	24.88	16
3.01	29.62	12
2.63	34.01	7

5 Tabelle 6b: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (**5b**) – Polymorph **2**.

d-Wert [Å]	2-theta [°]	relative Intensität [%]
19.92	4.43	57
13.93	6.34	55
8.55	10.34	14
7.74	11.43	15
7.29	12.13	20
7.13	12.40	20
6.87	12.88	16
6.63	13.35	27
6.46	13.71	21
6.28	14.08	49
5.77	15.33	33

d-Wert [Å]	2-theta [°]	relative Intensität [%]
5.09	17.42	100
5.01	17.70	46
4.87	18.22	47
4.78	18.53	97
4.70	18.88	72
4.58	19.37	53
4.45	19.93	44
4.31	20.60	50
4.23	21.00	75
4.12	21.56	60
3.95	22.47	55
3.89	22.81	72
3.83	23.19	47
3.66	24.31	22
3.57	24.95	13
3.50	25.43	15
3.43	25.97	26
3.35	26.63	11
3.11	28.70	8
3.01	29.62	16
2.83	31.63	10
2.71	33.01	10
2.56	34.98	8

Tabelle 6c: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (**5c**) – Polymorph **3**.

d-Wert [Å]	2-theta [°]	relative Intensität [%]
21.93	4.03	31
12.72	6.94	29
12.13	7.28	25
10.99	8.04	6
10.17	8.69	6
8.58	10.30	7
7.56	11.70	17
7.12	12.42	24
7.00	12.64	16
6.87	12.88	12
6.60	13.41	36
5.87	15.08	22

d-Wert [Å]	2-theta [°]	relative Intensität [%]
5.61	15.80	13
5.32	16.66	43
5.27	16.82	45
5.09	17.40	79
4.94	17.94	17
4.68	18.96	100
4,58	19.37	26
4.46	19.90	8
4.39	20.20	39
4.25	20.89	49
4.21	21.07	43
4.05	21.94	32
3.98	22.30	16
3.88	22.88	20
3.77	23.56	20
3.66	24.27	20
3.56	25.01	20
3.35	26.62	9
3.21	27.75	8
3.18	28.02	8
3.04	29.37	10
3.00	29.73	12
2.96	30.16	6
2.92	30.61	5
2.88	31.03	8
2.79	32.04	5
2.75	32.51	4

In den vorstehenden Tabellen 2 bis 6 steht der Wert "2 Θ [°]" für den Beugungswinkel in Grad und der Wert "d (hkl) [Å]" für die bestimmten Abstände in Å zwischen den Gitterebenen.

5

Die Röntgenpulverdiagramme der Verbindungen (1), und (5) wurden im Rahmen der vorliegenden Erfindung aufgenommen mittels eines STOE-STADI P-Diffraktometers im Übertragungsmodus, ausgerüstet mit einem ortsempfindlichen Detektor (OED) und einer Cu-Anode als Röntgenquelle mit monochromatischer CuK_α - Strahlung ($\lambda = 1.54056 \text{ Å}$, 40 kV, 40 mA).

10

Entsprechend den in Tabelle 2a dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrochlorid (**1a**; Polymorph **1**), dadurch

5 gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 10.74 \text{ \AA}$, $7.76 \text{ \AA}$, $5.28 \text{ \AA}$, $4.69 \text{ \AA}$, $4.60 \text{ \AA}$, $4.44 \text{ \AA}$ und $4.10 \text{ \AA}$ aufweist.

Entsprechend den in Tabelle 2b dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung

10 kristallines 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrochlorid (**1b**; Polymorph **2**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 19.60 \text{ \AA}$, $7.84 \text{ \AA}$, $6.20 \text{ \AA}$, $4.46 \text{ \AA}$, $4.33 \text{ \AA}$, $4.20 \text{ \AA}$ und $4.03 \text{ \AA}$

15 aufweist.

Entsprechend den in Tabelle 2c dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrochlorid (**1c**; Polymorph **3**), dadurch

20 gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 6.37 \text{ \AA}$, $5.20 \text{ \AA}$, $5.01 \text{ \AA}$, $4.98 \text{ \AA}$, $4.73 \text{ \AA}$, $4.55 \text{ \AA}$, $4.41 \text{ \AA}$ und $4.26 \text{ \AA}$ aufweist.

25 Entsprechend den in Tabelle 3 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrobromid (**2**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 11.02 \text{ \AA}$,

30 $4.74 \text{ \AA}$, $4.64 \text{ \AA}$, $4.55 \text{ \AA}$, $4.43 \text{ \AA}$ und $4.03 \text{ \AA}$ aufweist.

Entsprechend den in Tabelle 4 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-pipe-

razinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Difumarat (**3**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 20.53 \text{ \AA}$, $8.97 \text{ \AA}$, $6.04 \text{ \AA}$, $5.76 \text{ \AA}$, $5.27 \text{ \AA}$, $5.19 \text{ \AA}$, $5.02 \text{ \AA}$, $4.82 \text{ \AA}$, $4.74 \text{ \AA}$, $4.32 \text{ \AA}$, $3.80 \text{ \AA}$, $3.74 \text{ \AA}$ und $3.70 \text{ \AA}$ aufweist.

5

Entsprechend den in Tabelle 5 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Sulfat (**4**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 17.04 \text{ \AA}$, $7.91 \text{ \AA}$, $7.36 \text{ \AA}$, $4.72 \text{ \AA}$, $4.33 \text{ \AA}$, $3.95 \text{ \AA}$ und $3.91 \text{ \AA}$ aufweist.

10

Entsprechend den in Tabelle 6a dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Salicylat (**5a**, Polymorph **1**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 21.28 \text{ \AA}$, $7.07 \text{ \AA}$, $4.71 \text{ \AA}$, $4.61 \text{ \AA}$, $4.35 \text{ \AA}$ und $4.19 \text{ \AA}$ aufweist.

15

Entsprechend den in Tabelle 6b dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Salicylat (**5b**, Polymorph **2**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 19.92 \text{ \AA}$, $13.93 \text{ \AA}$, $5.09 \text{ \AA}$, $4.78 \text{ \AA}$, $4.70 \text{ \AA}$, $4.58 \text{ \AA}$, $4.31 \text{ \AA}$, $4.23 \text{ \AA}$, $4.12 \text{ \AA}$, $3.95 \text{ \AA}$ und $3.89 \text{ \AA}$ aufweist.

20

Entsprechend den in Tabelle 6c dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Salicylat (**5c**, Polymorph **3**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 5.32 \text{ \AA}$, $5.27 \text{ \AA}$, $5.09 \text{ \AA}$, $4.68 \text{ \AA}$, $4.25 \text{ \AA}$ und $4.21 \text{ \AA}$ aufweist.

25

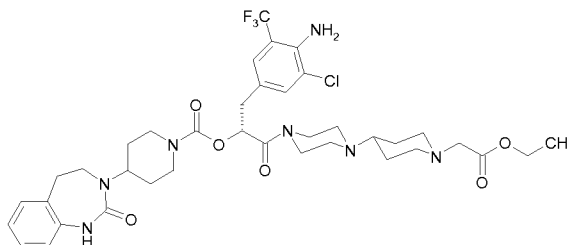
30

HERSTELLVERFAHREN

Die Verbindungen der allgemeinen Formel **I** werden nach prinzipiell bekannten Methoden hergestellt. Besonders bewährt haben sich die im "*Handbook of Pharmaceutical Salts*"
5 (Eds. P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth, Wiley-VHC 2002) aufgeführten Methoden.

Als Beispiel für ein bevorzugtes Herstellverfahren gemäß der vorliegenden Erfindung wird die Darstellung des erfindungsgemäßen kristallinen Salzes 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Difumarat (**3**) näher beschrieben, umfassend die folgenden Schritte:

- (a) Mischen der Base (1*R*)-4-(1,2,4,5-Tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-[[4-amino-3-chlor-5-trifluor-phenyl]methyl]-2-[1-piperidinssigsäure-4-(1-piperazinyl)-ethylester]-1-piperidincarbonsäure-2-oxoethylester mit einem polaren Lösungsmittel bei Raumtemperatur und anschließendes Erwärmen des Reaktionsgemisches;
15
 - (b) Zugabe einer Mischung aus Fumarsäure in einem polaren Lösungsmittel zu dem unter (a) erhaltenen Reaktionsgemisch;
20
 - (c) langsame Abkühlung des unter (b) erhaltenen Reaktionsgemisches, Isolieren und Trocknen des gebildeten Salzes und
 - (d) gegebenenfalls Umkristallisation des unter (c) erhaltenen Salzes 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4yl)-piperazin-1-yl]-2-oxy-ethylester-Difumarat aus einem geeigneten Lösungsmittel.
25
- 30 Die Herstellung der als Ausgangsmaterial verwendeten Verbindung (1*R*)-4-(1,2,4,5-Tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-[[4-amino-3-chlor-5-trifluor-phenyl]methyl]-2-[1-piperidinssigsäure-4-(1-piperazinyl)-ethylester]-1-piperidincarbonsäure-2-oxoethylester der Formel **2**



ist in der internationalen Patentanmeldung PCT/EP2006/065314 beschrieben.

- 5 Als polares Lösungsmittel in den Schritten (a) und (b) können erfindungsgemäß Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder eine Mischung aus diesen Lösungsmitteln verwendet werden, wobei Ethanol oder Isopropanol oder eine 1:1-Mischung aus Ethanol und Isopropanol erfindungsgemäß bevorzugt verwendet werden kann. Vorzugsweise wird in Schritt (a) und (b) das gleiche Lösungsmittel verwendet.

10

Das Lösungsmittel in Schritt (a) kann in einer Menge von 2 bis 4 L/mol eingesetzter Base, vorzugsweise in einer Menge von 3 bis 4 L/mol eingesetzter Base, verwendet werden.

15

Das in Schritt (a) gebildete Reaktionsgemisch wird anschließend auf die Siedetemperatur des eingesetzten Lösungsmittels erhitzt.

20

Das Lösungsmittel in Schritt (b) kann in einer Menge von 1 bis 3 L/mol eingesetzter Fumarsäure, vorzugsweise in einer Menge von 2 bis 3 L/mol eingesetzter Fumarsäure, verwendet werden.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt kann als Lösungsmittel in den Schritten (a) und (b) Ethanol verwendet werden.

25 Als Lösungsmittel in Schritt (c) kann erfindungsgemäß Ethanol, Propanol, Isopropanol oder eine Mischung aus diesen Lösungsmitteln verwendet werden.

Das beschriebene Herstellverfahren ist auch industriell zur Herstellung großer Substanzmengen anwendbar.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist aufgrund der pharmazeutischen Wirksamkeit der neuen Salze deren Verwendung als Arzneimittel.

INDIKATIONEN

5

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne-, Cluster-Kopfschmerz sowie Spannungskopfschmerzen. Weiterhin beeinflussen die erfindungs-

10

gemäßen Verbindungen auch die folgenden Erkrankungen positiv:
Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostridiumtoxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnen-

15

Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, neurogene Arthritis), generalisierter Weichteilrheumatismus (Fibromyalgie), neurogene Entzündungen der oralen Mucosa, entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, COPD, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis, chronische Schmerzerkrankungen, wie z.B. diabetische Neuro-

20

pathien, durch Chemotherapien induzierte Neuropathien, HIV-induzierte Neuropathien, postherpetische Neuropathien durch Gewebetrauma induzierte Neuropathien, trigeminale Neuralgien, temporomandibuläre Dysfunktionen, CRPS (complex regional pain syndrome), Rückenschmerzen, und viszerale Erkrankungen, wie z.B. irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel syndrome. Darüber hinaus zeigen die erfindungs-

25

gemäßen Verbindungen eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen. Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostata-

30

karzinompatienten und Kastraten wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflusst, wobei sich dieser Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet.

Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Migräne- und Cluster-Kopfschmerz, zur Behandlung

des irritable bowel syndroms (IBS) und zur präventiven und akut-therapeutischen Behandlung von Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweck-
5 mäßigerweise bei intravenöser oder subkutaner Gabe 0.0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0.01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils ein- bis dreimal täglich.

10 Sofern die Behandlung mit CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmern in Ergänzung zu einer üblichen Hormonsubstitution erfolgt, empfiehlt sich eine Verringerung der vorstehend angegebenen Dosierungen, wobei die Dosierung dann 1/5 der vorstehend angegebenen Untergrenzen bis zu 1/1 der vorstehend angegebenen Obergrenzen betragen kann.

15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als wertvolle Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschromatographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, beispielsweise durch Tritiierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch katalytische Hydrierung mit
20 Trithium oder Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

KOMBINATIONEN

25 Als Kombinationspartner denkbare Wirkstoffklassen sind z.B. Antiemetica, Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, β -Blocker, α -Agonisten und α -Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-Antagonisten, 5-HT_{1B/1D}-Agonisten oder andere Antimigränemitteln, die zusammen mit einem
30 oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/-Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten

Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden können.

- 5 Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise die nicht-steroidalen Antiphlogistika Aceclofenac, Acemetacin, Acetylsalicylsäure, Acetaminophen (Paracetamol), Azathioprin, Diclofenac, Diflunisal, Fenbufen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Leflunomid, Lornoxicam, Mefenaminsäure, Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulfasalazin, Zomepirac oder
- 10 deren pharmazeutisch verträgliche Salze sowie Meloxicam und andere selektive COX2-Inhibitoren, wie beispielsweise Rofecoxib, Valdecoxib, Parecoxib, Etoricoxib und Celecoxib, in Betracht sowie Substanzen, die frühere oder spätere Schritte in der Prostaglandin-Synthese inhibieren oder Prostaglandinrezeptor Antagonisten wie z.B. EP2-Rezeptor Antagonisten und IP-Rezeptor Antagonisten.
- 15 Weiterhin können Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Vigabatrin, Timolol, Isomethepten, Pizotifen, Botox, Gabapentin, Pregabalin, Duloxetine, Topiramate, Riboflavin, Montelukast, Lisinopril, Micardis, Prochlorperazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen,
- 20 Meperidin, Metoprolol, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitriptylin, Imipramine, Venlafaxine, Lidocain oder Diltiazem und andere 5-HT_{1B/1D}-Agonisten wie z.B. Almotriptan, Avitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan verwendet werden.
- 25 Außerdem können CGRP-Antagonisten mit Vanilloid-Rezeptor Antagonisten, wie z.B. VR-1 Antagonisten, Glutamatrezeptor Antagonisten, wie z.B. mGlu5-Rezeptor Antagonisten, mGlu1-Rezeptor Antagonisten, iGlu5-Rezeptor Antagonisten, AMPA-Rezeptor Antagonisten, Purinrezeptor Blockern, wie z.B. P2X3 Antagonisten, NO-Synthase Inhibitoren, wie z.B. iNOS Inhibitoren, Calciumkanal-Blockern, wie z.B. PQ-typ Blockern, N-Typ Blockern,
- 30 Kaliumkanalöffnern, wie z.B. KCNQ Kanalöffnern, Natriumkanal Blockern, wie z.B. PN3 Kanal Blockern, NMDA-Rezeptor Antagonisten, Acid-sensing Ionenkanal Antagonisten, wie z.B. ASIC3 Antagonisten, Bradykinin Rezeptor Antagonisten wie z.B. B1-Rezeptor Antagonisten, Cannabinoid-Rezeptoren Agonisten, wie z.B. CB2-Agonisten, CB1-Ago-

nisten, Somatostatin-Rezeptor Agonisten, wie z.B. sst2 Rezeptor Agonisten gegeben werden.

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen
5 Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

DARREICHUNGSFORMEN

10 Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können entweder alleine oder gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen zur Behandlung von Migräne intravenös, subkutan, intramuskulär, intraartikulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, topisch, transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosol-
15 formulierungen geeignet sind. Die Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder Inhalationspulver oder -aerosole. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0.1 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0.5
20 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den voranstehend angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen.

Die orale Gabe kann in Form einer Tablette, als Pulver, als Pulver in einer Kapsel (z.B. Hartgelatine kapsel), als Lösung oder Suspension erfolgen. Im Fall einer inhalativen Gabe
25 kann die Wirkstoffkombination als Pulver, als wässrige oder wässrig-ethanolische Lösung oder mittels einer Treibgasformulierung erfolgen.

Bevorzugt sind deshalb pharmazeutische Formulierungen gekennzeichnet durch den Gehalt an einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

30 Besonders bevorzugt ist es, wenn die Verbindungen der Formel I oral verabreicht werden, besonders bevorzugt ist es, wenn die Verabreichung ein oder zweimal täglich erfolgt. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calcium-

carbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Algin-
säure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat
oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose,
Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch
5 aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten
Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise
Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt
10 werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten
kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die
Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei
die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

15 Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen
können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder
Zucker sowie ein Geschmack verbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder
Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungs-
mittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensations-
20 produkte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie *p*-Hydroxybenzoate,
enthalten.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden
Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten
25 Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.
Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehe-
nen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen
Derivaten, herstellen.

30 Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische
Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuss-
oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin),
Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide)
synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B.

Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

- 5 Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mit
 10 verwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den oben genannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

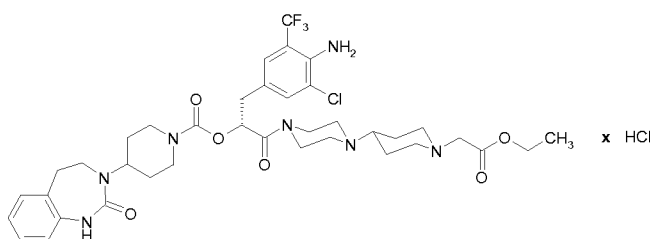
- Ebenfalls bevorzugt ist es, wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen inhalativ verabreicht werden, besonders bevorzugt ist es, wenn die Verabreichung ein oder zweimal
 15 täglich erfolgt. Hierzu müssen die erfindungsgemäßen Verbindungen in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden. Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht, die gegebenenfalls im Gemisch mit gebräuchlichen physiologisch verträglichen
 20 Hilfsstoffen vorliegen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Beispiel 1

25

4-[4-[(2R)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrochlorid (**1**)



30

(1a) Polymorph 1; Form A

250 mg 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester (0.316 mMol) werden in 2,5 ml 1-Propanol bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird auf 80°C erwärmt und mit 98 µL isopropanolischer Salzsäure (3.2 Mol/l, 0.316 mMol) versetzt. Die Temperatur wird nach jeweils 30 Minuten um 5°C gesenkt. Die gebildete Suspension wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert, mit wenig 1-Propanol gewaschen und 12 Stunden bei 35°C getrocknet.

10 Ausbeute: 60 mg (23% der Theorie)

(1b) Polymorph 2; Form B

250 mg 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester (0.316 mMol) werden in 2.5 ml Ethylacetat bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird auf 80°C erwärmt und mit 98 µL isopropanolischer Salzsäure (3.2 Mol/l, 0.316 mMol) versetzt. Die Temperatur wird nach jeweils 30 Minuten um 5°C gesenkt. Die gebildete Suspension wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert, mit wenig Ethylacetat gewaschen und 12 Stunden bei 35°C getrocknet.

20 Ausbeute: 180 mg (69% der Theorie)

(1c) Polymorph 3; Form C

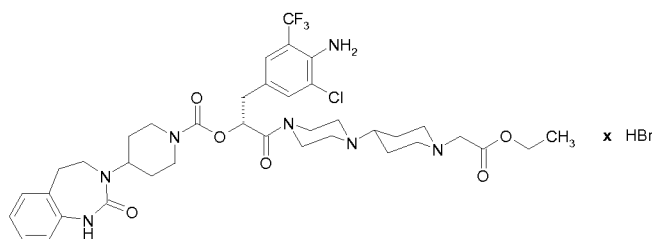
250 mg 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester (0.316 mMol) werden in 2.5 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird auf 80°C erwärmt und mit 98 µL isopropanolischer Salzsäure (3.2 Mol/l, 0.316 mMol) versetzt. Die Temperatur wird nach jeweils 30 Minuten um 5°C gesenkt. Die gebildete Suspension wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert, mit wenig Tetrahydrofuran gewaschen und 12 Stunden bei 35°C getrocknet.

30 Ausbeute: 200 mg (74% der Theorie)

Beispiel 2

4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrobromid (**2**)

5

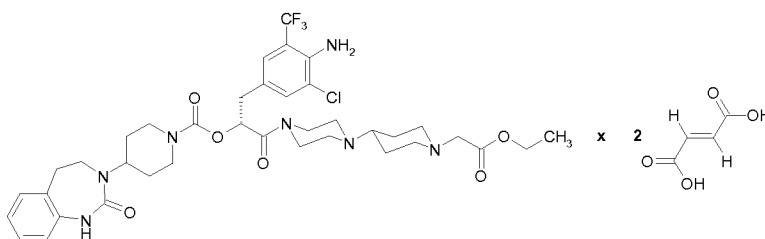


300 mg 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester (0.379 mMol) werden in 3 ml Isopropanol bei Raumtemperatur gelöst und mit 75.4 µL Bromwasserstoffsäure (30%ig in Eisessig, 0.379 mMol) versetzt, wobei sofort ein klebriger Niederschlag ausfällt. Die Suspension wird auf 100°C erwärmt, wobei der gebildete Niederschlag wieder in Lösung geht. Die Lösung wird langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert, mit wenig Isopropanol gewaschen und 12 Stunden bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 200 mg (61% der Theorie)

Beispiel 3.1

4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Difumarat (**3**)



25

250 mg 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester (0.316 mMol) werden in 1 ml Ethanol bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird auf 80°C erwärmt und mit einer Lösung von 73 mg

5 Fumarsäure (0.631 mMol) in 2 ml Ethanol versetzt. Die Temperatur wird nach jeweils 30 Minuten um 5°C gesenkt. Die gebildete Suspension wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und 12 Stunden bei 35°C getrocknet.

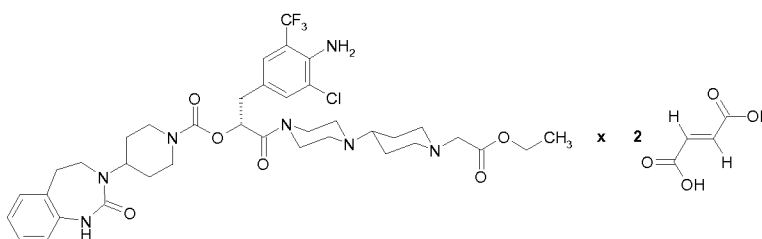
Ausbeute: 270 mg (84% der Theorie)

10

Beispiel 3.2

4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Difumarat (**3**)

15



2.31 kg (2.92 mol) (1*R*)-4-(1,2,4,5-Tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-[[4-amino-3-chlor-5-trifluor-phenyl]methyl]-2-[1-Piperidinessigsäure-4-(1-piperazinyl)-ethyl-ester]-1-piperidincarbonsäure-2-oxoethylester wurden in 10 L Ethanol gelöst und unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde eine Lösung aus 0.68 kg (5.86 mol) Fumarsäure in 13 L Ethanol zudosiert und etwa 30 Minuten unter Rückfluss weitergerührt. Innerhalb von 6 Stunden wurde auf 20°C abgekühlt, das Produkt wurde abgetrennt und getrocknet.

25 Ausbeute: 2.57 kg (85% der Theorie)

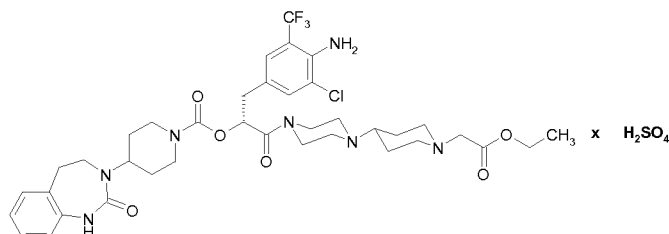
ee-Wert: 97.9%

Schmelzpunkt: 223°C

Beispiel 4

30

4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Sulfat (**4**)

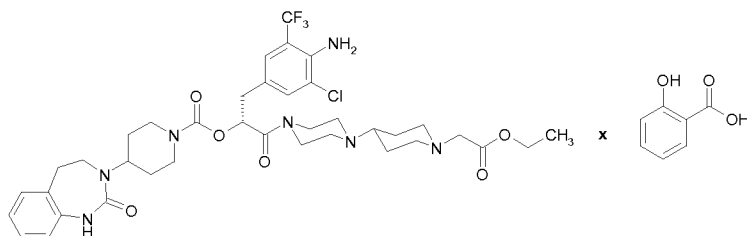


5

- 250 mg 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester (0.316 mMol) werden in 2.5 ml Ethanol bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird auf 80°C erwärmt und mit 46.8 µl wässriger Schwefelsäure (48%ig) versetzt, wobei sofort ein körniger Niederschlag ausfällt. Die Temperatur wird nach jeweils 30 Minuten um 5°C gesenkt. Die gebildete Suspension wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und 12 Stunden bei 40°C getrocknet.
- Ausbeute: 130 mg (46% der Theorie)

Beispiel 5

- 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Salicylat (**5**)



- (**5a**) Polymorph 1; Form A

250 mg 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester (0.316 mMol) werden in 1.5 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird auf 80°C erwärmt und mit einer Lösung von 43 mg Salicylsäure (0.361 mMol) in 0.5 ml Tetrahydrofuran versetzt. Die Temperatur wird nach jeweils 30 Minuten um 5°C gesenkt. Die gebildete Suspension wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert, mit wenig Tetrahydrofuran gewaschen und 12 Stunden bei 35°C getrocknet.

Ausbeute: 100 mg (34% der Theorie)

10

(5b) Polymorph 2; Form B

250 mg 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester (0.316 mMol) werden in 1,5 ml Dioxan bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird auf 80°C erwärmt und mit einer Lösung von 43 mg Salicylsäure (0.361 mMol) in 0.5 ml Dioxan versetzt. Die Temperatur wird nach jeweils 30 Minuten um 5°C gesenkt. Die gebildete Suspension wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert, mit wenig Dioxan gewaschen und 12 Stunden bei 35°C getrocknet.

20 Ausbeute: 190 mg (65% der Theorie)

(5c) Polymorph 3; Form C

250 mg 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester (0.316 mMol) werden in 1.5 ml Ethanol bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird auf 80°C erwärmt und mit einer Lösung von 43 mg Salicylsäure (0.361 mMol) in 1.5 ml Ethanol versetzt. Die Temperatur wird nach jeweils 30 Minuten um 5°C gesenkt. Anschließend wird die Lösung 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Da sich kein Niederschlag gebildet hat, wird das Solvens abdestilliert und der Rückstand in 2.5 ml Methylisobutylketon bei 80°C gelöst. Die Temperatur wird nach jeweils 30 Minuten um 5°C gesenkt. Anschließend wird die Lösung 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung im offenen Gefäß weitere 24 Stunden gerührt, wobei das Lösungsmittel verdampft. Der so gebildete Feststoff wird abfiltriert, mit Methylisobutylketon gewaschen und 12 Stunden bei 35°C getrocknet.

Ausbeute: 190 mg (65% der Theorie)

KURZE BESCHREIBUNG DER ABBILDUNGEN

- 5 Figur 1 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperaziny]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrochlorid (**1a**; Polymorph **1**).
- 10 Figur 2 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperaziny]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrochlorid (**1b**; Polymorph **2**).
- 15 Figur 3 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperaziny]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrochlorid (**1c**; Polymorph **3**).
- 20 Figur 4 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperaziny]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrobromid (**2**).
- 25 Figur 5 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperaziny]-piperidin-1-essigsäureethylester-Difumarat (**3**).
- 30 Figur 6 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperaziny]-piperidin-1-essigsäureethylester-Sulfat (**4**).

Figur 7 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperaziny]-piperidin-1-essigsäureethylester-Salicylat (**5a**; Polymorph **1**).

5

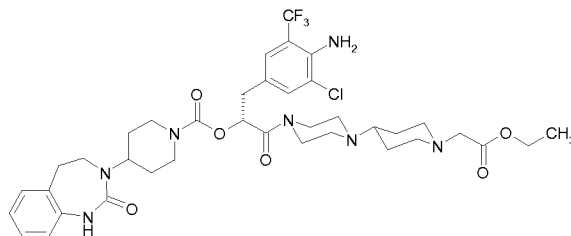
Figur 8 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperaziny]-piperidin-1-essigsäureethylester-Salicylat (**5b**; Polymorph **2**).

10

Figur 9 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperaziny]-piperidin-1-essigsäureethylester-Salicylat (**5c**; Polymorph **3**).

15

PATENTANSPRÜCHE

1. Salze **AB** der Base **A**, (**A**)

5

mit einer physiologisch verträglichen Säure **B**, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Fumarsäure und Salicylsäure.

10 2. Folgende Salze **AB**:

- (1) 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrochlorid (**1**),
- (2) 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrobromid (**2**),
- (3) 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Difumarat (**3**),
- (4) 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Sulfat (**4**), und
- (5) 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Salicylat (**5**).

30

3. Die Salze **AB** gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie in kristalliner Form vorliegen.

5 4. Kristallines 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrochlorid (**1a**; Polymorph **1**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 10.74 \text{ \AA}$, $7.76 \text{ \AA}$, $5.28 \text{ \AA}$, $4.69 \text{ \AA}$, $4.60 \text{ \AA}$, $4.44 \text{ \AA}$ und $4.10 \text{ \AA}$ aufweist.

10

5. Kristallines 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrochlorid (**1b**; Polymorph **2**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 19.60 \text{ \AA}$, $7.84 \text{ \AA}$, $6.20 \text{ \AA}$, $4.46 \text{ \AA}$, $4.33 \text{ \AA}$, $4.20 \text{ \AA}$ und $4.03 \text{ \AA}$ aufweist.

15

6. Kristallines 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrochlorid (**1c**; Polymorph **3**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 6.37 \text{ \AA}$, $5.20 \text{ \AA}$, $5.01 \text{ \AA}$, $4.98 \text{ \AA}$, $4.73 \text{ \AA}$, $4.55 \text{ \AA}$, $4.41 \text{ \AA}$ und $4.26 \text{ \AA}$ aufweist.

20

7. Kristallines 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrobromid (**2**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 11.02 \text{ \AA}$, $4.74 \text{ \AA}$, $4.64 \text{ \AA}$, $4.55 \text{ \AA}$, $4.43 \text{ \AA}$ und $4.03 \text{ \AA}$ aufweist.

25

8. Kristallines 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Difumarat (**3**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 20.53 \text{ \AA}$,

30

8.97 Å, 6.04 Å, 5.76 Å, 5.27 Å, 5.19 Å, 5.02 Å, 4.82 Å, 4.74 Å, 4.32 Å, 3.80 Å, 3.74 Å und 3.70 Å aufweist.

9. Kristallines 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Sulfat (**4**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 17.04 \text{ \AA}$, $7.91 \text{ \AA}$, $7.36 \text{ \AA}$, $4.72 \text{ \AA}$, $4.33 \text{ \AA}$, $3.95 \text{ \AA}$ und $3.91 \text{ \AA}$ aufweist.

10. Kristallines 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Salicylat (**5a**, Polymorph **1**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 21.28 \text{ \AA}$, $7.07 \text{ \AA}$, $4.71 \text{ \AA}$, $4.61 \text{ \AA}$, $4.35 \text{ \AA}$ und $4.19 \text{ \AA}$ aufweist.

11. Kristallines 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Salicylat (**5b**, Polymorph **2**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 19.92 \text{ \AA}$, $13.93 \text{ \AA}$, $5.09 \text{ \AA}$, $4.78 \text{ \AA}$, $4.70 \text{ \AA}$, $4.58 \text{ \AA}$, $4.31 \text{ \AA}$, $4.23 \text{ \AA}$, $4.12 \text{ \AA}$, $3.95 \text{ \AA}$ und $3.89 \text{ \AA}$ aufweist.

12. Kristallines 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Salicylat (**5c**, Polymorph **3**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 5.32 \text{ \AA}$, $5.27 \text{ \AA}$, $5.09 \text{ \AA}$, $4.68 \text{ \AA}$, $4.25 \text{ \AA}$ und $4.21 \text{ \AA}$ aufweist.

13. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

14. Verwendung der Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von

Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- und Cluster-Kopfschmerz sowie Spannungskopfschmerzen, zur Behandlung von nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus ("NIDDM"), kardiovaskulären Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostridiumtoxinbedingten Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermischen und strahlenbedingten Hautschäden inklusive Sonnenbrand, Lichen, Prurigo, pruriginösen Toxidermien sowie schwerem Juckreiz, entzündlichen Erkrankungen, z.B. entzündlichen Gelenkerkrankungen (Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, neurogene Arthritis), generalisiertem Weichteilrheumatismus (Fibromyalgie), neurogenen Entzündungen der oralen Mucosa, entzündlichen Lungenerkrankungen, allergischer Rhinitis, Asthma, COPD, zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis, chronischen Schmerzserkrankungen, wie z.B. diabetischer Neuropathien, durch Chemotherapien induzierter Neuropathien, HIV-induzierter Neuropathien, postherpetischer Neuropathien, durch Gewebetrauma induzierter Neuropathien, trigeminaler Neuralgien, temporomandibulären Dysfunktionen, CRPS (complex regional pain syndrome), Rückenschmerzen sowie zur Behandlung von viszerale Erkrankungen, bevorzugt irritable bowel syndrome (IBS) und inflammatory bowel syndrome, oder zur präventiven und akut-therapeutischen Behandlung der Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten und Kastraten.

15. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Migräne- und Cluster-Kopfschmerz.

25

16. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des irritable bowel syndrome (IBS).

17. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur präventiven und akut-therapeutischen Behandlung von Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen.

30

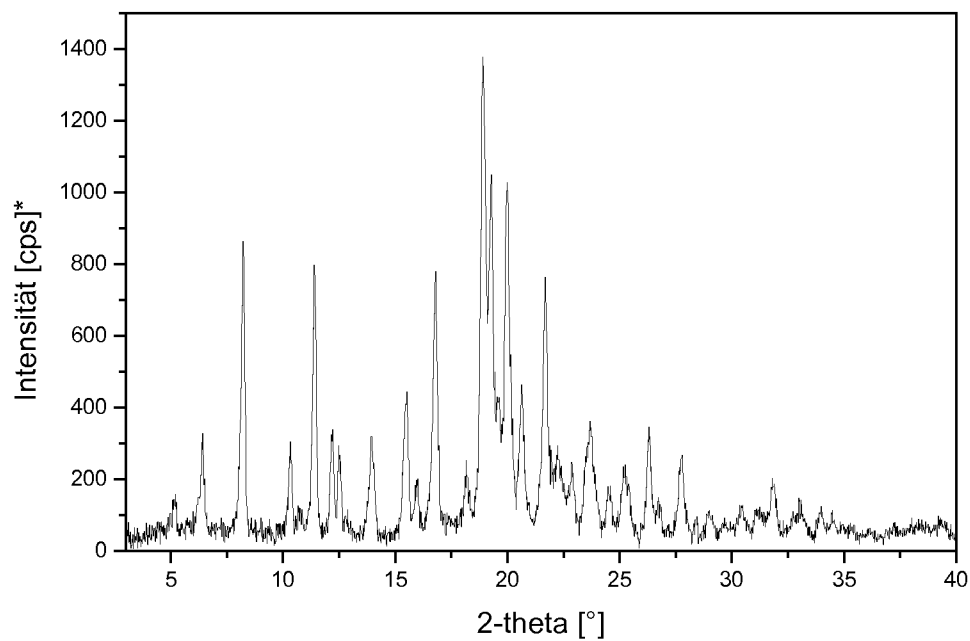
18. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach einem der

Ansprüche 1 bis 12 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

19. Verfahren zur Herstellung des kristallinen Salzes 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Difumarat (**3**), umfassend die Schritte:
- 5
- (a) Mischen der Base (1*R*)-4-(1,2,4,5-Tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-[[4-amino-3-chlor-5-trifluor-phenyl]methyl]-2-[1-piperidinssigsäure-4-(1-piperazinyl)-ethylester]-1-piperidincarbonsäure-2-oxoethylester mit einem polaren Lösungsmittel bei Raumtemperatur und anschließendes Erwärmen des Reaktionsgemisches;
- 10
- (b) Zugabe einer Mischung aus Fumarsäure in einem polaren Lösungsmittel zu dem unter (a) erhaltenen Reaktionsgemisch;
- 15
- (c) langsame Abkühlung des unter (b) erhaltenen Reaktionsgemisches, Isolieren und Trocknen des gebildeten Salzes und
- 20
- (d) gegebenenfalls Umkristallisation des unter (c) erhaltenen Salzes 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4yl)-piperazin-1-yl]-2-oxy-ethylester-Difumarat aus einem geeigneten Lösungsmittel.
- 25

Figur 1: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrochlorid (**1a**) – Polymorph **1**.

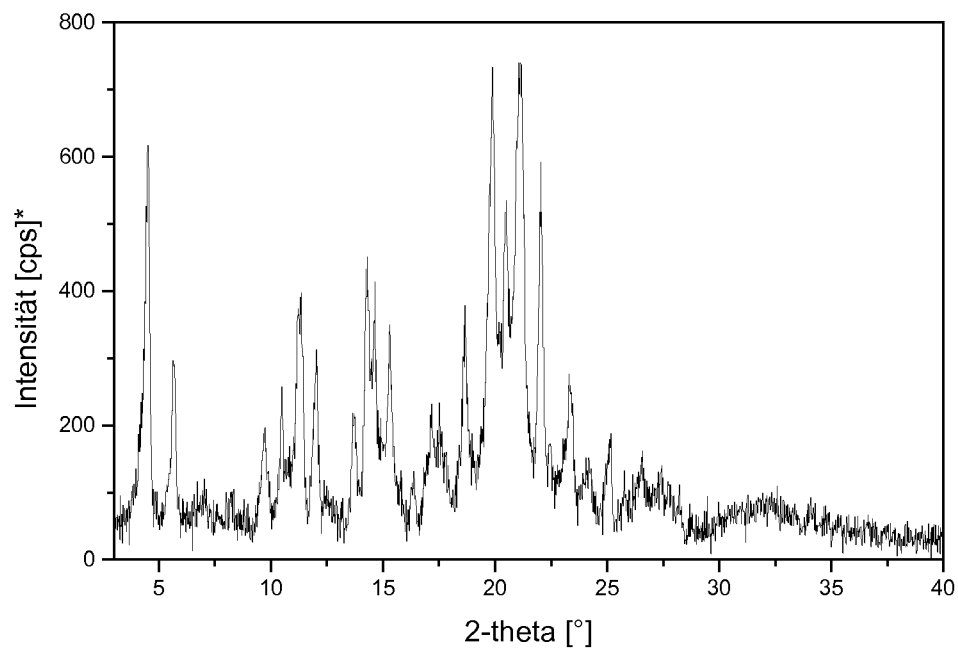
5



*) cps = counts per second

Figur 2: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrochlorid (**1b**) – Polymorph **2**.

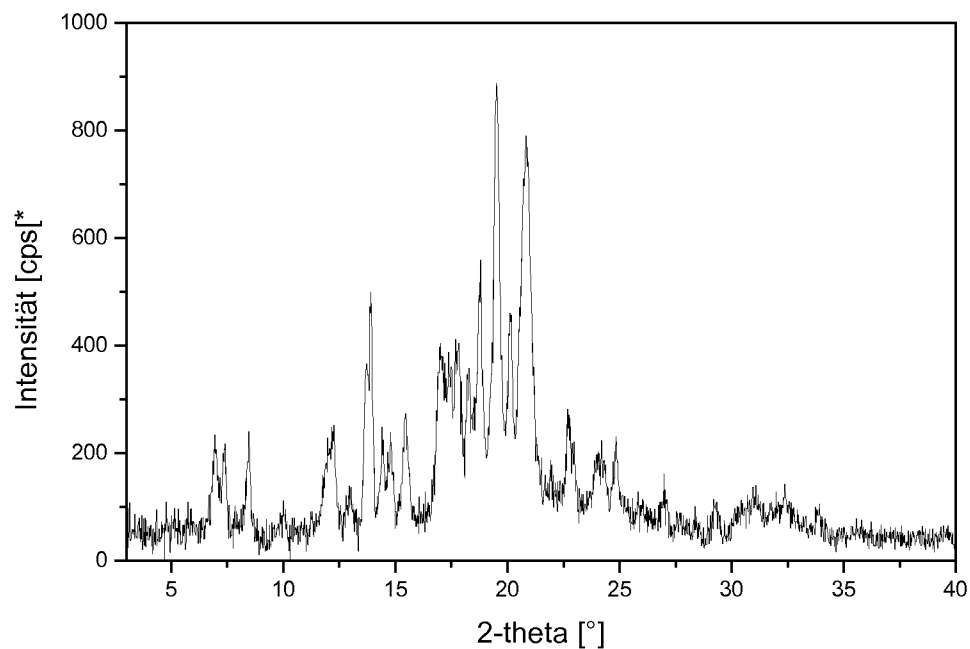
5



*) cps = counts per second

Figur 3: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrochlorid (**1c**) – Polymorph **3**.

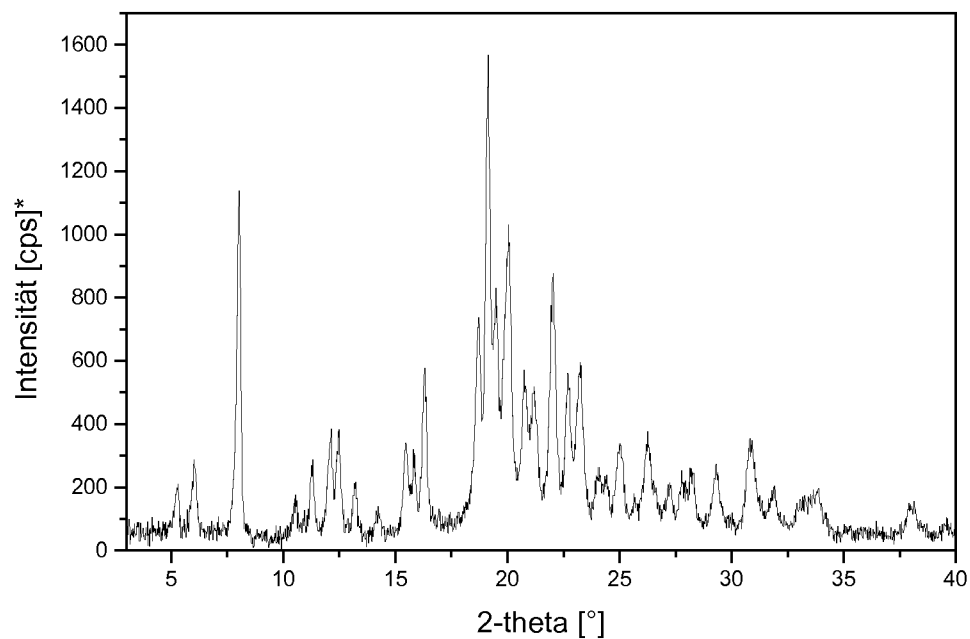
5



*) cps = counts per second

Figur 4: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Hydrobromid (**2**).

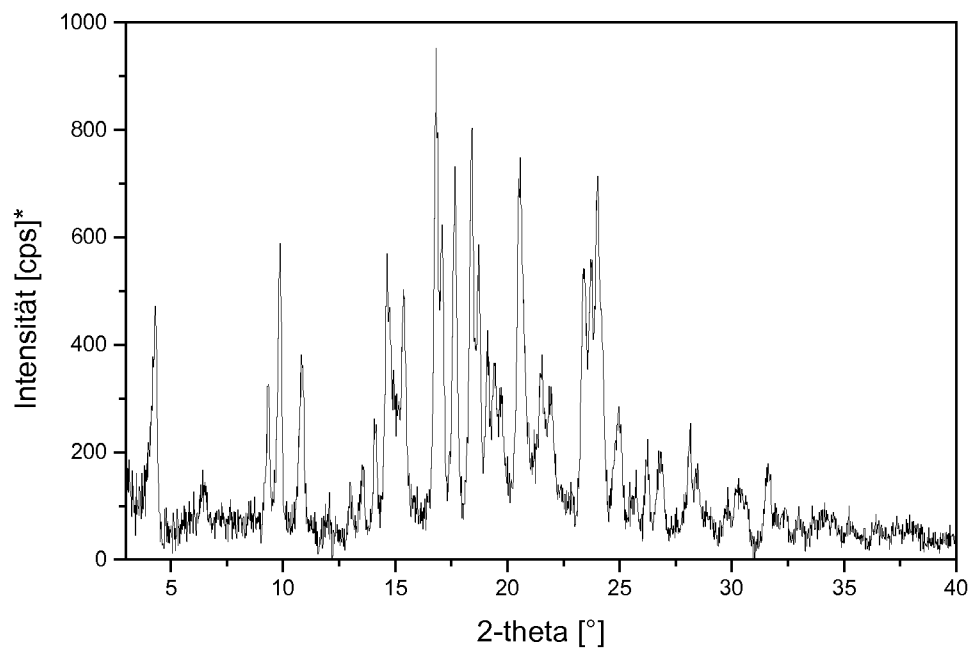
5



*) cps = counts per second

Figur 5: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Difumarat (**3**).

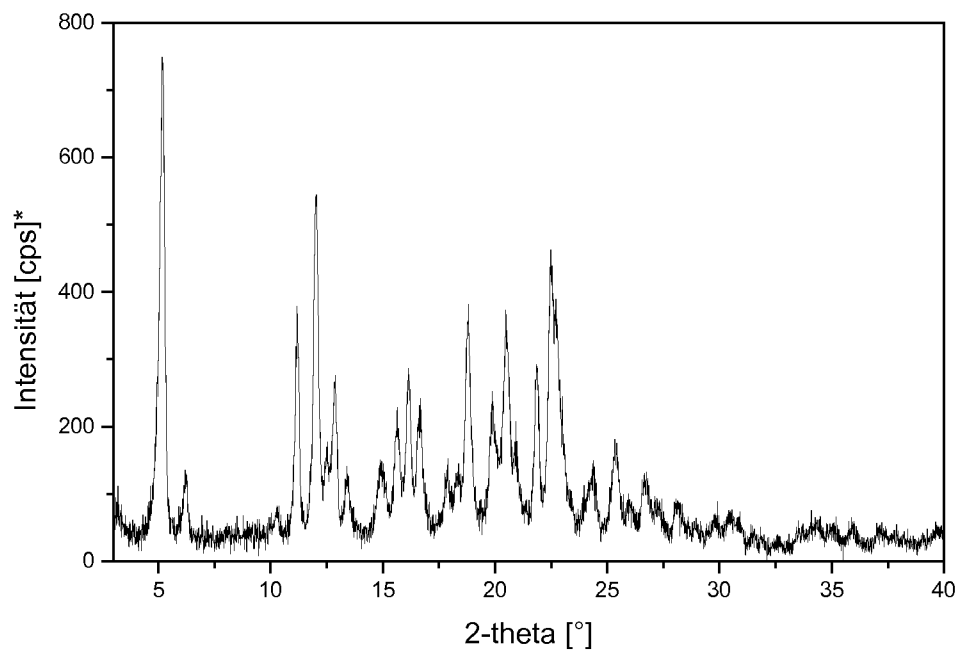
5



*) cps = counts per second

Figur 6: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Sulfat (**4**).

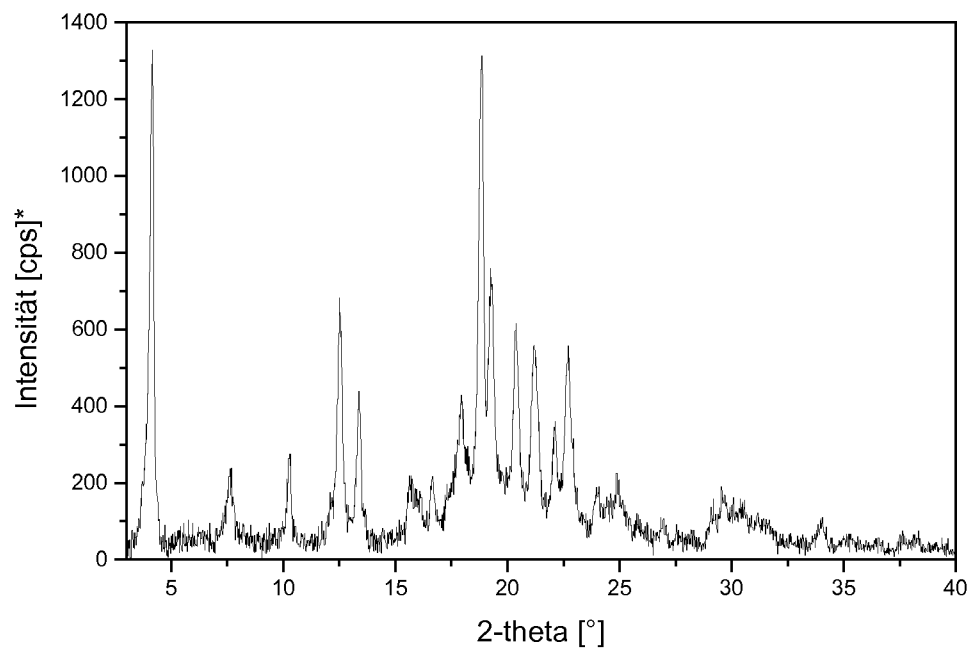
5



*) cps = counts per second

Figur 7: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Salicylat (**5a**) – Polymorph **1**.

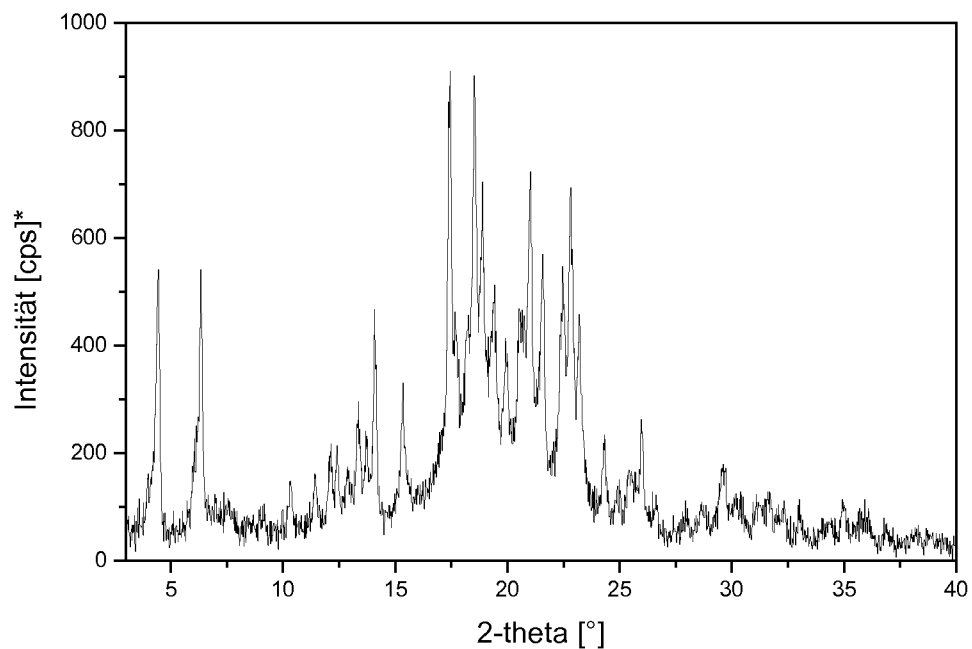
5



*) cps = counts per second

Figur 8: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Salicylat (**5b**) – Polymorph **2**.

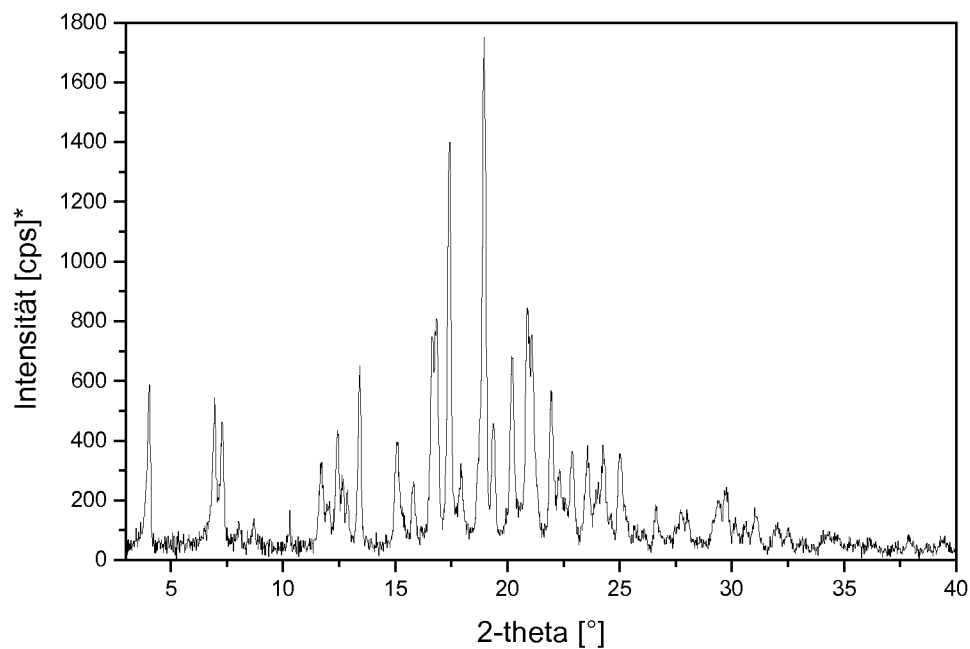
5



*) cps = counts per second

Figur 9: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-[4-[(2*R*)-3-[4-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]oxy]propyl]-1-piperazinyl]-piperidin-1-essigsäureethylester-Salicylat (**5c**) – Polymorph **3**.

5



*) cps = counts per second