

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



QF

Organización y
Digitalización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
INVENTA

08 - 108825

1. EXPEDIENTE No.

4. TÍTULO

NUEVOS COMPUESTOS CRISTALINOS

1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

1. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

4. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

2. BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-108825- -00000-0000

Fecha: 2008-10-10 17:46:16 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 225**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.Dirección: 55216 Ingelheim am Rhein,
AlemaniaDomicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Uwe RIES**
Tannenstrasse 31,
88400 Biberach,
Alemania3. **Ulrike WERTHMANN**
Thueringenstrasse 8,
88400 Biberach,
Alemania5. **Guenther HUCHLER**
Stockaecker 6,
88454 Hochdorf,
Alemania2. **Sonja SPROLL**
Hirschstrasse 11,
88416 Steinhausen a.d.
Rottum/Englisweiler,
Alemania4. **Andreas ZOPF**
Am Faelltör 8,
89584 Ehingen/Risstissen,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/053488Fecha: 11 de abril de 2007Publicación Internacional No. WO 2007/118819 A2Fecha: 25 de octubre de 2007

6

Título (54)**NUEVOS COMPUESTOS CRISTALINOS**

(Ver folio 232)

7

Clasificación Internacional (51) C07D 401/004

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

13 de abril de 2006

(31) Número de Solicitud

10 2006 017 827.0

9

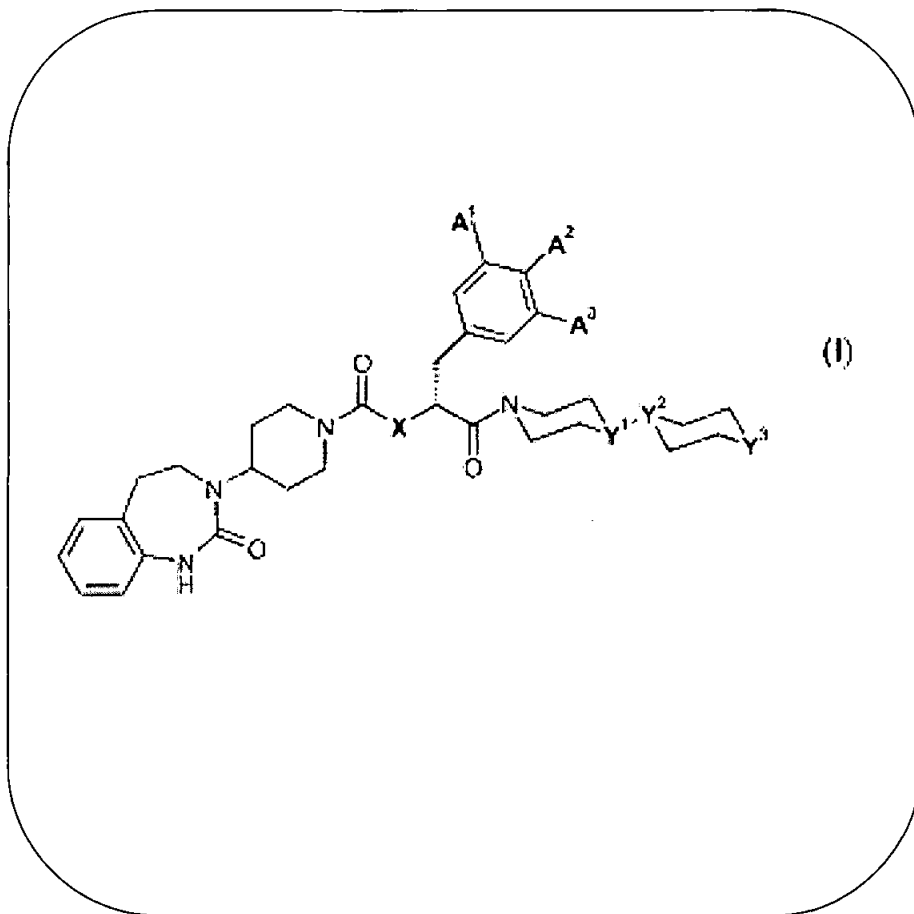
Comprobante de pago No.: 08-77.524**Fecha:** 29 de septiembre de 2008

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/118819 A2

Descripción:

Páginas 66 en el idioma original

Páginas 66 en español

Reivindicaciones: Número (s) 78

Figuras: Número (s) 25

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/ISA/237**. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional..

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional -en Mainz.

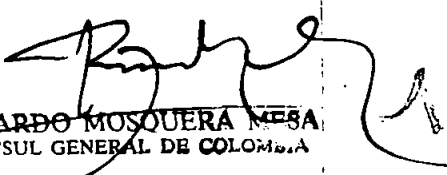
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen ----- está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER -----

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

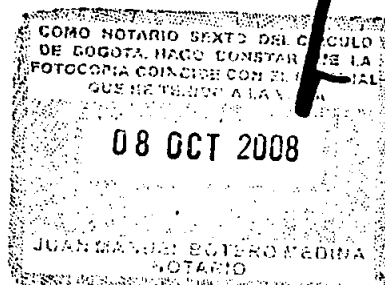
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación US \$ 6.-
Fondo Rotatorio US \$ 100.-
Tasa consular US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



BOLETA DEL NOTARIO



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Ricardo
051005

COPIA FIDELMENTE
DOCUMENTO DEL SEÑOR
LAS FUNCIONES INDICADAS

Mosquera

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

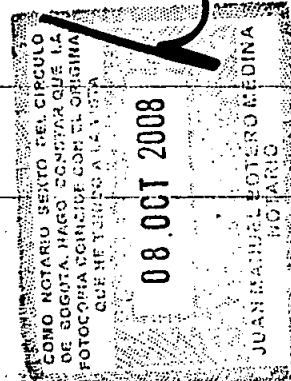
170 ENE - 4 - A - 11: 44

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C

LUZ AMORIM DE LIMA
TRADUCTORA E INTERPRETE

1-045133 *Ant*

Resolución No. 597 Ministerio



CAVELIER ABOGADOS
EDIFICIO SIX
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.
Para patentes, modelos de utilidad, diseño industrial, marcas de fábrica, nombre comerciales, enseñanzas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY 925
0569

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes o oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without power of attorney.

08 OCT 2008
Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

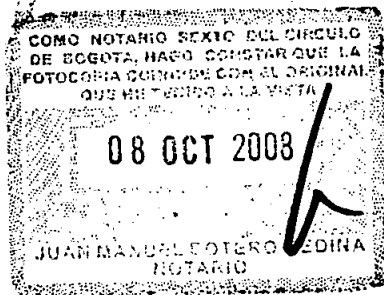
Given and signed this /Dado y firmado hoy
BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH
in/en
ppa. Dr. Dieter Laudien
Signature
ppa. Dr. Gerhard Huber
Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

UR. Nr. 2659 / 95 V

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz..
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

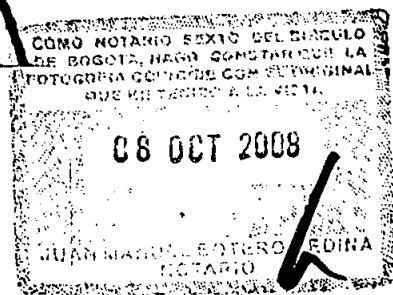
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst-~~scheines~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:

Gebühr für Legalisation

(Wert: DM 500,-)

JVKostO. v. 26.7.1957

BGBI. I S. 861

DM 500,-

Mainz, den 13. DEZ 1995

Landgericht



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

(Dr. Hans Paul Tillerberg)

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

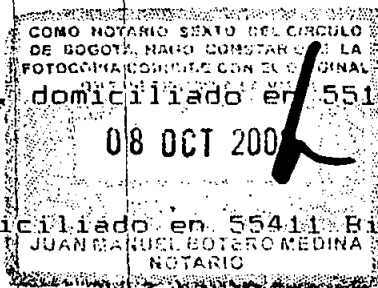
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
TRADUCTORA
Resolución No. 599 Ministros

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

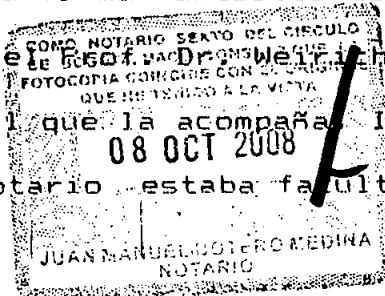
del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.



Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco

LUZ ARRIAGA DE HANSEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 599 Ministrio

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

CONCORDA CON LA REGISTRACION EN ESTE NOTARIO
08 ENE 1996

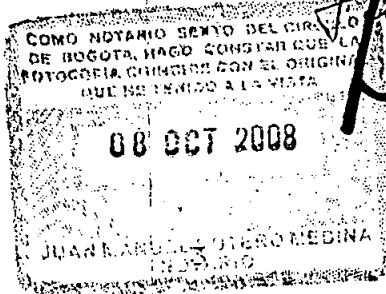
Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1 de 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.



LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

599 Minutaria

NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA C.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TERCERO

09 ENE 10 A 11:33

JEFE DE LEGITIMACIONES
SANTAFE DE BOGOTA C.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME FUE ENVIADO A LA VENTA

08 OCT 2008

JUAN MANUEL LOTERO MORA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUATRO
GOBIERNO DE COLOMBIA
LAS FUNCIONES DE INSCRIPCION

TELEFAX: (57) (1) 3019850
TELEX: 45479 CAVE CO
12317407375 CAVE UC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª, No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

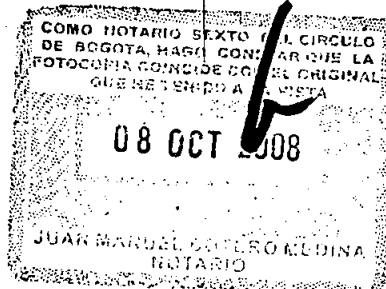
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá,,D. C.

11 ENE 1996

Ante M. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(aron) la(s)

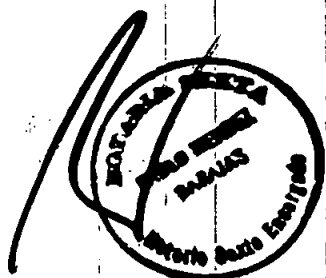
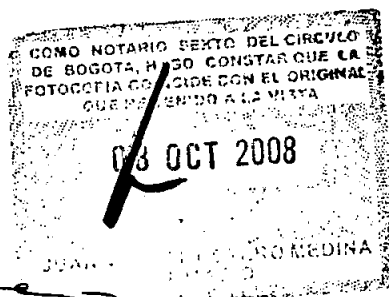
y la(s) Libreta(s) Militares)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta Diligencia.

San Caló

Emilio Funes



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. Oktober 2007 (25.10.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/118819 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/551 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 25/06 (2006.01)

(74) Anwälte: HAMMANN, Heinz usw.; c/o Boehringer In-
gelheim GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am
Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/053488

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. April 2007 (11.04.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 017 827.0 13. April 2006 (13.04.2006) DE

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

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Str. 173,
55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RIES, Uwe [DE/DE];
Tannenstr. 31, 88400 Biberach (DE). SPROLL, Sonja
[DE/DE]; Hirschstr. 11, 88416 Steinhausen a.d. Rot-
turn/Englisweiler (DE). WERTHMANN, Ulrike
[DE/DE]; Thuringenstr. 8, 88400 Biberach (DE).
ZOPF, Andreas [DE/DE]; Am Faelltor 8, 89584 Ehing-
en/Risstissen (DE). HUCHLER, Günther [DE/DE];
Stockäcker 6, 88454 Hochdorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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,
LE, LS, LT, LU, LY, MA, MD, 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, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

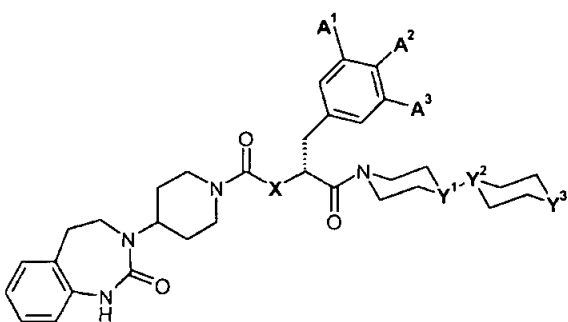
Veröffentlicht:

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

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL CRYSTALLINE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE KRISTALLINE VERBINDUNGEN



(I)

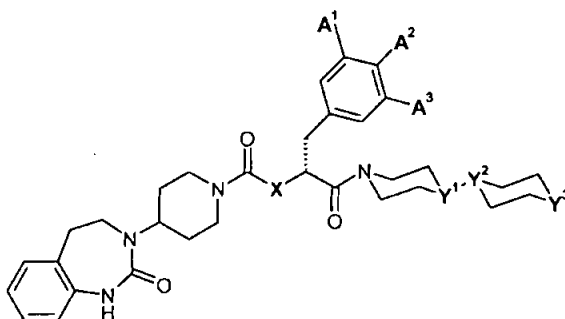
(57) Abstract: The invention relates to the novel
crystalline compounds A of general formula I,
wherein A^1 , A^2 , A^3 , X, Y^1 , Y^2 , and Y^3 are defined
as indicated in claim 1, and which are provided
in the form of the physiologically acceptable
salts thereof with acids, said acids being selected
among group B comprising hydrochloric acid,
hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid,
benzenesulfonic acid, *p*-toluenesulfonic acid, maleic
acid, succinic acid, fumaric acid, D-(-)-tartaric acid,
L-(+)-tartaric acid, naphthalene-2-sulfonic acid,
and naphthalene-1,5-disulfonic acid, as well as the
polymorphs, the respective solvates and hydrates.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die neuen kristallinen Verbindungen A der allgemeinen Formel I, in der A^1 , A^2 , A^3 , X, Y^1 , Y^2 und Y^3 wie in Anspruch 1 definiert sind, und die in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit Säuren vorliegen, wobei die Säuren ausgewählt sind aus der Gruppe B bestehend aus Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, D-(-)-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure und Naphthalin-1,5-disulfonsäure, sowie den Polymorphen, den entsprechenden Solvaten und Hydraten.

WO 2007/118819 A2

NEUE KRISTALLINE VERBINDUNGEN

Die vorliegende Erfindung betrifft die neuen kristallinen Verbindungen **A** der allgemeinen Formel **I**



(I),

in der **A**¹, **A**², **A**³, **X**, **Y**¹, **Y**² und **Y**³ wie in Anspruch 1 definiert sind, und die in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit Säuren vorliegen, wobei die Säuren ausgewählt sind aus der Gruppe **B** bestehend aus Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, D-(-)-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure und Naphthalin-1,5-disulfonsäure, 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.

STAND DER TECHNIK

In den internationalen Patentanmeldungen PCT/EP97/04862, PCT/EP03/11762, PCT/EP03/11763 und PCT/EP2005/003094 werden bereits CGRP-Antagonisten beschrieben, nicht jedoch deren kristalline Formen.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Die pharmakologisch wertvollen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen stellen die Grundvoraussetzung für eine wirksame Verwendung der Verbindung als
5 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
10 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
15 zwingend erforderlich, um zu verhindern, dass Arzneimittelzusammensetzungen Verwendung finden, in denen neben tatsächlichem Wirkstoff beispielsweise Abbau-
produkte desselben enthalten sind. In einem solchen Fall könnte ein in pharmazeutischen Formulierungen vorgefundener Gehalt an Wirkstoff niedriger sein als spezifiziert.

20 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 werden, beispielsweise durch Zusatz von geeigneten Trockenmitteln oder durch Lagerung
des Arzneimittels in einer vor Feuchtigkeit geschützten Umgebung. Zudem kann die
25 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 Maße hygroskopisch sein.

30 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 verschiedene polymorphe Modifikationen eines Wirkstoffs auftreten, sollte gewährleistet sein, dass sich die kristalline Modifikation der Substanz in der späteren Arzneimittel-

zubereitung 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.

- 5 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 Wirkstoffs in physiologisch verträglichen Lösemitteln unverzichtbar. Auch für oral zu
- 10 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 gekenn-
- 15 zeichnet ist, sondern ferner den vorstehend genannten physikochemischen Anforderungen bestmöglich gerecht wird.

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

20

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der

A¹ Br, -CH₃, -CF₃ oder -C₂H₅,

25

A² -NH₂, -OH oder -C₂H₅,

A³ Br, Cl, -CH₃ oder H,

30

X -CH₂-, -NH- oder -O-,

Y¹ N oder CH,

Y² N oder CH und

Y³ -CH₂-, -N(CH₃)- oder -O- bedeuten,

und die in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit Säuren vorliegen, wobei die
 5 Säuren ausgewählt sind aus der Gruppe **B** bestehend aus Chlorwasserstoffsäure, Brom-
 wasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfon-
 säure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, D-(-)-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure,
 Naphthalin-2-sulfonsäure und Naphthalin-1,5-disulfonsäure, sowie den Polymorphen, den
 entsprechenden Solvaten und Hydraten.

10

Ein zweiter Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die neuen kristallinen CGRP-
 Antagonisten **A** der allgemeinen Formel I, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend
 aus

Nummer	Strukturformel
(1)	
(2)	
(3)	

Nummer	Strukturformel
(4)	
(5)	
(6)	

und die in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit Säuren **B** vorliegen, die ausgewählt sind aus Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, D-(-)-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure und Naphthalin-1,5-disulfonsäure, sowie den Polymorphen, den entsprechenden Solvaten und Hydraten.

Weitere Gegenstände der vorliegenden Erfindung betreffen die folgenden Verbindungen:

- (1a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin-*p*-Toluol-sulfonat,

- 6 -

- (1b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-*D*-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin-Benzol-sulfonat,
- 5 (1c) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-*D*-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin-Maleinat,
- (2a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-10 1-yl]-2-oxo-ethylester-Dimaleinat,
- (2b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-15 1-yl]-2-oxo-ethylester-Hydrobromid,
- (2c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Dihydrobromid,
- 20 (2d) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Hydrochlorid,
- (2e) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-25 1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Difumarat,
- (2f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-30 1-yl]-2-oxo-ethylester-Disuccinat,
- (2g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Sulfat,

- 5 (3a) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-
(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-
2-oxoethylester-Hydrobromid,
- (3b) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-
(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-
2-oxoethylester-Hydrochlorid,
- 10 (3c) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-
(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-
2-oxoethylester-Phosphat,
- 15 (3d) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-
(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-
2-oxoethylester-(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutandioat,
- (3e) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-
(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-
20 2-oxoethylester-(2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxybutandioat,
- (4a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-
(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-
ethylester-Fumarat,
- 25 (4b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-
(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-
ethylester-Sulfat,
- 30 (5a) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-
piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-
butan-1,4-dion-Hydrochlorid-Pentahydrat,

- 8 -

- (5b) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion-(2S,3S)-2,3-dihydroxybutandioat,
- 5 (5c) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion-Hydrobromid-Pentahydrat,
- 10 (6a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Dimaleinat,
- 15 (6b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-p-Toluolsulfonat,
- 20 (6c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Benzolsulfonat,
- (6d) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Naphthalin-1,5-disulfonat und
- 25 (6e) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Naphthalin-2-sulfonat,

deren Polymorphe, deren Solvate und deren Hydrate.

30

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

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

5 Mettler Toledo ermittelt.

Tabelle 1: Schmelzpunkte der erfindungsgemäßen kristallinen Salze

Nummer	Schmelzpunkt T _{Smp.} [°C]
(1a)	180 ± 5 (onset)
(1b)	183 ± 5 (onset)
(1c)	191 ± 5 (onset)
(2a)	200 ± 5 (onset)
(2b)	238 ± 5 (onset)
(2c)	277 ± 5 (onset)
(2d)	—
(2e)	218 ± 5 (onset)
(2f)	133 ± 5 (onset)
(2g)	165 ± 5 (peak)
(3a)	
Polymorph 1	186 ± 5 (peak)
Polymorph 2	170 ± 5 (peak)
(3b)	
Polymorph 1	176 ± 5 (peak)
Polymorph 2	174 ± 5 (peak)
(3c)	209 ± 5 (peak)

Nummer	Schmelzpunkt T _{Smp.} [°C]
(3d)	195 ± 5 (onset)
(3e)	175 ± 5 (onset)
(4a)	222 ± 5 (onset)
(4b)	143 ± 5 (peak)
(5a)	136 ± 5 (peak)
(5b)	144 ± 5 (peak)
(5c)	--
(6a)	165 ± 5 (onset)
(6b)	142 ± 5 (peak)
(6c)	199 ± 5 (peak)
(6d)	204 ± 5 (peak)
(6e)	172 ± 5 (peak)

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft daher die erfindungsgemäßen kristallinen Salze, jeweils gekennzeichnet durch ihren charakteristischen Schmelzpunkt.

5

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung **(1a)**, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von T_{Smp.} = 180 ± 5°C.

10

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung **(1b)**, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von T_{Smp.} = 183 ± 5°C.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung **(1c)**, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von T_{Smp.} = 191 ± 5°C.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (2a), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 200 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (2b),
5 gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 238 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (2c), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 277 \pm 5^\circ\text{C}$.

10 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (2e), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 218 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (2f), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 133 \pm 5^\circ\text{C}$.

15 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (2g), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 165 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (3a), Polymorph 1),
20 gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 186 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (3a), Polymorph 2), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 170 \pm 5^\circ\text{C}$.

25 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (3b), Polymorph 1), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 176 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (3b), Polymorph 2), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 174 \pm 5^\circ\text{C}$.

30 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (3c), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 209 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (3d), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 195 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (3d),
5 gekennzeichnet durch einen Wassergehalt zwischen 1.8 und 2.2%.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (3e), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 175 \pm 5^\circ\text{C}$.

10 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (4a), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 222 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (4b), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 143 \pm 5^\circ\text{C}$.

15 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (5a), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 136 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (5b),
20 gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 144 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (6a), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 165 \pm 5^\circ\text{C}$.

25 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (6b), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 142 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (6c), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 199 \pm 5^\circ\text{C}$.

30 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (6d), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 204 \pm 5^\circ\text{C}$.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand betrifft die kristalline Verbindung (6e),
gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 172 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Die erfindungsgemäßen kristallinen Formen der einzelnen Salze wurden mittels Röntgen-
5 pulverbeugung näher untersucht. Die erhaltenen Diagramme sind in den Figuren 1 bis 25
dargestellt.

Die nachstehenden Tabellen 2 bis 26 fassen die bei den durchgeführten Analysen
erhaltenen Daten zusammen.

10 Tabelle 2: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (1a)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
19.49	4.53	100
12.16	7.26	19
11.06	7.99	4
9.71	9.1	9
8.17	10.82	7
7.36	12.02	4
7.09	12.48	7
6.91	12.79	7
6.46	13.69	16
6.08	14.56	29
5.4	16.39	11
5.17	17.13	11
4.84	18.31	7
4.56	19.44	7
4.5	19.73	5
4.39	20.22	7
4.3	20.64	7
4.13	21.5	5
4.04	21.96	6
3.92	22.64	7
3.82	23.26	12
3.77	23.57	7
3.66	24.28	6
3.5	25.4	8
3.44	25.85	5
3.34	26.69	4
3.23	27.58	3
3.17	28.12	4
3.06	29.14	6
3.05	29.3	5

25

d (hkl)	2 Θ	Intensität
[Å]	[°]	I/I ₀ [%]
2.92	30.55	4

Tabelle 3: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (1b)

d (hkl)	2 Θ	Intensität
[Å]	[°]	I/I ₀ [%]
17.6	5.02	100
12.29	7.18	30
10.22	8.65	8
8.77	10.08	16
7.82	11.31	8
7.24	12.22	29
7.08	12.48	16
6.64	13.33	15
6.14	14.43	11
5.84	15.16	35
5.73	15.45	9
5.34	16.58	35
5.25	16.87	15
5.06	17.5	17
4.88	18.16	8
4.7	18.85	21
4.53	19.59	16
4.38	20.26	18
4.16	21.36	22
4.08	21.76	10
4.02	22.12	9
3.96	22.42	14
3.91	22.71	15
3.84	23.17	18
3.78	23.49	18
3.68	24.18	11
3.62	24.55	22
3.43	25.92	11
3.4	26.18	11
3.32	26.83	11

Tabelle 4: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (1c)

d (hkl)	2 Θ	Intensität
[Å]	[°]	I/I ₀ [%]
16.14	5.47	100
11.7	7.55	32

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
9.88	8.94	9
9.58	9.22	11
8.52	10.38	20
8.12	10.89	29
7.82	11.3	14
7.61	11.62	21
7.04	12.56	14
6.3	14.06	35
6.15	14.39	11
5.82	15.2	23
5.71	15.49	19
5.61	15.79	6
5.4	16.39	11
5.31	16.7	11
5.24	16.91	15
5.04	17.58	52
4.94	17.93	14
4.75	18.65	19
4.61	19.25	35
4.55	19.51	25
4.43	20.04	34
4.27	20.78	44
4.07	21.79	30
4.03	22.06	58
3.8	23.36	32
3.66	24.3	28
3.47	25.64	20

Tabelle 5: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (2a)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
9.97	8.86	43
7.92	11.16	71
7.62	11.61	37
6.99	12.66	10
5.65	15.67	40
5.57	15.9	48
5.45	16.25	100
5.33	16.6	70
5.29	16.75	86
5.17	17.15	64
4.99	17.77	78
4.83	18.35	59

27

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
4.66	19.05	77
4.59	19.31	45
4.45	19.92	82
4.27	20.78	53
4.1	21.63	35
4.02	22.07	32
3.96	22.44	32
3.82	23.25	22
3.65	24.39	30
3.6	24.7	29
3.48	25.61	45
3.41	26.09	38
3.32	26.85	25

Tabelle 6: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (2b)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
16.83	5.25	22
14.75	5.99	49
11.14	7.93	27
8.48	10.42	19
6.74	13.13	25
6.42	13.79	25
5.9	15.02	50
5.67	15.61	64
5.57	15.9	52
5.28	16.76	55
5.14	17.25	14
4.84	18.3	59
4.71	18.82	76
4.49	19.74	73
4.39	20.21	100
4.21	21.09	40
4.08	21.75	50
3.97	22.36	58
3.9	22.78	30
3.77	23.56	82
3.71	23.95	73
3.6	24.73	30
3.45	25.82	96
3.09	28.87	13
2.99	29.84	27
2.9	30.77	20

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
2.83	31.55	12
2.75	32.55	14

Tabelle 7: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (2c)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
21.69	4.07	50
14.51	6.08	10
12.67	6.97	14
7.69	11.5	22
6.78	13.04	8
6.28	14.1	9
5.81	15.23	89
5.57	15.91	23
5.37	16.5	24
5.25	16.89	37
4.98	17.81	37
4.74	18.7	73
4.63	19.16	99
4.51	19.65	39
4.42	20.08	32
4.3	20.66	25
4.15	21.42	100
4.05	21.92	23
3.9	22.81	34
3.84	23.12	21
3.78	23.51	72
3.57	24.9	20
3.51	25.33	12
3.43	25.98	18
3.36	26.49	16
3.25	27.44	30
3.19	27.98	38
3.03	29.49	21
2.95	30.23	19
2.9	30.84	12
2.86	31.3	37

Tabelle 8: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (2d)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
14.06	6.28	11

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
7.59	11.65	31
6.7	13.21	16
6.16	14.37	13
5.78	15.31	100
5.59	15.83	26
5.36	16.53	22
5.21	17.01	24
4.95	17.91	31
4.69	18.89	44
4.59	19.31	52
4.12	21.55	55
3.86	23.01	21
3.73	23.82	39
3.4	26.18	10
3.17	28.15	14
3	29.74	11

Tabelle 9: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (2e)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
8.16	10.83	100
6.29	14.07	57
6.08	14.55	30
5.21	17.01	81
4.91	18.06	50
4.63	19.13	52
4.37	20.32	71
4.07	21.8	46
3.72	23.89	51
3.4	26.18	26

Tabelle 10: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (2f)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
20.65	4.28	9
8.76	10.09	10
8.18	10.81	58
7.44	11.89	11
6.46	13.7	55
6.21	14.26	18
5.9	15	12
5.53	16	20

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
5.39	16.44	15
5.26	16.83	100
5.18	17.11	66
5.01	17.7	40
4.61	19.23	63
4.46	19.89	12
4.32	20.53	55
4.09	21.7	34
3.9	22.8	17
3.75	23.71	33
3.66	24.31	15
3.57	24.9	14
3.41	26.12	14
2.77	32.3	17

Tabelle 11: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (2g)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
14.81	5.96	13
11.81	7.48	10
10.27	8.6	24
9.67	9.14	29
7.25	12.21	14
5.98	14.81	39
5.78	15.33	49
5.37	16.5	61
5.1	17.36	27
4.72	18.77	33
4.24	20.94	100
4.02	22.07	51
3.34	26.69	17
3.01	29.61	13

Tabelle 12a: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (3a) – Polymorph 1

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
12.33	7.16	29
9.73	9.08	11
8.37	10.56	18
7.68	11.52	97

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
6.73	13.14	32
6.18	14.32	56
5.81	15.23	73
5.27	16.82	41
4.82	18.41	28
4.66	19.05	100
4.18	21.25	46
4.06	21.89	55
3.81	23.33	40
3.71	23.97	35
3.61	24.62	42
3.46	25.70	41
3.27	27.21	18
3.09	28.86	34
2.87	31.18	9

Tabelle 12b: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (3a) – Polymorph 2

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
25.99	3.40	54
12.84	6.88	49
9.69	9.12	15
8.59	10.28	25
7.73	11.44	100
7.10	12.46	65
6.41	13.81	41
6.05	14.64	60
5.89	15.04	87
5.62	15.77	20
5.37	16.49	18
5.14	17.25	15
4.84	18.30	46
4.61	19.25	27
4.42	20.09	45
4.28	20.76	67
3.92	22.69	60
3.67	24.25	24
3.56	24.97	30
3.29	27.05	20
3.23	27.57	23
3.13	28.49	17
2.84	31.46	19

Tabelle 13a: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (3b) – Polymorph 1

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
12.47	7.08	10
8.31	10.64	39
7.68	11.51	66
6.78	13.05	14
6.15	14.38	62
5.79	15.29	100
5.25	16.88	22
4.91	18.03	14
4.81	18.43	16
4.64	19.13	60
4.48	19.79	32
4.15	21.42	57
4.03	22.02	55
3.83	23.19	14
3.69	24.11	30
3.63	24.52	32
3.49	25.54	15
3.42	26.00	26
3.30	27.04	12
3.21	27.68	18
3.16	28.22	11
3.10	28.81	16
2.95	30.29	8
2.88	31.06	11

5 Tabelle 13b: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (3b) – Polymorph 2

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
12.92	6.83	16
9.56	9.25	16
8.48	10.43	43
7.74	11.42	100
7.13	12.40	51
6.48	13.66	33
6.00	14.74	80
5.88	15.06	71
5.45	16.25	19
5.20	17.05	5

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
4.93	17.97	15
4.78	18.57	21
4.65	19.08	7
4.41	20.10	43
4.22	21.03	66
3.92	22.67	31
3.79	23.45	17
3.56	24.98	16
3.34	26.65	10
3.24	27.52	23
3.15	28.29	5
3.08	28.93	8
2.97	30.05	3
2.86	31.22	7

Tabelle 14: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (3c)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
17.96	4.92	7
11.81	7.48	9
9.96	8.87	21
8.90	9.93	35
8.35	10.58	8
7.51	11.78	13
7.09	12.47	16
6.92	12.77	13
6.38	13.87	7
5.95	14.88	16
5.53	16.03	31
5.27	16.80	18
5.15	17.20	40
4.96	17.87	25
4.83	18.34	43
4.63	19.14	100
4.44	19.99	19
4.27	20.81	13
4.20	21.16	14
4.02	22.09	14
3.86	23.05	11
3.76	23.67	11
3.70	24.06	14
3.45	25.79	11
3.28	27.18	11

Tabelle 15: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (3d)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
17.77	4.97	16
11.87	7.44	9
10.66	8.29	9
10.02	8.81	37
9.53	9.27	8
8.90	9.93	44
7.59	11.65	16
7.11	12.43	22
6.41	13.80	9
5.93	14.94	13
5.54	16.00	68
5.36	16.51	24
5.20	17.04	52
4.88	18.17	59
4.67	19.00	100
4.23	20.97	12
4.09	21.69	8
3.80	23.39	14
3.71	23.98	18
3.48	25.61	7
3.39	26.25	10
3.31	26.94	19
3.20	27.89	6
2.94	30.41	6

Tabelle 16: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (3e)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
17.99	4.91	2
12.00	7.36	10
9.97	8.86	27
8.97	9.86	30
8.41	10.51	8
7.54	11.72	12
7.18	12.31	20
6.99	12.65	12
6.73	13.14	3
6.41	13.81	10
6.01	14.73	12
5.57	15.90	36
5.33	16.62	12

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/Io [%]
5.17	17.12	51
4.87	18.21	45
4.65	19.07	100
4.55	19.51	28
4.46	19.89	19
4.36	20.36	11
4.24	20.94	15
4.16	21.35	8
4.04	21.96	16
3.90	22.76	13
3.79	23.44	11
3.71	23.96	11
3.50	25.41	8
3.44	25.88	7
3.38	26.33	6
3.29	27.08	11

Tabelle 17: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (4a)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/Io [%]
15.80	5.59	5
10.53	8.39	7
9.01	9.81	43
6.95	12.72	5
6.30	14.05	47
5.97	14.83	7
5.48	16.15	30
5.26	16.85	67
5.07	17.49	100
4.72	18.78	41
4.52	19.61	61
4.38	20.27	21
4.07	21.81	17
4.04	22.01	19
3.81	23.35	20
3.70	24.04	37
3.52	25.30	22
3.47	25.66	19
3.42	26.02	7
3.37	26.45	5
3.27	27.26	3
3.15	28.27	9
3.08	28.94	2

d (hkl)	2 Θ	Intensität
[Å]	[°]	I/I₀ [%]
3.03	29.43	2
2.98	30.01	6
2.91	30.6698	7
2.83	31.53	7
2.64	33.89	7

Tabelle 18: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (4b)

d (hkl)	2 Θ	Intensität
[Å]	[°]	I/I₀ [%]
12.79	6.91	85
10.80	8.18	62
9.13	9.68	37
8.40	10.5	37
7.44	11.89	36
7.02	12.61	19
6.06	14.61	36
5.67	15.61	12
5.23	16.93	57
4.65	19.08	100
4.18	21.22	48
3.72	23.89	20
3.42	26.012	24

Tabelle 19: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (5a)

d (hkl)	2 Θ	Intensität
[Å]	[°]	I/I₀ [%]
14.66	6.03	12
9.33	9.48	39
8.13	10.88	34
7.48	11.83	23
7.29	12.13	66
7.2	12.29	100
6.02	14.7	23
5.84	15.15	95
5.11	17.33	14
4.98	17.79	18
4.88	18.15	27
4.64	19.13	48
4.51	19.68	31
4.42	20.07	58
4.37	20.31	49
4.21	21.08	8

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I₀ [%]
4.11	21.61	57
4.06	21.88	37
3.97	22.39	27
3.79	23.46	14
3.74	23.75	41
3.69	24.08	26
3.61	24.67	15
3.5	25.44	47
3.45	25.8	29
3.38	26.38	17
3.32	26.82	20
3.19	27.96	15
3.11	28.68	12
2.97	30.07	19
2.95	30.31	17
2.9	30.85	14
2.87	31.17	24

Tabelle 20: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (5b)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I₀ [%]
15.37	5.74	30
10.21	8.66	100
8.98	9.84	16
8.05	10.98	26
7.77	11.38	24
7.06	12.52	20
6.87	12.88	12
6.49	13.63	19
6.3	14.05	12
5.99	14.77	2
5.67	15.61	48
5.43	16.31	17
5.25	16.87	14
5.07	17.47	12
4.7	18.88	40
4.51	19.66	85
4.43	20.03	29
4.22	21.04	15
4.14	21.44	39
4.01	22.14	7
3.86	23	9
3.77	23.6	24

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
3.55	25.1	7
3.45	25.82	13
3.32	26.84	7
3.27	27.23	7
3.05	29.22	14
2.97	30.05	7

Tabelle 21: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (5c)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
14.65	6.03	19
11.71	7.55	22
9.42	9.38	7
8.17	10.82	35
7.5	11.78	31
7.22	12.24	100
6.8	13.00	8
6.05	14.62	24
5.83	15.19	67
5.13	17.26	17
5.01	17.69	21
4.9	18.07	38
4.65	19.08	85
4.52	19.64	84
4.45	19.95	41
4.39	20.20	42
4.23	21.00	22
4.12	21.56	65
4.06	21.87	34
3.99	22.27	31
3.81	23.36	25
3.75	23.69	77
3.61	24.62	13
3.51	25.32	32
3.46	25.69	46
3.39	26.23	20
3.33	26.74	36
3.19	27.99	21
3.11	28.73	17
2.98	30.01	30
2.88	31.06	24
2.79	32.02	13
2.73	32.82	14

Tabelle 22: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (6a)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
21.21	4.16	100
19.91	4.43	16
15.64	5.64	16
9.99	8.85	33
9.58	9.22	5
9.02	9.8	13
8.59	10.29	9
7.85	11.26	7
7.41	11.94	10
7.23	12.23	13
7.12	12.42	12
6.79	13.03	5
6.41	13.8	7
6.13	14.45	7
5.94	14.9	10
5.7	15.54	4
5.52	16.04	20
5.33	16.62	21
5.22	16.98	9
5.12	17.31	5
5	17.73	11
4.9	18.08	9
4.81	18.42	30
4.65	19.06	8
4.56	19.46	7
4.36	20.33	7
4.28	20.76	15
4.14	21.43	10
3.99	22.27	22
3.82	23.26	12
3.71	23.96	10
3.63	24.51	5
3.6	24.73	7
3.56	25.01	5

Tabelle 23: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (6b)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
25.57	3.45	70
10.46	8.44	26
9.26	9.54	10

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
8.93	9.9	16
8.59	10.29	75
7.61	11.61	100
7.04	12.57	94
6.19	14.3	91
5.93	14.92	45
5.64	15.71	30
5.25	16.88	57
4.98	17.79	35
4.91	18.06	22
4.78	18.55	19
4.68	18.95	43
4.61	19.24	30
4.48	19.8	7
4.31	20.61	14
4.15	21.4	33
4.03	22.05	9
3.93	22.6	45
3.84	23.13	16
3.75	23.72	10
3.65	24.38	4
3.48	25.59	23
3.32	26.83	16

Tabelle 24: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (6c)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]
10.53	8.40	36
10.04	8.80	18
9.16	9.65	11
7.78	11.36	8
7.33	12.06	18
6.68	13.24	63
5.99	14.79	30
5.87	15.08	100
5.56	16.21	11
5.23	16.94	13
5.10	17.39	72
5.00	17.76	67
4.88	18.15	9
4.63	19.15	13
4.56	19.43	14
4.44	19.98	10

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/Io [%]
4.33	20.48	14
4.72	20.79	11
4.18	21.21	15
4.08	21.74	28
4.01	22.14	11
3.99	22.87	11
3.79	23.43	11
3.73	23.81	15
3.04	24.41	17

Tabelle 25: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (6d)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/Io [%]
14.35	6.15	71
12.71	6.95	4
11.2	7.89	20
10.55	8.38	22
9.59	9.22	30
8.89	9.95	11
8.47	10.43	100
8.03	11.01	7
7.15	12.37	62
6.95	12.73	96
6.76	13.09	30
6.55	13.52	24
6.25	14.15	36
6.01	14.73	50
5.72	15.48	49
5.57	15.91	25
5.29	16.73	58
5.09	17.41	33
4.99	17.77	34
4.74	18.69	35
4.61	19.24	22
4.51	19.68	28
4.41	20.12	91
4.23	20.98	28
4.16	21.36	46
4.07	21.81	71
3.95	22.5	33
3.75	23.73	12
3.57	24.94	17
3.47	25.68	60

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/Io [%]
3.36	26.51	30
3.2	27.9	15
3.11	28.67	11
3.05	29.22	6

Tabelle 26: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (6e)

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensität I/Io [%]
13.63	6.48	33
9.93	8.9	83
8.75	10.1	84
8.22	10.76	96
7.87	11.24	18
7.43	11.9	91
6.82	12.97	25
6.52	13.57	46
6.21	14.26	100
5.86	15.1	3
5.63	15.73	35
5.3	16.73	41
5.17	17.14	19
4.99	17.75	50
4.72	18.78	33
4.65	19.08	19
4.42	20.07	61
4.23	21.01	73
4.13	21.48	26
3.98	22.34	9
3.91	22.74	25
3.74	23.79	15
3.66	24.32	17
3.6	24.74	17
3.54	25.17	23

In den vorstehenden Tabellen 2 bis 26 steht der Wert "2 Θ [°]" für den Beugungswinkel in Grad und der Wert "d (hkl) [Å]" für die bestimmten Abstände in Å zwischen den Gitter-

5 ebenen.

Die Röntgenpulverdiagramme der Verbindungen (1a), (1b), (1c), (5a), (5b), (5c), (6a), (6b), (6c), (6d) und (6e) wurden im Rahmen der vorliegenden Erfindung aufgenommen

mittels eines BRUKER D8-advanced System in bragg-brentano Geometrie, ausgerüstet mit einem ortsempfindlichen Detektor (OED) und einer Cu-Anode als Röntgenquelle mit gefilterter CuK_α - Strahlung ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$, 40 kV, 40 mA).

- 5 Die Röntgenpulverdiagramme der Verbindungen **(2a)**, **(2b)**, **(2c)**, **(2d)**, **(2e)**, **(2f)**, **(2g)**, **(3a)**, **(3b)**, **(3c)**, **(3d)**, **(3e)**, **(4a)** und **(4b)** 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 ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$, 40 kV, 40 mA).

10

Entsprechend den in Tabelle 2 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]4-(1-piperidinyl)-piperidin-*p*-Toluolsulfonat (**1a**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die

15 charakteristischen Werte $d = 19.49 \text{ \AA}$, $12.16 \text{ \AA}$, $6.46 \text{ \AA}$, $6.08 \text{ \AA}$, $5.4 \text{ \AA}$, $5.17 \text{ \AA}$ und $3.82 \text{ \AA}$ aufweist.

- Entsprechend den in Tabelle 3 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]4-(1-piperidinyl)-piperidin-Benzolsulfonat (**1b**),
- 20 dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 17.6 \text{ \AA}$, $12.29 \text{ \AA}$, $7.24 \text{ \AA}$, $5.84 \text{ \AA}$ und $5.34 \text{ \AA}$ aufweist.

- Entsprechend den in Tabelle 4 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]4-(1-piperidinyl)-piperidin-Maleinat (**1c**),
- 25 dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 16.14 \text{ \AA}$, $11.7 \text{ \AA}$, $6.3 \text{ \AA}$, $5.04 \text{ \AA}$, $4.61 \text{ \AA}$, $4.43 \text{ \AA}$, $4.03 \text{ \AA}$ und $3.8 \text{ \AA}$ aufweist.

30

Entsprechend den in Tabelle 5 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 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-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Dimaleinat (**2a**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgen-

pulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 7.92 \text{ \AA}$, $5.45 \text{ \AA}$, $5.29 \text{ \AA}$, $4.99 \text{ \AA}$, $4.66 \text{ \AA}$ und $4.45 \text{ \AA}$ aufweist.

Entsprechend den in Tabelle 6 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung
5 kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-
1-yl]-2-oxo-ethylester-Hydrobromid (**2b**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgen-
pulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 4.71 \text{ \AA}$, $4.49 \text{ \AA}$, $4.39 \text{ \AA}$,
3.77 $\text{\AA}$, 3.71 $\text{\AA}$ und 3.45 $\text{\AA}$ aufweist.

10

Entsprechend den in Tabelle 7 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung
kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-
1-yl]-2-oxo-ethylester-Dihydrobromid (**2c**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgen-
15 pulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 21.69 \text{ \AA}$, $5.81 \text{ \AA}$, $4.74 \text{ \AA}$,
 $4.63 \text{ \AA}$, $4.15 \text{ \AA}$ und $3.78 \text{ \AA}$ aufweist.

Entsprechend den in Tabelle 8 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung
kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
20 (*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-
1-yl]-2-oxo-ethylester-Hydrochlorid (**2d**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgen-
pulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 7.59 \text{ \AA}$, $5.78 \text{ \AA}$, $4.95 \text{ \AA}$,
 $4.69 \text{ \AA}$, $4.59 \text{ \AA}$, $4.12 \text{ \AA}$ und $3.73 \text{ \AA}$ aufweist.

Entsprechend den in Tabelle 9 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung
kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-
1-yl]-2-oxo-ethylester-Difumarat (**2e**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgen-
pulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 8.16 \text{ \AA}$, $6.29 \text{ \AA}$, $5.21 \text{ \AA}$,
30 $4.63 \text{ \AA}$, $4.37 \text{ \AA}$ und $3.72 \text{ \AA}$ aufweist.

Entsprechend den in Tabelle 10 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung
kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-

1-yl]-2-oxo-ethylester-Disuccinat (**2f**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 8.18 \text{ \AA}$, $6.46 \text{ \AA}$, $5.26 \text{ \AA}$, $5.18 \text{ \AA}$, $4.61 \text{ \AA}$ und $4.32 \text{ \AA}$ aufweist.

- 5 Entsprechend den in Tabelle 11 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Sulfat (**2g**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 5.98 \text{ \AA}$, $5.78 \text{ \AA}$, $5.37 \text{ \AA}$, $4.24 \text{ \AA}$ und
10 $4.02 \text{ \AA}$ aufweist.

- Entsprechend den in Tabelle 12a dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-
(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxo-
15 ethylester-Hydrobromid (**3a**, Polymorph 1), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 7.86 \text{ \AA}$, $6.18 \text{ \AA}$, $5.81 \text{ \AA}$, $4.66 \text{ \AA}$ und $4.06 \text{ \AA}$ aufweist.

- Entsprechend den in Tabelle 12b dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung
20 kristallines 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-
(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxo-
ethylester-Hydrobromid (**3a**, Polymorph 2), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 25.99 \text{ \AA}$, $7.73 \text{ \AA}$, $7.10 \text{ \AA}$, $6.05 \text{ \AA}$, $5.89 \text{ \AA}$, $4.28 \text{ \AA}$ und $3.92 \text{ \AA}$ aufweist.

- 25 Entsprechend den in Tabelle 13a dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-
(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxo-
ethylester-Hydrochlorid (**3b**, Polymorph 1), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 7.68 \text{ \AA}$, $6.15 \text{ \AA}$, $5.79 \text{ \AA}$,
30 $4.64 \text{ \AA}$, $4.15 \text{ \AA}$ und $4.03 \text{ \AA}$ aufweist.

Entsprechend den in Tabelle 13b dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-

(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxo-ethylester-Hydrochlorid (**3b**, Polymorph **2**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 7.74 \text{ \AA}$, $7.13 \text{ \AA}$, $6.00 \text{ \AA}$, $5.88 \text{ \AA}$ und $4.22 \text{ \AA}$ aufweist.

5

Entsprechend den in Tabelle 14 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-
(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxo-ethylester-Phosphat (**3c**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm
10 unter anderen die charakteristischen Werte $d = 8.90 \text{ \AA}$, $5.53 \text{ \AA}$, $5.15 \text{ \AA}$, $4.83 \text{ \AA}$ und $4.63 \text{ \AA}$ aufweist.

Entsprechend den in Tabelle 15 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-
15 (1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxo-ethylester-(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutandioat (**3d**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 10.02 \text{ \AA}$, $8.90 \text{ \AA}$, $5.54 \text{ \AA}$, $5.20 \text{ \AA}$, $4.88 \text{ \AA}$ und $4.67 \text{ \AA}$ aufweist.

Entsprechend den in Tabelle 16 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-
(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxo-ethylester-(2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxybutandioat (**3e**), dadurch gekennzeichnet, dass es im
20 Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 8.97 \text{ \AA}$, $5.57 \text{ \AA}$,
25 $5.17 \text{ \AA}$, $4.87 \text{ \AA}$ und $4.65 \text{ \AA}$ aufweist.

Entsprechend den in Tabelle 17 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-
30 ethylester-Fumarat (**4a**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 9.01 \text{ \AA}$, $6.30 \text{ \AA}$, $5.26 \text{ \AA}$, $5.07 \text{ \AA}$, $4.72 \text{ \AA}$ und $4.52 \text{ \AA}$ aufweist.

Entsprechend den in Tabelle 18 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester-Sulfat (**4b**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter
5 anderen die charakteristischen Werte $d = 12.79 \text{ \AA}$, $10.80 \text{ \AA}$, $5.23 \text{ \AA}$, $4.65 \text{ \AA}$ und $4.18 \text{ \AA}$ aufweist.

Entsprechend den in Tabelle 19 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-
10 piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion-Hydrochlorid-Pentahydrat (**5a**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 7.29 \text{ \AA}$, $7.2 \text{ \AA}$, $5.84 \text{ \AA}$, $4.42 \text{ \AA}$ und $4.11 \text{ \AA}$ aufweist.

15 Entsprechend den in Tabelle 20 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion-(2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxybutandioat (**5b**), dadurch gekennzeichnet, dass es im
20 Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 10.21 \text{ \AA}$, $5.67 \text{ \AA}$, $4.7 \text{ \AA}$, $4.51 \text{ \AA}$ und $4.14 \text{ \AA}$ aufweist.

Entsprechend den in Tabelle 21 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-
25 piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion-Hydrobromid-Pentahydrat (**5c**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 7.22 \text{ \AA}$, $5.83 \text{ \AA}$, $4.65 \text{ \AA}$, $4.52 \text{ \AA}$, $4.12 \text{ \AA}$ und $3.75 \text{ \AA}$ aufweist.

Entsprechend den in Tabelle 22 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung
30 kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Dimaleinat (**6a**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 21.21 \text{ \AA}$, $9.99 \text{ \AA}$, $5.52 \text{ \AA}$, $5.33 \text{ \AA}$, $4.81 \text{ \AA}$ und $3.99 \text{ \AA}$ aufweist.

Entsprechend den in Tabelle 23 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid-
5 *p*-Toluolsulfonat (**6b**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 25.57 \text{ \AA}$, $8.59 \text{ \AA}$, $7.61 \text{ \AA}$, $7.04 \text{ \AA}$, $6.19 \text{ \AA}$ und $5.25 \text{ \AA}$ aufweist.

Entsprechend den in Tabelle 24 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
10 {(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid-Benzolsulfonat (**6c**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 10.53 \text{ \AA}$, $6.68 \text{ \AA}$, $5.87 \text{ \AA}$, $5.10 \text{ \AA}$ und $5.00 \text{ \AA}$ aufweist.

15 Entsprechend den in Tabelle 25 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid-Naphthalin-1,5-disulfonat (**6d**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulver-
20 diagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 8.47 \text{ \AA}$, $7.15 \text{ \AA}$, $6.95 \text{ \AA}$, $5.29 \text{ \AA}$, $4.41 \text{ \AA}$, $4.07 \text{ \AA}$ und $3.47 \text{ \AA}$ aufweist.

Entsprechend den in Tabelle 26 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
25 {(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid-Naphthalin-2-sulfonat (**6e**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 9.93 \text{ \AA}$, $8.75 \text{ \AA}$, $8.22 \text{ \AA}$, $7.43 \text{ \AA}$, $6.21 \text{ \AA}$, $4.42 \text{ \AA}$ und $4.23 \text{ \AA}$ aufweist.

30

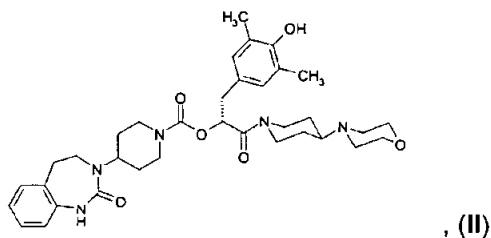
HERSTELLVERFAHREN

Als Beispiel für ein bevorzugtes Herstellverfahren gemäß der vorliegenden Erfindung wird die Darstellung des erfindungsgemäßen kristallinen Salzes 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethyl-

phenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidiny]-2-oxoethylester-(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxy-butandioat (**3d**) näher beschrieben, umfassend die folgenden Schritte:

- (a) Mischen der Base 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidiny]-2-oxoethylester mit einem ersten Lösungsmittel bei Raumtemperatur und anschließendes Erwärmen der gebildeten Suspension;
- (b) Zugabe eines zweiten Lösungsmittels und anschließendes Erwärmen des Reaktionsgemisches;
- (c) tropfenweise Zugabe einer konzentrierten Lösung aus (L)-(+)-Weinsäure in Wasser;
- (d) langsame Abkühlung des Reaktionsgemisches, Abfiltrieren und Trocknen der gebildeten Kristalle.

Die Herstellung der als Ausgangsmaterial verwendeten Verbindung 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidiny]-2-oxoethylester der Formel II



ist in der internationalen Patentanmeldung PCT/EP2005/003094 beschrieben.

Als Lösungsmittel in Schritt (a) kommt erfindungsgemäß Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder eine Mischung aus diesen Lösungsmitteln in Betracht, wobei Ethanol oder Isopropanol oder eine 1:1-Mischung aus Ethanol und Isopropanol erfindungsgemäß bevorzugt ist.

Das Lösungsmittel in Schritt (a) wird in einer Menge von 2 bis 5 mL/mmol eingesetzter Base, vorzugsweise in einer Menge von 3 bis 4 mL/mmol eingesetzter Base, verwendet.

- 5 Die in Schritt (a) gebildete Suspension wird anschließend auf eine Temperatur von 50 bis 60°C erwärmt.

Als Lösungsmittel in Schritt (b) kommt erfindungsgemäß Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder eine Mischung aus diesen Lösungsmitteln in Betracht, wobei Ethanol
10 oder Isopropanol oder eine 1:1-Mischung aus Ethanol und Isopropanol erfindungsgemäß bevorzugt ist.

Das Lösungsmittel in Schritt (b) wird in einer Menge von 2 bis 5 mL/mmol eingesetzter Base, vorzugsweise in einer Menge von 3 bis 4 mL/mmol eingesetzter Base, zugegeben.

15

Das in Schritt (b) erhaltene Reaktionsgemisch wird anschließend auf eine Temperatur von 70 bis 80°C, vorzugsweise auf eine Temperatur von 74 bis 76°C, erwärmt.

- Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird als Lösungsmittel in Schritt (a) Ethanol und
20 als Lösungsmittel in Schritt (b) Isopropanol verwendet.

Als Lösungsmittel in Schritt (c) wird eine der eingesetzten Menge Weinsäure äquivalente Menge Wasser verwendet. Das Wasser wird in einer Menge von 0.9 bis 1.1 g/g
eingesetzter Weinsäure, vorzugsweise in einer Menge von 1.0 g/g eingesetzter
25 Weinsäure, verwendet.

Erfindungsgemäß weiter bevorzugt werden in Schritt (c) 0.9 eq bis 1.1 eq, vorzugsweise 1.0 eq der Säure eingesetzt, jeweils bezogen auf die Menge an eingesetzter Base.

- 30 Zur Beschleunigung des Kristallisationsvorganges kann die in Schritt (c) entstandene Lösung mit der gewünschten Form des Tartrats (**3d**) geimpft werden.

Entsprechende Herstellverfahren für jedes der voranstehend genannten Salze werden im nachfolgenden experimentellen Teil ausgeführt.

Die beschriebenen Herstellverfahren sind auch industriell zur Herstellung großer Substanzmengen anwendbar.

- 5 Ein dritter Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist aufgrund der pharmazeutischen Wirksamkeit der kristallinen Salze deren Verwendung als Arzneimittel.

INDIKATIONEN

- 10 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 erfindungsgemäßen Verbindungen auch die folgenden Erkrankungen positiv:
- 15 Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostridiumtoxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, Lichen, Prurigo, pruriginöse Toxidermien sowie schwerer Juckreiz, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Osteoarthritis, rheumatoide
- 20 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-
- 25 pathien, durch Chemotherapien induzierte Neuropathien, HIV-induzierte Neuropathien, posttherpetische Neuropathien durch Gewebetrauma induzierte Neuropathien, trigeminale Neuralgien, temporomandibuläre Dysfunktionen, CRPS (complex regional pain syndrome), Rückenschmerzen, und viszerale Erkrankungen, bevorzugt irritable bowel syndrome (IBS) und inflammatory bowel syndrome. Darüber hinaus zeigen die
- 30 erfindungsgemäßen Verbindungen eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen.

Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten 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.

5 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.

10 Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise 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.

15 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.

20 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
25 Trithium oder Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

KOMBINATIONEN

30 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

- 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.
- 10 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
- 15 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.
- 20 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,
- 25 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.
- 30 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. P-Q-typ Blockern, N-Typ Blockern,

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

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

DARREICHUNGSFORMEN

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können entweder alleine oder
15 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-
formulierungen geeignet sind. Die Kombinationen können entweder simultan oder
sequentiell verabreicht werden.

20

Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Lösungen, Säfte,
Emulsionen oder Inhalationspulver oder -aerosole. Hierbei soll der Anteil der pharmazeu-
tisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0.1 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0.5
bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend
25 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.
Hartgelatinekapsel), als Lösung oder Suspension erfolgen. Im Fall einer inhalativen Gabe
kann die Wirkstoffkombination als Pulver, als wässrige oder wässrig-ethanolische Lösung
30 oder mittels einer Treibgasformulierung erfolgen.

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

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-
5 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
aus mehreren Schichten bestehen.

10

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
werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten
15 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.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen
20 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-
produkte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie *p*-Hydroxybenzoate,
25 enthalten.

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

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)
5 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.

10 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
15 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
20 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
25 Hilfsstoffen vorliegen.

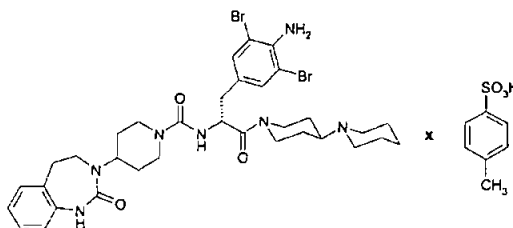
EXPERIMENTELLER TEIL

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

Beispiel 1

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin-*p*-Toluolsulfonat (1a)

5

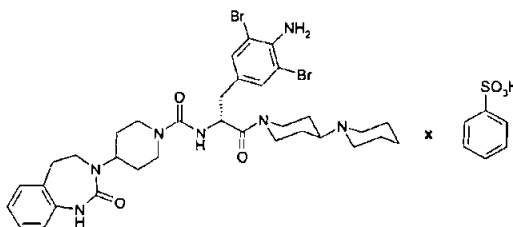


- 1.52 g (2.0 mmol) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin werden
10 in 20 ml Ethanol bei 50°C suspendiert und portionsweise mit 380 mg (2.0 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat versetzt. Die Mischung wird auf 65°C erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Beim Abkühlen auf 50°C bildet sich ein weißer Niederschlag. Die Suspension wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und filtriert. Der Feststoff wird mit 3 ml Ethanol gewaschen und 12 Stunden bei 45°C getrocknet.
- 15 Ausbeute: 1.41 g (76% der Theorie)

Beispiel 2

- 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin-Benzolsulfonat (1b)

20



- 7.6 g (10.0 mmol) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin werden
25 in 100 ml Ethanol bei 50°C suspendiert und portionsweise mit 1.6 g (10.0 mmol) Benzol-

- 47 -

sulfonsäure versetzt. Nach Zugabe von 0.18 ml Wasser wird die Mischung auf 45°C abgekühlt und 8 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Mischung 7 Tage bei 40°C gerührt, wobei sich ein Niederschlag bildet. Danach wird die gebildete Suspension 7 Tage bei 35°C, 7 Tage bei 30°C und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt.

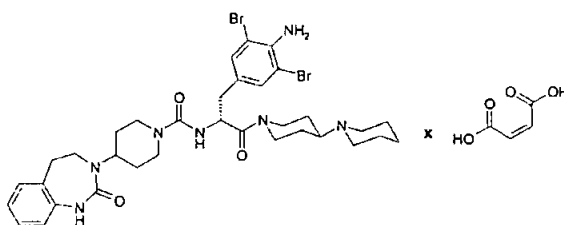
- 5 Der gebildete Feststoff wird abfiltriert, mit 15 ml Ethanol gewaschen und 12 Stunden bei 45°C getrocknet.

Ausbeute: 5.08 g (55% der Theorie)

Beispiel 3

10

1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-*D*-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin-Maleinat (**1c**)



15

1.52 g (2.0 mmol) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-(*D*)-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin werden in 20 ml Ethanol bei 60°C suspendiert und portionsweise mit 0.23 g (2.0 mmol) Maleinsäure versetzt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und 3 Tage gerührt.

- 20 Der gebildete Feststoff wird abfiltriert, mit 3 ml Ethanol gewaschen und 12 Stunden bei 45°C getrocknet.

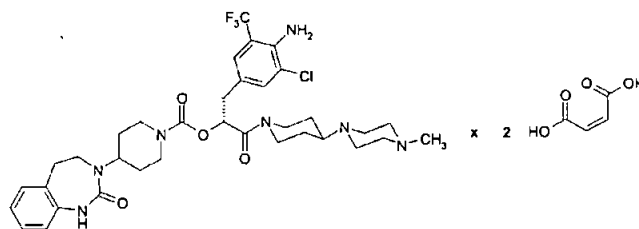
Ausbeute: 0.82 g (47% der Theorie)

Beispiel 4

25

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Dimaleinat (**2a**)

- 48 -

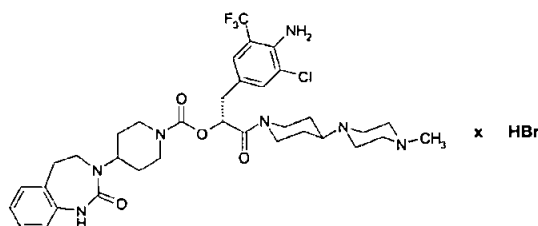


1.0 g (1.39 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester werden in 10 ml Ethanol bei Raumtemperatur gelöst und mit 322 mg (2.78 mmol) Maleinsäure versetzt. Die Mischung wird auf 70°C erhitzt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Die Suspension wird über 8 Stunden auf Raumtemperatur abgekühlt und bei 5°C filtriert. Die isolierten Kristalle werden 12 Stunden bei 50°C getrocknet.

10 Ausbeute: 1.08 g (82% der Theorie)

Beispiel 5

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Hydrobromid (**2b**)



20 0.5 g (0.69 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester werden in 5 ml Ethanol bei Raumtemperatur gelöst und mit 78 µl Bromwasserstoffsäure (48%ig in Wasser) versetzt. Die Mischung wird auf 70°C erhitzt, wobei eine hellgelbe Lösung gebildet wird. Diese Lösung wird 3 Tage bei 50°C gerührt,

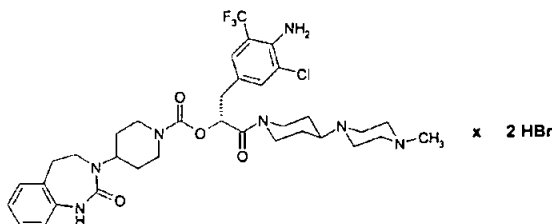
wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der gebildete Feststoff abfiltriert und 12 Stunden bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 70 mg (13% der Theorie)

5 Beispiel 6

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Dihydrobromid (**2c**)

10



0.5 g 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester (chemische Reinheit: 85%, 0.59 mmol) werden in 5 ml Ethanol bei Raumtemperatur gelöst und mit 235 µl Bromwasserstoffsäure (30%ig in Eisessig) versetzt, wobei sofort ein weißer Niederschlag ausfällt. Die Suspension wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit wenig Ethanol verdünnt und filtriert. Der isolierte Feststoff wird 12 Stunden bei 70°C getrocknet.

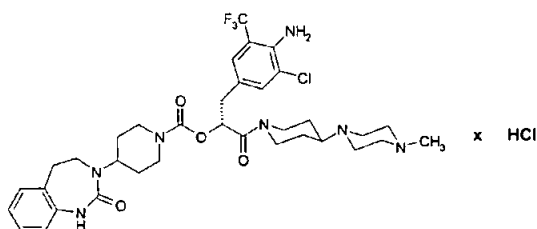
20 Ausbeute: 480 mg (92% der Theorie)

Beispiel 7

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Hydrochlorid (**2d**)

25

- 50 -



0.5 g (0.69 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester werden in 5 ml Isopropanol bei Raumtemperatur gelöst. Nach Zugabe von 95.2 μ l Salzsäure (12.4 mol/l in Ethanol) bildet sich spontan ein weißer Niederschlag. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird der gebildete Niederschlag abfiltriert und bei 70°C getrocknet.

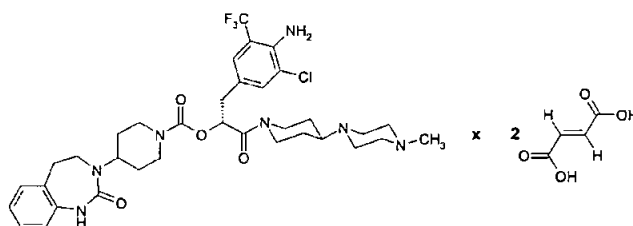
Ausbeute: 0.19 g (41% der Theorie)

10

Beispiel 8

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Difumarat (**2e**)

15



2.5 g (2.95 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester werden in 25 ml Ethanol bei Raumtemperatur gelöst, mit 685 mg (5.9 mmol) Fumarsäure versetzt und auf 45°C erwärmt. Es bildet sich eine zähe Suspension, die durch Zugabe von 15 ml Ethanol verdünnt wird. Die Mischung wird auf 70°C erhitzt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Die gebildete Suspension wird mit

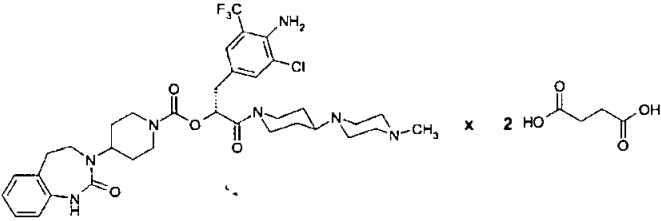
20

weiteren 5 ml Ethanol verdünnt, auf 26°C abgekühlt und filtriert. Der isolierte Feststoff wird 12 Stunden bei 60°C getrocknet.
 Ausbeute: 2.49 g (89% der Theorie)

5 Beispiel 9

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Disuccinat (**2f**)

10



0.5 g (0.69 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester werden in 5 ml Isopropanol bei Raumtemperatur gelöst, mit 82 mg (0.69 mmol) Bernsteinsäure versetzt und auf 50°C erwärmt. Nach 18 Stunden bei 50°C hat sich ein weißer Niederschlag gebildet. Die Suspension wird auf 30°C abgekühlt, filtriert, mit Isopropanol gewaschen und getrocknet.
 Ausbeute: 0.24 g (36% der Theorie)

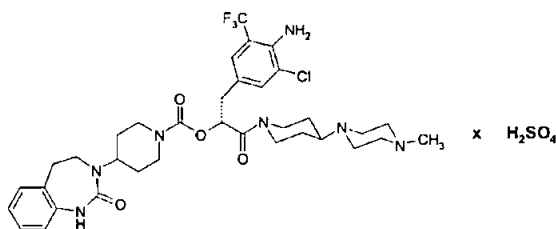
20

Beispiel 10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Sulfat (**2g**)

25

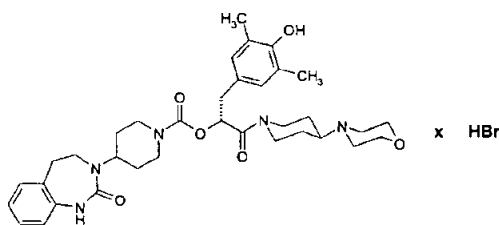
- 52 -



0.5 g (0.69 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-
säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperi-
din-1-yl]-2-oxo-ethylester werden in 10 ml Methanol bei Raumtemperatur gelöst. Nach
Zugabe von 100 µl Schwefelsäure (48%ig in Wasser) wird die Mischung 3 Stunden bei
Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen von ca. 5 ml Methanol wird 1 ml *tert*-Butyl-
methylether zugegeben, wobei sich ein Öl abscheidet. Nach Entfernung des überstehen-
den Lösungsmittels wird der Rückstand mit 5 ml Aceton versetzt, wobei die Kristallisation
einsetzt. Der gebildete Niederschlag wird filtriert und 12 Stunden bei 30°C getrocknet.
Ausbeute: 0.26 g (46% der Theorie)

Beispiel 11

1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-
hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-
Hydrobromid (**3a**)



20

(11a) Polymorph 1; Form B

0.5 g (0.79 mmol) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodi-
azepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperi-
diny]-2-oxoethylester werden bei Raumtemperatur in 5 ml Aceton suspendiert. Die gebil-
dete Suspension wird auf 52°C erwärmt und mit 1.0 ml Ethanol versetzt, wobei eine klare

25

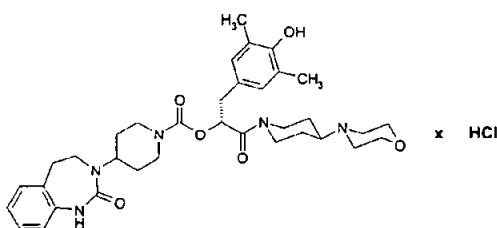
- Lösung entsteht. Nach Zugabe von 157 µl Bromwasserstoffsäure (30%ig in Eisessig) wird die Lösung über 5 Stunden auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung wird mit 2.5 ml *n*-Butylacetat versetzt, wobei eine Trübung eintritt. Die gebildete Suspension wird für 20 Minuten auf 60°C erhitzt, anschließend auf 45°C abgekühlt und bei dieser Temperatur 12
- 5 Stunden gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit Aceton gewaschen und 6 Stunden bei 80°C getrocknet.
- Ausbeute: 520 mg (92% der Theorie)

(11b) Polymorph 2; Form A

- 10 0.5 g (0.79 mmol) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidiny]-2-oxoethylester werden in 5 ml *n*-Propanol bei Raumtemperatur suspendiert und auf 70°C erhitzt. Nach Zugabe von 157 µl Bromwasserstoffsäure (30%ig in Eisessig) wird die Mischung 1 Stunde bei 70°C und 20 Stunden bei 40°C gerührt. Anschließend wird die
- 15 gebildete Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt, 5 Stunden gerührt und filtriert. Der Rückstand wird 4 Stunden bei 80°C getrocknet.
- Ausbeute: 460 mg (72% der Theorie)

Beispiel 12

- 20 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidiny]-2-oxoethylester-Hydrochlorid (**3b**)



25

(12a) Polymorph 1; Form B

- 0.5 g (0.79 mmol) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperi-

dinyl]-2-oxoethylester werden in 5 ml Isopropanol bei 70°C gelöst und mit 69.2 µl Salzsäure (11.4 mol/l in Ethanol) versetzt, wobei eine Trübung auftritt. Nach 1.5 Stunden bei 70°C werden zur Verdünnung der gebildeten Suspension 3 ml Isopropanol zugegeben. Die Mischung wird innerhalb von 2.5 Stunden stufenweise auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und 12 Stunden bei 55°C getrocknet. Zur kompletten Entfernung von Lösungsmittel wird der Feststoff weitere 6 Stunden bei 65°C und 5 Stunden bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 470 mg (84% der Theorie)

10 (12b) Polymorph 2; Form A

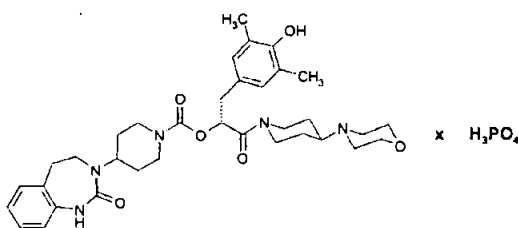
0.5 g (0.79 mmol) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-yl)-(1R)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester werden in 5 ml Ethanol bei Raumtemperatur gelöst und mit 65.3 µl Salzsäure (37%ig in Wasser) versetzt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird tropfenweise *tert*-Butylmethylether zugegeben, bis eine Trübung eintritt. Nach weiteren 2 Stunden bei Raumtemperatur wird der gebildete weiße Niederschlag abfiltriert, mit *tert*-Butylmethylether gewaschen und 12 Stunden bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 370 mg (70% der Theorie)

20 Beispiel 13

1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-yl)-(1R)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Phosphat (**3c**)

25

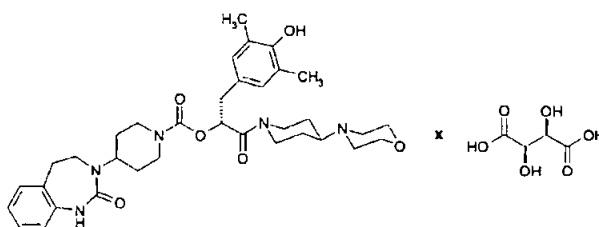


1.0 g (1.58 mmol) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-yl)-(1R)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Phosphat (**3c**)

- dinyl]-2-oxoethylester werden in 8.9 ml siedendem Ethanol gelöst und mit einer Lösung von 106 µl Phosphorsäure (85%ig in Wasser) in 1.06 ml Ethanol versetzt. Die Mischung wird 2 Stunden bei 72°C gerührt, wobei sich eine weiße Suspension bildet. Nach Abkühlung wird die Suspension 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die gebildeten
- 5 Kristalle werden abfiltriert und 12 Stunden bei 40°C getrocknet.
- Ausbeute: 520 mg (44% der Theorie)

Beispiel 14

- 10 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3H-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1R)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidiny]-2-oxoethylester-(2R,3R)-2,3-dihydroxybutandioat (3d)



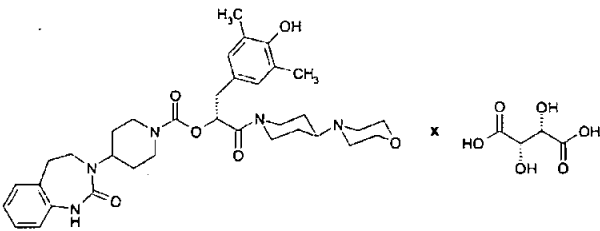
- 15 39.4 g (57.8 mmol, 93%ig)) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-yl)-(1R)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidiny]-2-oxoethylester werden in 197 ml Ethanol bei Raumtemperatur aufgenommen. Die Mischung wird auf 70°C erhitzt, wobei 197 ml Isopropanol zugegeben werden. Bei
- 20 75°C wird eine Lösung von 10.25 g (67.6 mmol) (L)-(+)-Weinsäure in 10.25 ml Wasser zugetropft. Nach Impfen mit dem gewünschten Polymorph wird die Mischung innerhalb von 4 Stunden 18°C abgekühlt. Die gebildeten Kristalle werden abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und getrocknet.
- Ausbeute: 38.8 g (84% der Theorie)

25

Beispiel 15

1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-(2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxybutandioat (**3e**)

5



10

2.0 g (3.16 mmol) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester werden in 15 ml siedendem Isopropanol gelöst. 479 mg (3.16 mmol) (D)-(-)-Weinsäure werden in 5 ml siedendem Isopropanol gelöst und heiß zur isopropanolischen Lösung der Base zugetropft. Die Mischung wird 1.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt, bis sich eine weiße Suspension gebildet hat. Nach Abkühlung wird die Suspension 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die gebildeten Kristalle werden abfiltriert und 12 Stunden bei 40°C getrocknet.

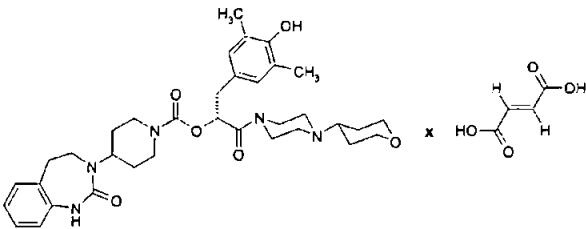
15

Ausbeute: 2.1 g (81% der Theorie)

Beispiel 16

20

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester-Fumarat (**4a**)

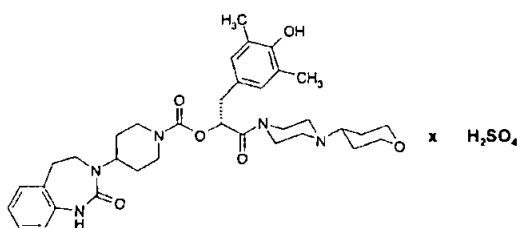


0.25 g (0.39 mmol) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-tetrahydropyranyl)-1-piperazinyl]-2-oxoethylester und 46.7 mg (0.39 mmol) Fumarsäure werden in 2.5 ml Ethanol und 4 Tropfen Wasser bei 70°C gelöst. Die Mischung wird über 12 Stunden auf
 5 Raumtemperatur abgekühlt, wobei sich eine farblose Suspension bildet. Die gebildeten Kristalle werden abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und 12 Stunden bei 40°C getrocknet.
 Ausbeute: 170 mg (57% der Theorie)

Beispiel 17

10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester-Sulfat (**4b**)



15

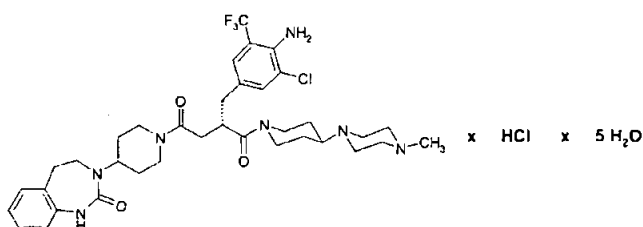
0.25 g (0.39 mmol) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-tetrahydropyranyl)-1-piperazinyl]-2-oxoethylester werden in 1.75 ml Isopropanol gelöst und auf 70°C
 20 erwärmt. 22.2 µL Schwefelsäure (95%ig in Wasser) werden bei dieser Temperatur zugegeben, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildet. Die gebildete Suspension wird innerhalb von 2.5 Stunden auf Raumtemperatur abgekühlt. Die gebildeten Kristalle werden abfiltriert, mit Isopropanol gewaschen und 12 Stunden bei 45°C getrocknet.
 Ausbeute: 260 mg (90% der Theorie)

25

Beispiel 18

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion-Hydrochlorid-Pentahydrat (**5a**)

5



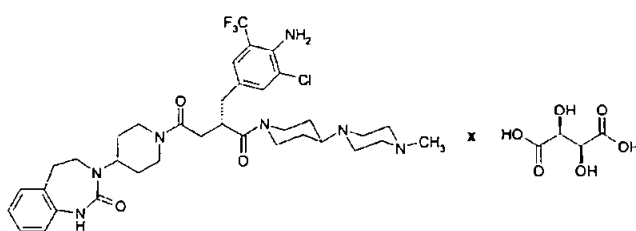
3.0 g (4.2 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion werden in 3 ml Aceton gelöst und mit einer Lösung von 4.2 ml Salzsäure (1 Mol/l in Wasser) in 22.8 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird unter Rückfluss erhitzt und innerhalb von 12 Stunden auf Raumtemperatur abgekühlt. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert und 12 Stunden bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 3.0 g (85% der Theorie)

15 Beispiel 19

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion-(2S,3S)-2,3-dihydroxybutandioat (**5b**)

20



0.5 g (0.7 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion und 209 mg (1.4 mmol) (D)-(-)-Weinsäure werden in 5 ml Wasser gelöst

25

und unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Lösung innerhalb von 12 Stunden auf Raumtemperatur abgekühlt. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert und 12 Stunden bei 40°C getrocknet.

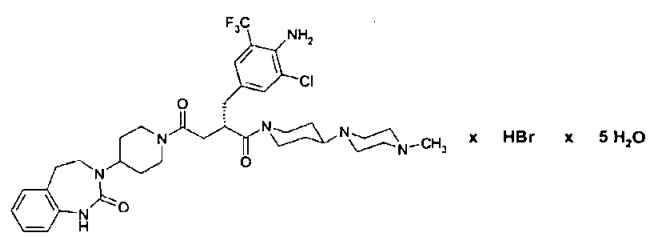
Ausbeute: 0.5 g (71% der Theorie)

5

Beispiel 20

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion-Hydrobromid-Pentahydrat (5c)

10



2.0 g (2.6 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion werden in 20 ml Isopropanol gelöst und bei 50°C mit 0.6 ml Bromwasserstoffsäure (47%ig in Wasser) versetzt. Die Mischung wird innerhalb von 30 Minuten auf 4°C abgekühlt. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert, mit 5 ml kaltem Isopropanol gewaschen und 12 Stunden bei 40°C getrocknet.

15

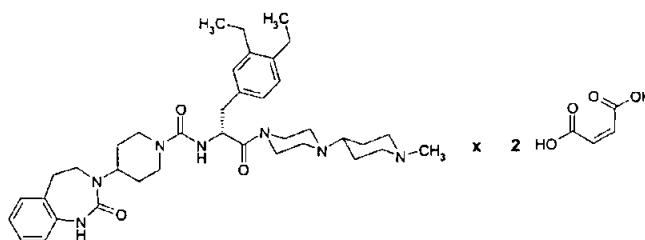
Ausbeute: 1.94 g (83% der Theorie)

20

Beispiel 21

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Dimaleinat (6a)

25

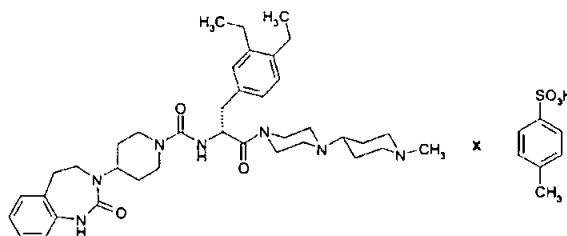


0.5 g (0.76 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-
säure-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-
amid und 88 mg (0.76 mmol) Maleinsäure werden in 10 ml Aceton suspendiert und unter
Rückfluss erhitzt. Zu dieser Suspension wird 1 ml Methanol gegeben, wobei die
Substanzen komplett in Lösung gehen. Nach Zugabe von weiteren 5 ml Aceton wird die
Lösung 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der an der Glaswand gebildete Feststoff
wird gelöst und weitere 10 ml Aceton werden zugegeben. Der gebildete Niederschlag wird
abfiltriert und 12 Stunden bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 20 mg (3% der Theorie)

Beispiel 22

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(3,4-di-
ethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-*p*-Toluol-
sulfonat (**6b**)



20

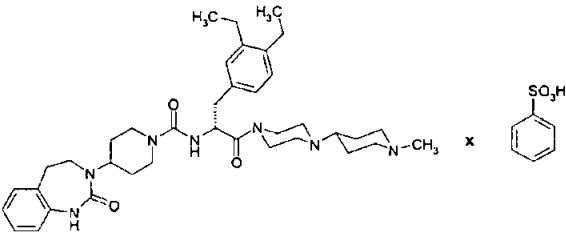
0.2 g (0.30 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-
säure-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-
amid und 57.8 mg (0.30 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure werden in 10 ml Aceton suspendiert
und unter Rückfluss erhitzt. Zu dieser Suspension wird 1 ml Methanol gegeben, wobei die

Substanz komplett in Lösung geht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der gebildete Feststoff abfiltriert, mit Aceton gewaschen und 12 Stunden bei 40°C getrocknet.
Ausbeute: 120 mg (47% der Theorie)

5 Beispiel 23

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Benzol-sulfonat (**6c**)

10

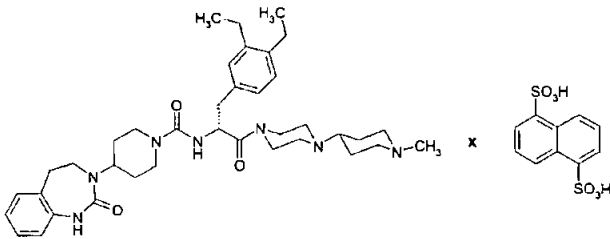


1.0 g (1.52 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid und 240 mg (1.52 mmol) Benzolsulfonsäure werden in 14 ml siedendem Isopropanol gelöst. Die Lösung wird 24 Stunden bei 50°C gerührt. Anschließend wird die Temperatur nach jeweils 8 Stunden um 5°C reduziert, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Nach 3 Tagen und einer Endtemperatur von 25°C wird der gebildete Feststoff abfiltriert, mit 5 ml Isopropanol gewaschen und 12 Stunden bei 50°C getrocknet.
Ausbeute: 580 mg (47% der Theorie)

20 Beispiel 24

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Naphthalin-1,5-disulfonat (**6d**)

25

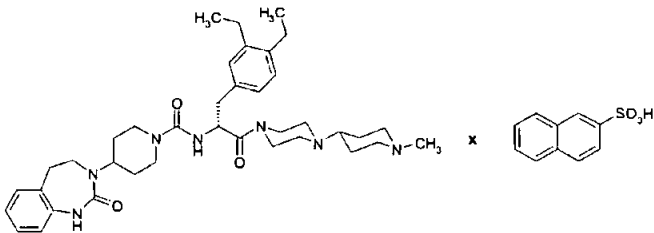


Eine Lösung von 1.427 g Naphthalin-1,5-disulfonsäure (4.95 mmol) in 70 ml Isopropanol wird zu 3.25 g (4.94 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid zugegeben und auf 80°C erhitzt. Die nun klare Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, in dem die Temperatur des Heizbades nach jeweils 6 Stunden um 5°C gesenkt wird. Die so gebildete Suspension wird filtriert, der isolierte Feststoff wird 12 Stunden bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 3.7 g (79% der Theorie)

Beispiel 25

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Naphthalin-2-sulfonat (6e)



0.25 g (0.38 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid und 86.2 mg (0.38 mmol) Naphthalin-2-sulfonsäure-monohydrat werden in 5 ml Isopropanol suspendiert und unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird innerhalb von 6 Tagen in Schritten von 5°C auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Der isolierte Feststoff wird mit Isopropanol gewaschen und 12 Stunden bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 150 mg (46% der Theorie)

KURZE BESCHREIBUNG DER ABBILDUNGEN

5 Figur 1 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-*D*-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin-*p*-Toluolsulfonat (**1a**).

10 Figur 2 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-*D*-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin-Benzolsulfonat (**1b**).

15 Figur 3 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-*D*-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin-Maleinat (**1c**).

20 Figur 4 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Dimaleinat (**2a**).

25 Figur 5 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Hydrobromid (**2b**).

30 Figur 6 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Dihydrobromid (**2c**).

Figur 7 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-

5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Hydrochlorid (**2d**).

Figur 8 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-
5 1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-
5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Difumarat (**2e**).

Figur 9 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-
10 1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-
5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Disuccinat (**2f**).

Figur 10 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-
15 1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-
5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Sulfat (**2g**).

Figur 11a zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-Piperidin-
20 carbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-
3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Hydro-
bromid (**3a**) – Polymorph 1.

Figur 11b zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-Piperidin-
25 carbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-
3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Hydro-
bromid (**3a**) – Polymorph 2.

Figur 12a zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-Piperidin-
30 carbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-
3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Hydro-
chlorid (**3b**) – Polymorph 1.

Figur 12b zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-Piperidin-carbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Hydrochlorid (**3b**) – Polymorph **2**.

5

Figur 13 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-Piperidin-carbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Phosphat (**3c**).

10

Figur 14 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-Piperidin-carbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutandioat (**3d**).

15

Figur 15 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-Piperidin-carbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-(2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxybutandioat (**3e**).

20

Figur 16 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester-Fumarat (**4a**).

25

Figur 17 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester-Sulfat (**4b**).

30

Figur 18 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion-Hydrochlorid-Pentahydrat (**5a**).

Figur 19 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion-(2S,3S)-2,3-dihydroxybutandioat (**5b**).

5

Figur 20 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion-Hydrobromid-Pentahydrat (**5c**).

10

Figur 21 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid-Dimaleinat (**6a**).

15

Figur 22 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid-*p*-Toluolsulfonat (**6b**).

20

Figur 23 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid-Benzolsulfonat (**6c**).

25

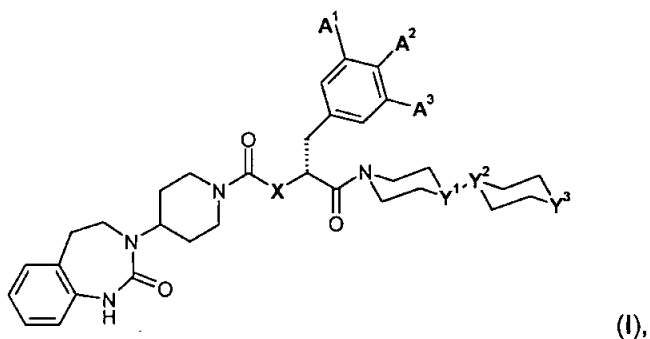
Figur 24 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid-Naphthalin-1,5-disulfonat (**6d**).

30

Figur 25 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid-Naphthalin-2-sulfonat (**6e**).

PATENTANSPRÜCHE

1. Kristalline Verbindungen **A** der allgemeinen Formel I



5

in der

A¹ Br, -CF₃, -CH₃ oder -C₂H₅,

10 **A²** -NH₂, -OH oder -C₂H₅,

A³ Br, Cl, -CH₃ oder H,

X -CH₂-, -NH- oder -O-,

15

Y¹ N oder CH,

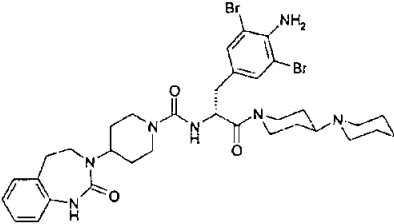
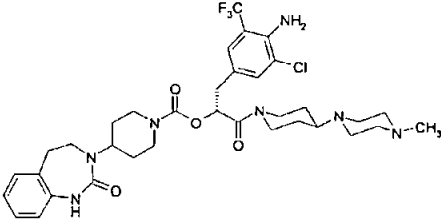
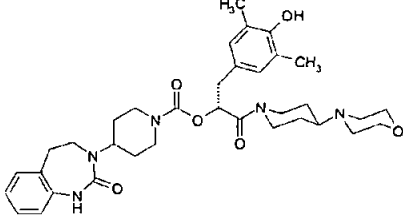
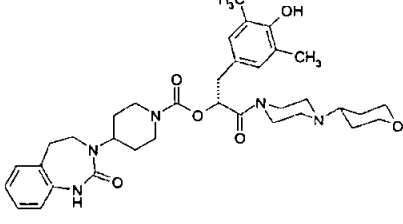
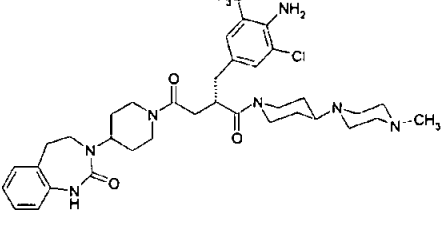
Y² N oder CH und

20 **Y³** -CH₂-, -N(CH₃)- oder -O- bedeuten,

und die in Form ihrer physiologisch verträglichen Salzen mit Säuren vorliegen, wobei die Säuren ausgewählt sind aus der Gruppe **B** bestehend aus Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, D-(-)-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure und Naphthalin-1,5-disulfonsäure, sowie den Polymorphen, den entsprechenden Solvaten und Hydraten.

25

2. Kristalline Verbindungen **A** der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

Nummer	Strukturformel
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	

Nummer	Strukturformel
(6)	

und in Form ihrer physiologisch verträglichen Salzen mit Säuren **B** vorliegen, die ausgewählt sind aus Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, D-(-)-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure und Naphthalin-1,5-disulfonsäure, sowie den Polymorphen, den entsprechenden Solvaten und Hydraten.

3. Folgende kristalline Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1:

- 10 (1a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin-*p*-Toluolsulfonat,
- (1b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin-Benzolsulfonat,
- 15 (1c) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin-Maleinat,
- 20 (2a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Dimaleinat,
- 25 (2b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Hydrobromid,

- 5
10
15
20
25
30
- (2c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Dihydrobromid,
- (2d) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Hydrochlorid,
- (2e) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Difumarat,
- (2f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Disuccinat,
- (2g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Sulfat,
- (3a) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Hydrobromid,
- (3b) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Hydrochlorid,
- (3c) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Phosphat,

- (3d) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-
(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-
2-oxoethylester-(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutandioat,
- 5 (3e) 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-
(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-
2-oxoethylester-(2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxybutandioat,
- (4a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-
10 (4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-
ethylester-Fumarat,
- (4b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-
15 (4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-
ethylester-Sulfat,
- (5a) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-
piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-
butan-1,4-dion-Hydrochlorid-Pentahydrat,
- 20 (5b) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-
piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-
butan-(2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxybutandioat,
- 25 (5c) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-
piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-
butan-1,4-dion-Hydrobromid-Pentahydrat,
- (6a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-
30 (3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid-
Dimaleinat,

- (6b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-*p*-Toluolsulfonat,
- 5 (6c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Benzolsulfonat,
- 10 (6d) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Naphthalin-1,5-disulfonat und
- 15 (6e) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Naphthalin-2-sulfonat,

deren Polymorphe, deren Solvate und deren Hydrate.

4. Die kristalline Verbindung (1a) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen
20 Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 180 \pm 5^\circ\text{C}$.
5. Die kristalline Verbindung (1b) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 183 \pm 5^\circ\text{C}$.
- 25 6. Die kristalline Verbindung (1c) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 191 \pm 5^\circ\text{C}$.
7. Die kristalline Verbindung (2a) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 200 \pm 5^\circ\text{C}$.
- 30 8. Die kristalline Verbindung (2b) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 238 \pm 5^\circ\text{C}$.

9. Die kristalline Verbindung (2c) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 277 \pm 5^\circ\text{C}$.
10. Die kristalline Verbindung (2e) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 218 \pm 5^\circ\text{C}$.
11. Die kristalline Verbindung (2f) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 133 \pm 5^\circ\text{C}$.
12. Die kristalline Verbindung (2g) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 165 \pm 5^\circ\text{C}$.
13. Die kristalline Verbindung (3a) gemäß Anspruch 3, Polymorph 1), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 186 \pm 5^\circ\text{C}$.
14. Die kristalline Verbindung (3a) gemäß Anspruch 3, Polymorph 2), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 170 \pm 5^\circ\text{C}$.
15. Die kristalline Verbindung (3b) gemäß Anspruch 3, Polymorph 1), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 176 \pm 5^\circ\text{C}$.
16. Die kristalline Verbindung (3b) gemäß Anspruch 2, Polymorph 2), gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 174 \pm 5^\circ\text{C}$.
17. Die kristalline Verbindung (3c) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 209 \pm 5^\circ\text{C}$.
18. Die kristalline Verbindung (3d) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 195 \pm 5^\circ\text{C}$.
19. Die kristalline Verbindung (3e) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 175 \pm 5^\circ\text{C}$.

- 74 -

20. Die kristalline Verbindung (4a) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 222 \pm 5^\circ\text{C}$.
21. Die kristalline Verbindung (4b) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 143 \pm 5^\circ\text{C}$.
22. Die kristalline Verbindung (5a) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 136 \pm 5^\circ\text{C}$.
23. Die kristalline Verbindung (5b) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 144 \pm 5^\circ\text{C}$.
24. Die kristalline Verbindung (6a) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 165 \pm 5^\circ\text{C}$.
25. Die kristalline Verbindung (6b) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 142 \pm 5^\circ\text{C}$.
26. Die kristalline Verbindung (6c) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 199 \pm 5^\circ\text{C}$.
27. Die kristalline Verbindung (6d) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 204 \pm 5^\circ\text{C}$.
28. Die kristalline Verbindung (6e) gemäß Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 172 \pm 5^\circ\text{C}$.
29. Kristallines 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin-*p*-Toluolsulfonat (1a), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 19.49 \text{ \AA}$, $12.16 \text{ \AA}$, $6.46 \text{ \AA}$, $6.08 \text{ \AA}$, $5.4 \text{ \AA}$, $5.17 \text{ \AA}$ und $3.82 \text{ \AA}$ aufweist.

30. Kristallines 1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin-Benzol-sulfonat (**1b**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 17.6 \text{ \AA}$, $12.29 \text{ \AA}$, $7.24 \text{ \AA}$, $5.84 \text{ \AA}$ und $5.34 \text{ \AA}$ aufweist.
31. Kristallines 1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin-Maleinat (**1c**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 16.14 \text{ \AA}$, $11.7 \text{ \AA}$, $6.3 \text{ \AA}$, $5.04 \text{ \AA}$, $4.61 \text{ \AA}$, $4.43 \text{ \AA}$, $4.03 \text{ \AA}$ und $3.8 \text{ \AA}$ aufweist.
32. Kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Dimaleinat (**2a**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 7.92 \text{ \AA}$, $5.45 \text{ \AA}$, $5.29 \text{ \AA}$, $4.99 \text{ \AA}$, $4.66 \text{ \AA}$ und $4.45 \text{ \AA}$ aufweist.
33. Kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Hydrobromid (**2b**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 4.71 \text{ \AA}$, $4.49 \text{ \AA}$, $4.39 \text{ \AA}$, $3.77 \text{ \AA}$, $3.71 \text{ \AA}$ und $3.45 \text{ \AA}$ aufweist.
34. Kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Dihydrobromid (**2c**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 21.69 \text{ \AA}$, $5.81 \text{ \AA}$, $4.74 \text{ \AA}$, $4.63 \text{ \AA}$, $4.15 \text{ \AA}$ und $3.78 \text{ \AA}$ aufweist.
35. Kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Hydrochlorid (**2d**), dadurch gekennzeichnet, dass es im

Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 7.59 \text{ \AA}$, $5.78 \text{ \AA}$, $4.95 \text{ \AA}$, $4.69 \text{ \AA}$, $4.59 \text{ \AA}$, $4.12 \text{ \AA}$ und $3.73 \text{ \AA}$ aufweist.

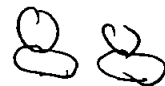
36. Kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Difumarat (**2e**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 8.16 \text{ \AA}$, $6.29 \text{ \AA}$, $5.21 \text{ \AA}$, $4.63 \text{ \AA}$, $4.37 \text{ \AA}$ und $3.72 \text{ \AA}$ aufweist.

37. Kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Disuccinat (**2f**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 8.18 \text{ \AA}$, $6.46 \text{ \AA}$, $5.26 \text{ \AA}$, $5.18 \text{ \AA}$, $4.61 \text{ \AA}$ und $4.32 \text{ \AA}$ aufweist.

38. Kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Sulfat (**2g**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 5.98 \text{ \AA}$, $5.78 \text{ \AA}$, $5.37 \text{ \AA}$, $4.24 \text{ \AA}$ und $4.02 \text{ \AA}$ aufweist.

39. Kristallines 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Hydrobromid (**3a**, Polymorph 1), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 7.86 \text{ \AA}$, $6.18 \text{ \AA}$, $5.81 \text{ \AA}$, $4.66 \text{ \AA}$ und $4.06 \text{ \AA}$ aufweist.

40. Kristallines 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Hydrobromid (**3a**, Polymorph 2), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 25.99 \text{ \AA}$, $7.73 \text{ \AA}$, $7.10 \text{ \AA}$, $6.05 \text{ \AA}$, $5.89 \text{ \AA}$, $4.28 \text{ \AA}$ und $3.92 \text{ \AA}$ aufweist.



41. Kristallines 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Hydrochlorid (**3b**, Polymorph **1**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 7.68 \text{ \AA}$, $6.15 \text{ \AA}$, $5.79 \text{ \AA}$, $4.64 \text{ \AA}$, $4.15 \text{ \AA}$ und $4.03 \text{ \AA}$ aufweist.
42. Kristallines 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Hydrochlorid (**3b**, Polymorph **2**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 7.74 \text{ \AA}$, $7.13 \text{ \AA}$, $6.00 \text{ \AA}$, $5.88 \text{ \AA}$ und $4.22 \text{ \AA}$ aufweist.
43. Kristallines 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Phosphat (**3c**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 8.90 \text{ \AA}$, $5.53 \text{ \AA}$, $5.15 \text{ \AA}$, $4.83 \text{ \AA}$ und $4.63 \text{ \AA}$ aufweist.
44. Kristallines 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutandioat (**3d**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 10.02 \text{ \AA}$, $8.90 \text{ \AA}$, $5.54 \text{ \AA}$, $5.20 \text{ \AA}$, $4.88 \text{ \AA}$ und $4.67 \text{ \AA}$ aufweist.
45. Kristallines 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-(2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxybutandioat (**3e**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 8.97 \text{ \AA}$, $5.57 \text{ \AA}$, $5.17 \text{ \AA}$, $4.87 \text{ \AA}$ und $4.65 \text{ \AA}$ aufweist.
46. Kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester-Fumarat (**4a**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdia-

gramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 9.01 \text{ \AA}$, $6.30 \text{ \AA}$, $5.26 \text{ \AA}$, $5.07 \text{ \AA}$, $4.72 \text{ \AA}$ und $4.52 \text{ \AA}$ aufweist.

47. Kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester-Sulfat (**4b**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 12.79 \text{ \AA}$, $10.80 \text{ \AA}$, $5.23 \text{ \AA}$, $4.65 \text{ \AA}$ und $4.18 \text{ \AA}$ aufweist.

48. Kristallines (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion-Hydrochlorid-Pentahydrat (**5a**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 7.29 \text{ \AA}$, $7.2 \text{ \AA}$, $5.84 \text{ \AA}$, $4.42 \text{ \AA}$ und $4.11 \text{ \AA}$ aufweist.

49. Kristallines (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-(2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxybutandioat (**5b**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 10.21 \text{ \AA}$, $5.67 \text{ \AA}$, $4.7 \text{ \AA}$, $4.51 \text{ \AA}$ und $4.14 \text{ \AA}$ aufweist.

50. Kristallines (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion-Hydrobromid-Pentahydrat (**5c**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 7.22 \text{ \AA}$, $5.83 \text{ \AA}$, $4.65 \text{ \AA}$, $4.52 \text{ \AA}$, $4.12 \text{ \AA}$ und $3.75 \text{ \AA}$ aufweist.

51. Kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Dimaleinat (**6a**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 21.21 \text{ \AA}$, $9.99 \text{ \AA}$, $5.52 \text{ \AA}$, $5.33 \text{ \AA}$, $4.81 \text{ \AA}$ und $3.99 \text{ \AA}$ aufweist.

52. Kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-*p*-Toluolsulfonat (**6b**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 25.57 \text{ \AA}$, $8.59 \text{ \AA}$, $7.61 \text{ \AA}$, $7.04 \text{ \AA}$, $6.19 \text{ \AA}$ und $5.25 \text{ \AA}$ aufweist.

53. Kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Benzolsulfonat (**6c**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 10.53 \text{ \AA}$, $6.68 \text{ \AA}$, $5.87 \text{ \AA}$, $5.10 \text{ \AA}$ und $5.00 \text{ \AA}$ aufweist.

54. Kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Naphthalin-1,5-disulfonat (**6d**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 8.47 \text{ \AA}$, $7.15 \text{ \AA}$, $6.95 \text{ \AA}$, $5.29 \text{ \AA}$, $4.41 \text{ \AA}$, $4.07 \text{ \AA}$ und $3.47 \text{ \AA}$ aufweist.

55. Kristallines 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Naphthalin-2-sulfonat (**6e**), dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 9.93 \text{ \AA}$, $8.75 \text{ \AA}$, $8.22 \text{ \AA}$, $7.43 \text{ \AA}$, $6.21 \text{ \AA}$, $4.42 \text{ \AA}$ und $4.23 \text{ \AA}$ aufweist.

56. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 55 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

57. Verwendung der Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 55 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 Schmerzerkrankungen, 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.

58. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 55 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Migräne- und Cluster-Kopfschmerz.

59. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 55 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des irritable bowel syndroms (IBS).

60. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 55 zur Herstellung eines Arzneimittels zur präventiven und akut-therapeutischen Behandlung von Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen.

61. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 56, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 55 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

62. Verfahren zur Herstellung des kristallinen Salzes 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidiny]-2-oxoethylester-(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutandioat (**3d**), umfassend die folgenden Schritte:

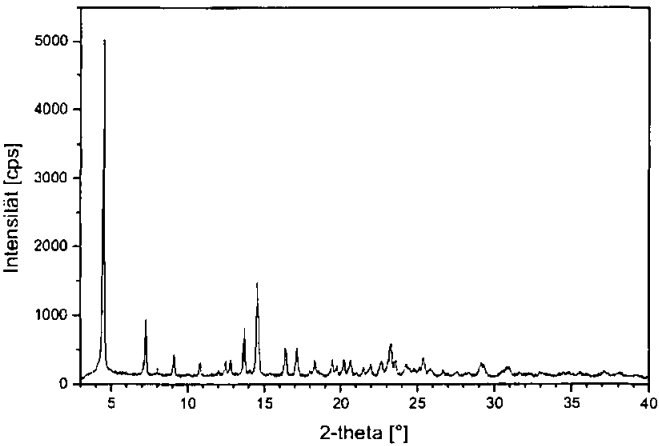
- 5
- (a) Mischen der Base 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidiny]-2-oxoethylester mit einem ersten Lösungsmittel bei Raumtemperatur und anschließendes Erwärmen der gebildeten Suspension;
- 10
- (b) Zugabe eines zweiten Lösungsmittels und anschließendes Erwärmen des Reaktionsgemisches;
- (c) tropfenweise Zugabe einer konzentrierten Lösung aus (L)-(+)-Weinsäure in
- 15 Wasser;
- (d) langsame Abkühlung des Reaktionsgemisches, Abfiltrieren und Trocknen der gebildeten Kristalle.
- 20
63. Verfahren gemäß Anspruch 62, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel in Schritt (a) Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder eine Mischung aus diesen Lösungsmitteln verwendet wird.
64. Verfahren gemäß Anspruch 62, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel
- 25 in Schritt (a) Ethanol oder Isopropanol oder eine 1:1-Mischung aus Ethanol und Isopropanol verwendet wird.
65. Verfahren gemäß Anspruch 62, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel in Schritt (a) in einer Menge von 2 bis 5 mL/mmol eingesetzter Base verwendet wird.
- 30
66. Verfahren gemäß Anspruch 62, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel in Schritt (a) in einer Menge von 3 bis 4 mL/mmol eingesetzter Base verwendet wird.

67. Verfahren gemäß Anspruch 62, dadurch gekennzeichnet, dass die in Schritt (a) gebildete Suspension anschließend auf eine Temperatur von 50 bis 60°C erwärmt wird.
68. Verfahren gemäß Anspruch 62, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel
5 in Schritt (b) Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder eine Mischung aus diesen Lösungsmitteln verwendet wird.
69. Verfahren gemäß Anspruch 62, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel
10 in Schritt (b) Ethanol oder Isopropanol oder eine 1:1-Mischung aus Ethanol und Isopropanol verwendet wird.
70. Verfahren gemäß Anspruch 62, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel in Schritt (b) in einer Menge von 2 bis 5 mL/mmol eingesetzter Base verwendet wird.
- 15 71. Verfahren gemäß Anspruch 62, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel in Schritt (b) in einer Menge von 3 bis 4 mL/mmol eingesetzter Base verwendet wird.
72. Verfahren gemäß Anspruch 62, dadurch gekennzeichnet, dass das in Schritt (b) erhaltene Reaktionsgemisch anschließend auf eine Temperatur von 70 bis 80°C erwärmt
20 wird.
73. Verfahren gemäß Anspruch 62, dadurch gekennzeichnet, dass das in Schritt (b) erhaltene Reaktionsgemisch anschließend auf eine Temperatur von 74 bis 76°C erwärmt
25 wird.
74. Verfahren gemäß Anspruch 62, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel in Schritt (a) Ethanol und als Lösungsmittel in Schritt (b) Isopropanol verwendet wird.
75. Verfahren gemäß Anspruch 62, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt (c) eine
30 der eingesetzten Menge Weinsäure äquivalente Menge Wasser verwendet wird.
76. Verfahren gemäß Anspruch 62, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt (c) das Wasser in einer Menge von 0.9 bis 1.1 g/g eingesetzter Weinsäure verwendet wird.

77. Verfahren gemäß Anspruch 62, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt (c) das Wasser in einer Menge von 1.0 g/g eingesetzter Weinsäure verwendet wird.
78. Kristallines 1-Piperidincarbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3H-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutandioat, hergestellt nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 62 bis 77.

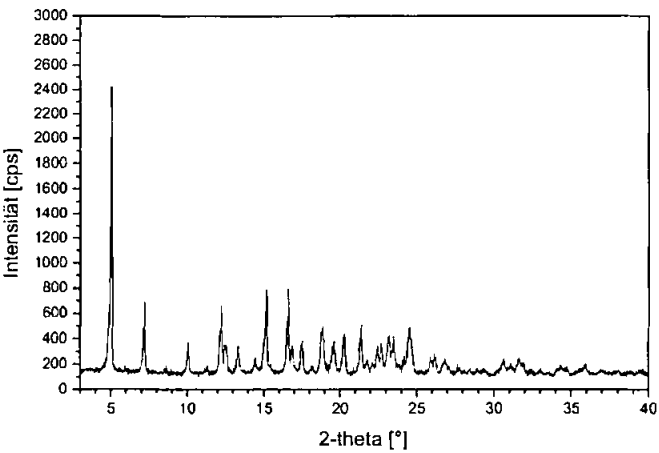
95.

Figur 1: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin-*p*-Toluol-sulfonat (**1a**).



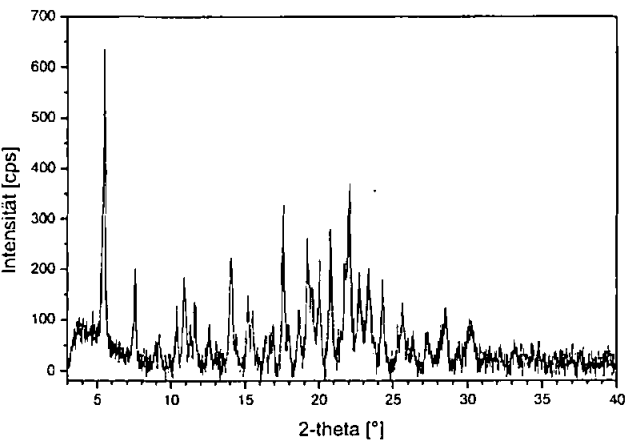
5

Figur 2: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin-Benzol-sulfonat (**1b**).



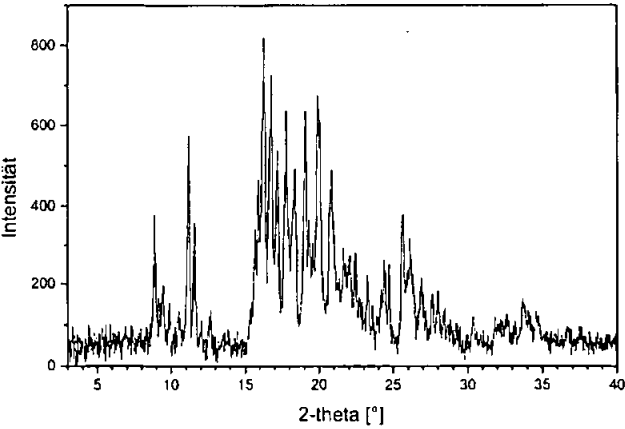
10

Figur 3: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-[4-Amino-3,5-dibrom-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin-Maleinat (**1c**).



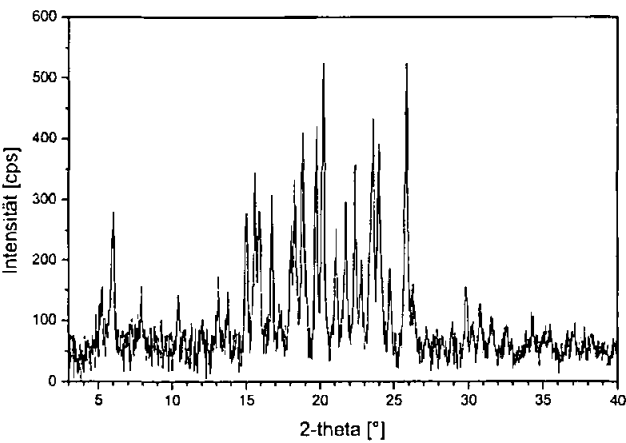
5

Figur 4: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 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-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Dimaleinat (**2a**).



10

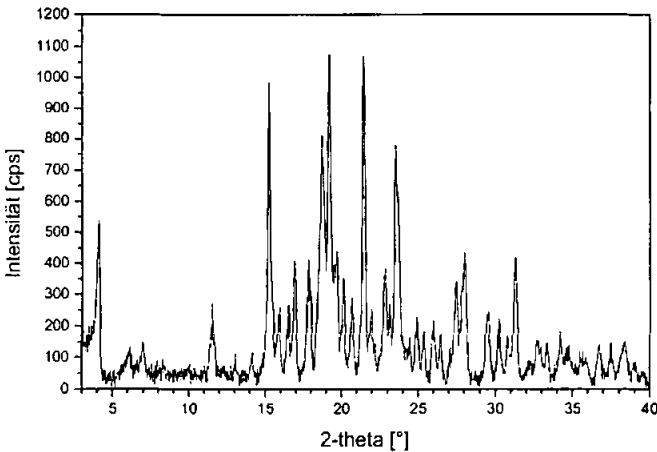
Figur 5: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Hydrobromid (**2b**).



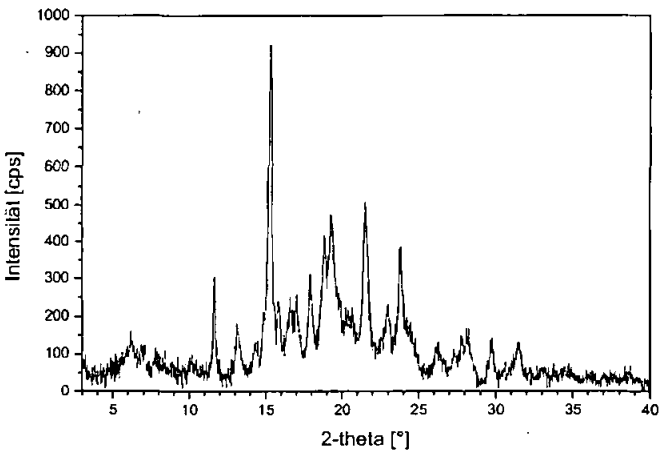
5

Figur 6: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Dihydrobromid (**2c**).

10



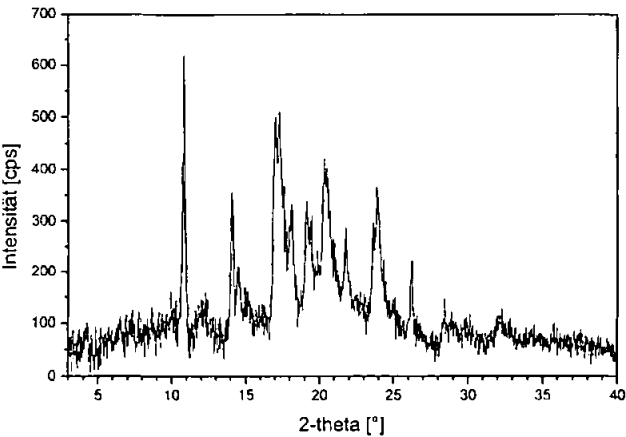
Figur 7: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Hydrochlorid (**2d**).



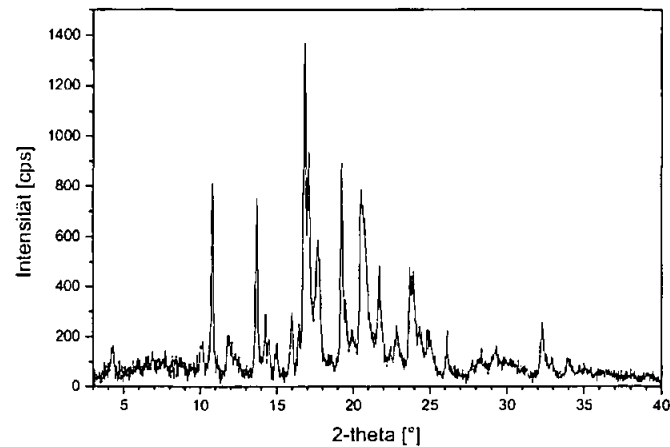
5

Figur 8: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Difumarat (**2e**).

10



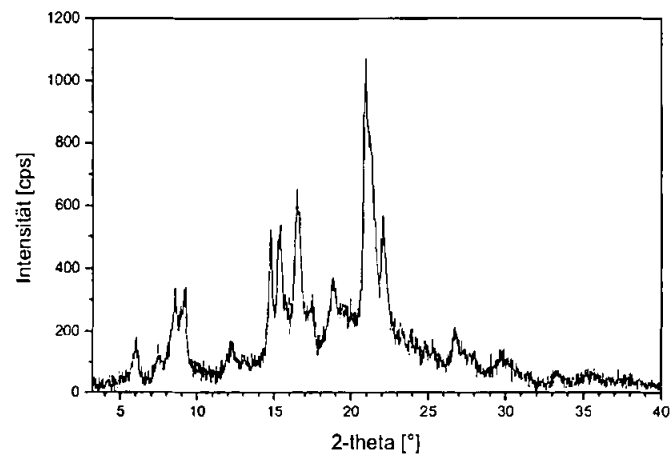
Figur 9: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Disuccinat (**2f**).



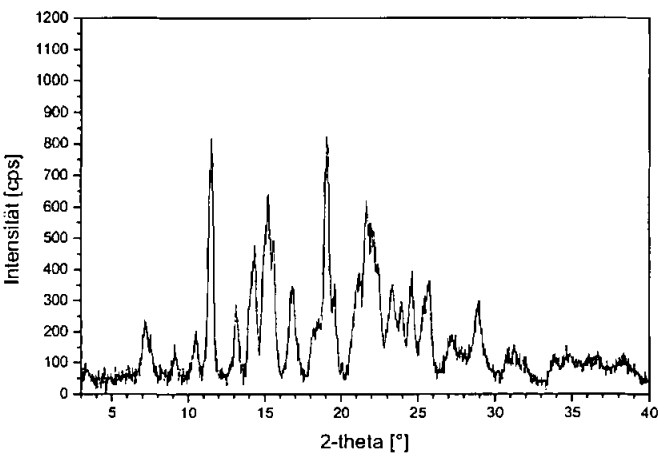
5

Figur 10: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester-Sulfat (**2g**).

10



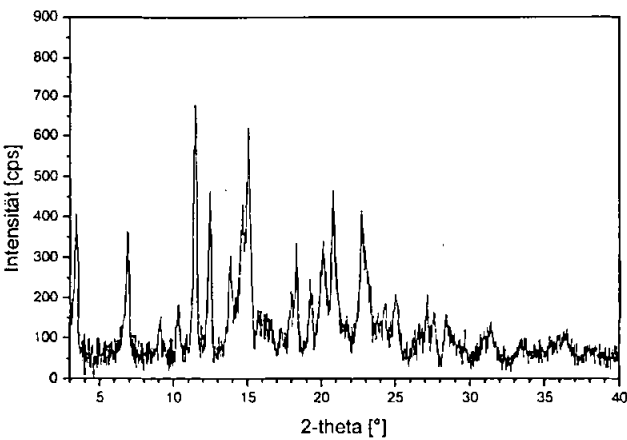
Figur 11a: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-Piperidin-carbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Hydrobromid (**3a**) – Polymorph 1.



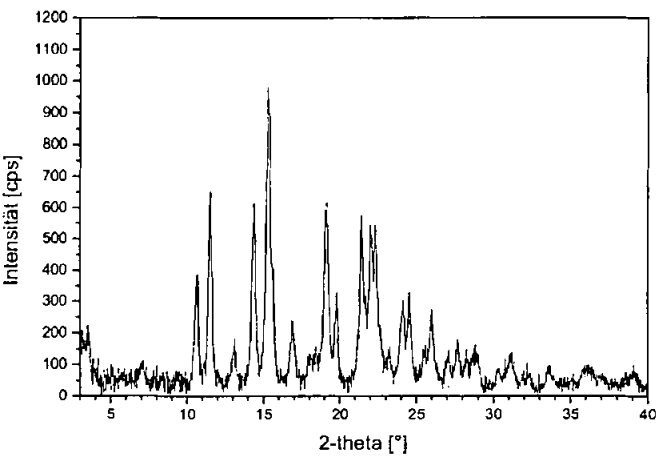
5

Figur 11b: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-Piperidin-carbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Hydrobromid (**3a**) – Polymorph 2.

10



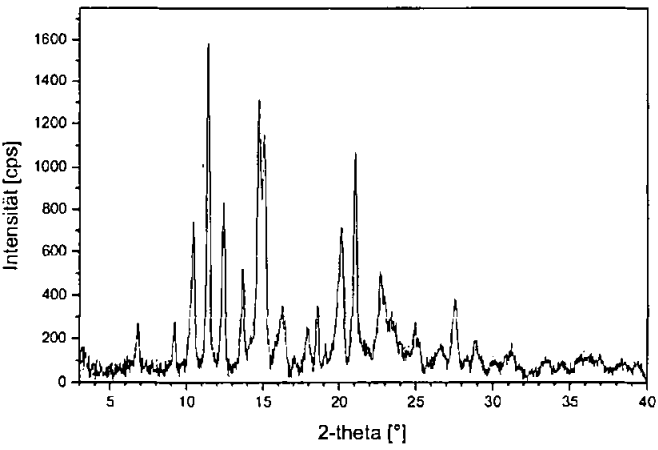
Figur 12a: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-Piperidin-carbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Hydrochlorid (**3b**) – Polymorph 1.



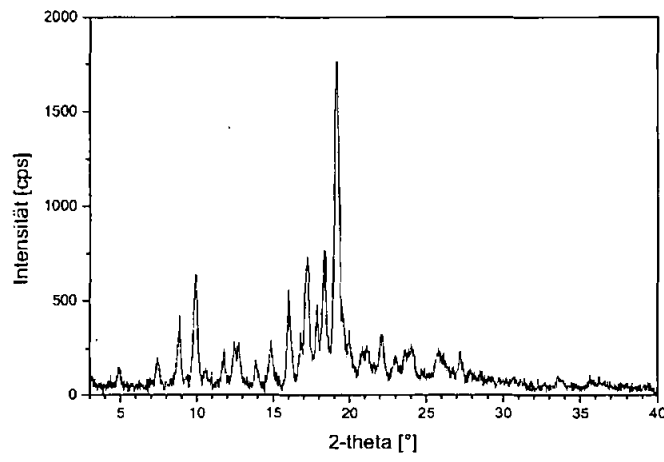
5

Figur 12b: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-Piperidin-carbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Hydrochlorid (**3b**) – Polymorph 2.

10



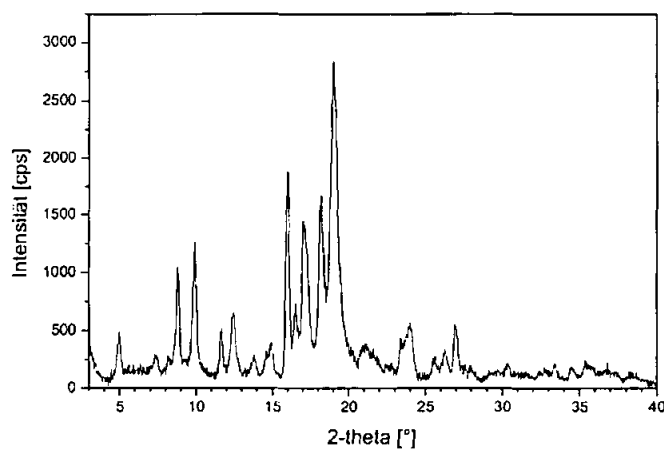
Figur 13: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-Piperidin-carbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-Phosphat (**3c**).



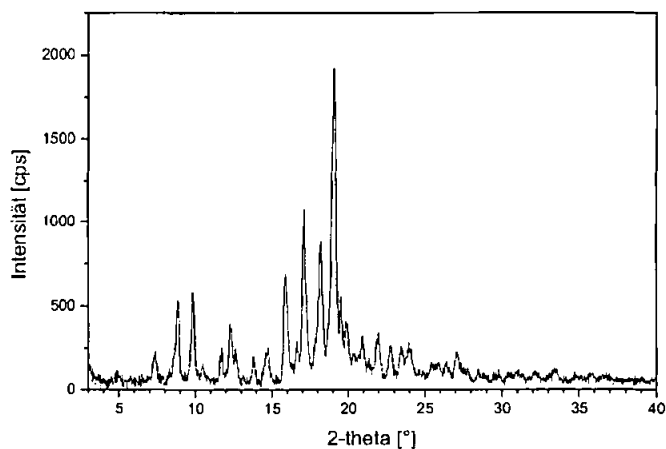
5

Figur 14: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-Piperidin-carbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutandioat (**3d**).

10



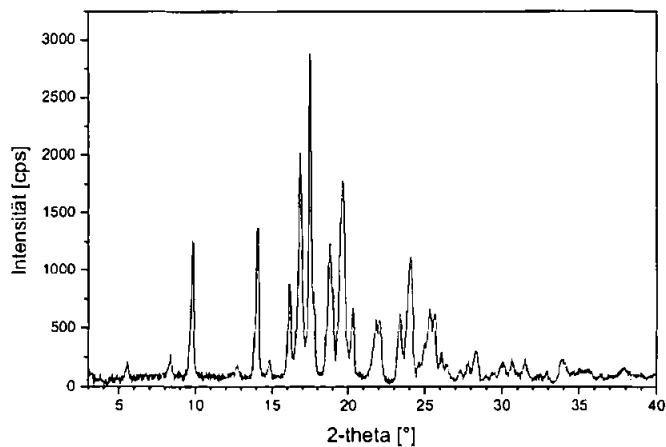
Figur 15: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 1-Piperidin-carbonsäure-4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3*H*-1,3-benzdiazepin-3-yl)-(1*R*)-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-2-[4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylester-(2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxybutandioat (**3e**).



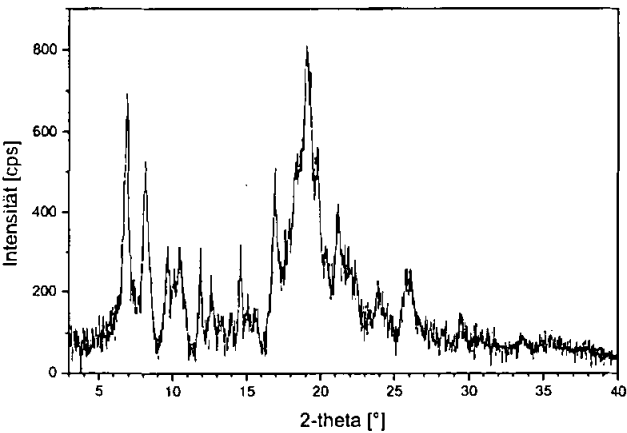
5

Figur 16: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester-Fumarat (**4a**).

10



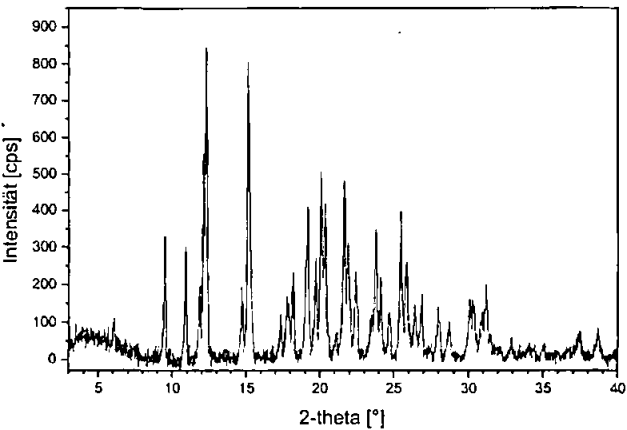
Figur 17: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester-Sulfat (**4b**).



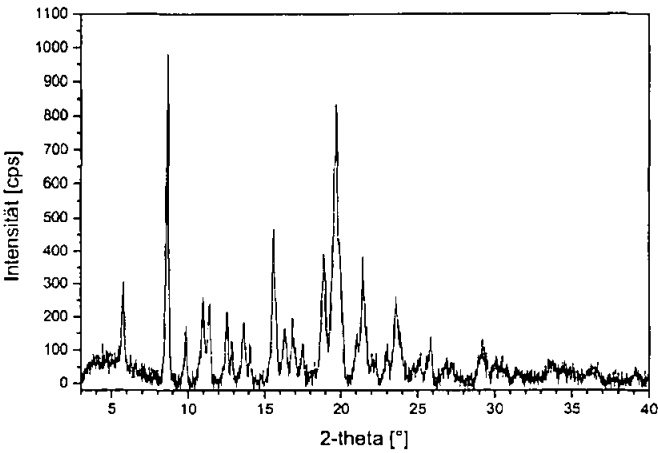
5

Figur 18: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion-Hydrochlorid-Pentahydrat (**5a**).

10



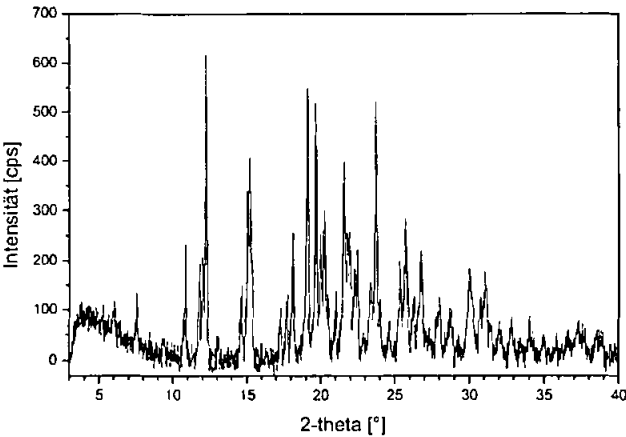
Figur 19: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-(2S,3S)-2,3-dihydroxybutandioat (**5b**).



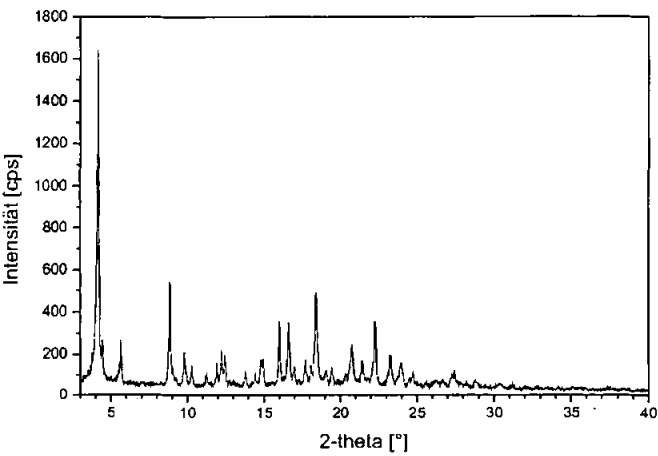
5

Figur 20: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion-Hydrobromid-Pentahydrat (**5c**).

10



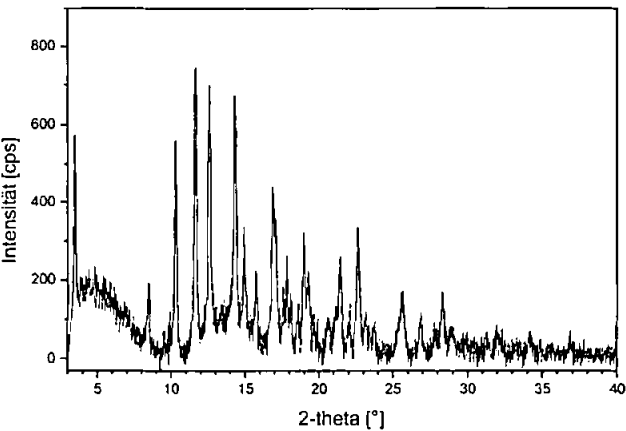
Figur 21: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Dimaleinat (**6a**).



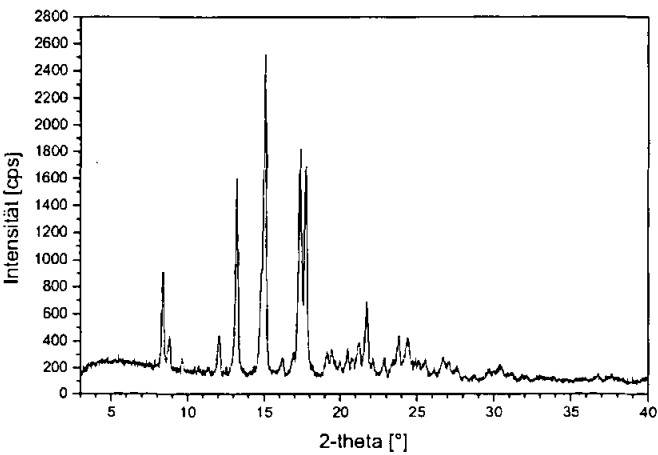
5

Figur 22: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-*p*-Toluolsulfonat (**6b**).

10



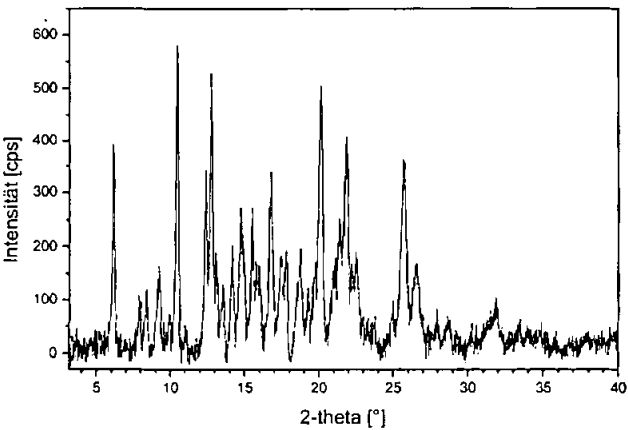
Figur 23: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Benzolsulfonat (**6c**).



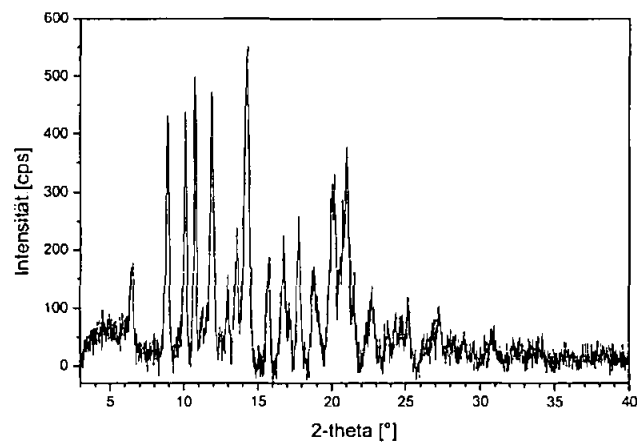
5

Figur 24: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Naphthalin-1,5-disulfonat (**6d**).

10

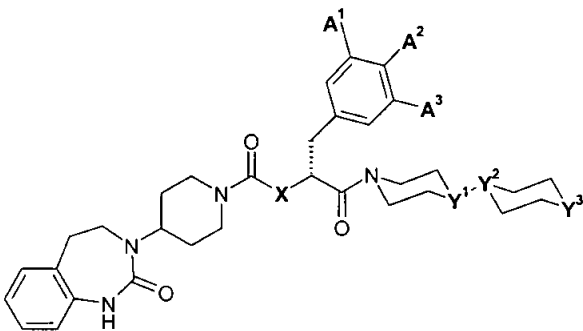


Figur 25: Röntgenpulverdiffraktogramm der kristallinen Verbindung 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid-Naphthalin-2-sulfonat (**6e**).



NUEVOS COMPUESTOS CRISTALINOS

La presente invención se refiere a los nuevos compuestos cristalinos **A** de la fórmula general I



en la que **A¹**, **A²**, **A³**, **X**, **Y¹**, **Y²** e **Y³** están definidos como en la reivindicación 1, y que se presentan en forma de sus sales con ácidos, fisiológicamente tolerables, habiéndose seleccionado los ácidos a partir del grupo **B** constituido por ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido D-(-)-tartárico, ácido L-(+)-tartárico, ácido naftalin-2-sulfónico y ácido naftalin-1,5-disulfónico, así como a los polimorfos, a los correspondientes solvatos e hidratos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

SECTOR TÉCNICO

La presente invención se refiere a antagonistas de CGRP, los cuales se presentan en forma de derivados cristalinos estables y son adecuados para el tratamiento de dolores de cabeza, especialmente de migraña.

ESTADO DE LA TÉCNICA

En las solicitudes de patente internacional PCT/EP97/04862, PCT/EP03/11762, PCT/EP03/11763 y PCT/EP2005/003094 se describen ya antagonistas de CGRP, pero no sus formas cristalinas.

110

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las valiosas propiedades farmacológicas de los compuestos conformes a la invención representan la premisa base para una utilización eficaz del compuesto como medicamento. No obstante, un medicamento debe cumplir, además, otras exigencias para poder ser empleado como medicamento. Estos parámetros están ligados, en una gran parte, con la naturaleza físico-química del principio activo.

Sin limitación de ello, son ejemplos de estos parámetros la estabilidad de acción de la sustancia de partida en diferentes condiciones ambientales, la estabilidad en el transcurso de la preparación de la formulación farmacéutica, así como la estabilidad en las composiciones finales del medicamento. El principio activo medicamentoso, utilizado para la preparación de las composiciones medicamentosas debería, por lo tanto, presentar una elevada estabilidad que debe quedar garantizada también bajo diferentes condiciones del entorno. Ello es imprescindible para evitar que se utilicen composiciones medicamentosas, las cuales, además del principio activo real, contengan, por ejemplo, productos de degradación del mismo. En ese caso, el contenido en principio activo encontrado en las formulaciones farmacéuticas podría ser inferior a lo especificado.

La absorción de humedad reduce el contenido en principio activo medicamentoso debido al aumento de peso provocado por la absorción de agua. Medicamentos que tienden a la absorción de humedad se deben proteger de la humedad durante el almacenamiento, por ejemplo mediante la adición de agentes de secado adecuados o mediante el almacenamiento del medicamento en un entorno protegido de la humedad. Además, la absorción de humedad puede reducir el contenido en principio activo medicamentoso durante la preparación, cuando el medicamento es expuesto al entorno sin ningún tipo de protección frente a la humedad. Preferentemente, un principio activo medicamentoso debería por lo tanto ser higroscópico sólo en pequeña medida.

Dado que es importante la modificación cristalina de un principio activo para el contenido reproducible en principio activo de una forma de administración, existe la necesidad de esclarecer de la mejor manera posible el polimorfismo eventualmente existente de un principio activo presente en forma cristalina. En la medida en que se presenten diferentes modificaciones polimorfas de un principio activo, debería quedar garantizado que la modificación cristalina de la sustancia no se modifique en la posterior preparación del medicamento. En caso contrario, esto podría afectar negativamente a la eficacia reproducible del medicamento. Frente a este motivo se prefieren principios



activos que se caractericen sólo por un escaso polimorfismo.

Otro criterio que, bajo determinadas circunstancias, es extraordinariamente importante en función de la elección de la formulación o de la elección del procedimiento de preparación de la formulación es la solubilidad del principio activo. Por ejemplo, si se
5 ponen a disposición soluciones medicamentosas (por ejemplo para infusiones), entonces no se puede prescindir de una solubilidad suficiente del principio activo en disolventes fisiológicamente compatibles. También es de gran importancia una suficiente solubilidad del principio activo para medicamentos a administrar por vía oral.

La presente invención se basa en la misión de poner a disposición un principio
10 activo medicamentoso que no sólo se caracterice por una elevada actividad farmacológica, sino que, además, cumpla de la mejor manera posible los requisitos físico-químicos precedentemente mencionados.

Sorprendentemente se encontró, que el problema anteriormente indicado se resuelve por medio de los derivados cristalinos conformes a la invención.

15 Un primer objeto de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula general I anterior, en la que

A¹ significa Br, -CH₃, -CF₃ o -C₂H₅,

20 **A²** significa -NH₂, -OH o -C₂H₅,

A³ significa Br, Cl, -CH₃ o H,

X significa -CH₂-, -NH- o -O-,
25

Y¹ significa N o CH,

Y² significa N o CH e

30 **Y³** significa -CH₂-, -N(CH₃)- o -O-,

y que se presentan en forma de sus sales con ácidos, fisiológicamente tolerables, habiéndose seleccionado los ácidos a partir del grupo **B** constituido por ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido D-(-)-tartárico,

ácido L-(+)-tartárico, ácido naftalin-2-sulfónico y ácido naftalin-1,5-disulfónico, así como a los polimorfos, a los correspondientes solvatos e hidratos.

Un segundo objeto de la presente invención se refiere a los nuevos antagonistas de CGRP, cristalinos, A, de la fórmula general I, que se han seleccionado del grupo

5 constituido por

Número	Fórmula estructural
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	

Número	Fórmula estructural
(5)	
(6)	

y que se presentan en forma de sus sales con ácidos, fisiológicamente tolerables **B**, seleccionados a partir de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido D-(-)-tartárico, ácido L-(+)-tartárico, ácido naftalin-2-sulfónico y ácido naftalin-1,5-disulfónico, así como a los polimorfos, a los correspondientes solvatos e hidratos.

Otros objetos de la presente invención se refieren a los siguientes compuestos:

- 10
- (1a)
- p*-toluenosulfonato de 1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina,
- 15
- (1b)
- bencenosulfonato de 1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina,
- 20
- (1c)
- maleinato de 1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina,
- (2a)
- dimaleinato del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-

114

piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

5 (2b) hidrobromuro del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

10 (2c) dihidrobromuro del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

15 (2d) hidrocioruro del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(2e) difumarato del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

20 (2f) disuccinato del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

25 (2g) sulfato del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

30 (3a) hidrobromuro del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiacepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico,

(3b) hidrocioruro del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiacepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico,

LIS

- (3c) fosfato del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico,
- 5 (3d) (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxiбутanodioato del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico,
- 10 (3e) (2*S*,3*S*)-2,3-dihidroxiбутanodioato del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico,
- 15 (4a) fumarato del (*R*)-1-[4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil]-2-oxo-2-[4-(tetrahidropiran-4-il)piperazin-1-il]-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,
- 20 (4b) sulfato del (*R*)-1-[4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil]-2-oxo-2-[4-(tetrahidropiran-4-il)piperazin-1-il]-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,
- (5a) hidrocloreuro pentahidrato de (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,
- 25 (5b) (2*S*,3*S*)-2,3-dihidroxiбутanodioato de (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,
- 30 (5c) hidrobromuro pentahidrato de (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,
- (6a) dimaleinato de {(*R*)-1-[3,4-dietil-bencil]-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-

piperidin-1-carboxílico,

- 5
- (6b) p-toluenosulfonato de {(R)-1-[3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-(2-oxo-etil)-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,
- 10
- (6c) bencenosulfonato de {(R)-1-[3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-(2-oxo-etil)-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,
- 15
- (6d) naftalin-1,5-disulfonato de {(R)-1-[3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-(2-oxo-etil)-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico, y
- 20
- (6e) naftalin-2-sulfonato de {(R)-1-[3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-(2-oxo-etil)-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

a sus polimorfos, sus solvatos y sus hidratos.

20 Los compuestos conformes a la invención se caracterizan por un elevado grado de estabilidad y por ser muy solubles en disolventes fisiológicamente tolerables.

Las sales cristalinas se caracterizan en cada caso por un punto de fusión característico, el cual se determinó por calorimetría diferencial de barrido (DSC: evaluación por la temperatura de inicio "onset" o por el pico máximo, tasa de calefacción: 25 10°C/min). Los valores reseñados en la Tabla 1 de cada uno de los compuestos se obtuvieron mediante un DSC 821 de la razón social Mettler Toledo.

Tabla 1: Puntos de fusión de las sales cristalinas conformes a la invención

Número	Punto de fusión T _{fus.} [°C]
(1a)	180 ± 5 (inicio)

117

Número	Punto de fusión T _{fus.} [°C]
(1b)	183 ± 5 (inicio)
(1c)	191 ± 5 (inicio)
(2a)	200 ± 5 (inicio)
(2b)	238 ± 5 (inicio)
(2c)	277 ± 5 (inicio)
(2d)	--
(2e)	218 ± 5 (inicio)
(2f)	133 ± 5 (inicio)
(2g)	165 ± 5 (pico)
(3a) polimorfo 1 polimorfo 2	186 ± 5 (pico) 170 ± 5 (pico)
(3b) polimorfo 1 polimorfo 2	176 ± 5 (pico) 174 ± 5 (pico)
(3c)	209 ± 5 (pico)
(3d)	195 ± 5 (inicio)
(3e)	175 ± 5 (inicio)
(4a)	222 ± 5 (inicio)
(4b)	143 ± 5 (pico)
(5a)	136 ± 5 (pico)
(5b)	144 ± 5 (pico)

Número	Punto de fusión $T_{fus.}$ [°C]
(5c)	--
(6a)	165 ± 5 (inicio)
(6b)	142 ± 5 (pico)
(6c)	199 ± 5 (pico)
(6d)	204 ± 5 (pico)
(6e)	172 ± 5 (pico)

Otro objeto preferido de la presente invención se refiere, por lo tanto, a las sales cristalinas conformes a la invención, caracterizadas en cada caso por su punto de fusión característico.

5 Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino **(1a)**, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 180 \pm 5^\circ\text{C}$.

Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino **(1b)**, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 183 \pm 5^\circ\text{C}$.

10 Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino **(1c)**, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 191 \pm 5^\circ\text{C}$.

Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino **(2a)**, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 200 \pm 5^\circ\text{C}$.

Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino **(2b)**, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 238 \pm 5^\circ\text{C}$.

15 Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino **(2c)**, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 277 \pm 5^\circ\text{C}$.

Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino **(2e)**, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 218 \pm 5^\circ\text{C}$.

20 Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino **(2f)**, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 133 \pm 5^\circ\text{C}$.

Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino **(2g)**, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 165 \pm 5^\circ\text{C}$.

Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino (3a), polimorfo 1), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 186 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino (3a), polimorfo 2), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 170 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

5 Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino (3b), polimorfo 1), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 176 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino (3b), polimorfo 2), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 174 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

10 Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino (3c), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 209 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino (3d), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 190 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino (3d), caracterizado por un contenido en agua entre 1,8 y 2,2%.

15 Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino (3e), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 175 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino (4a), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 222 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

20 Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino (4b), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 143 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino (5a), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 136 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino (5b), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 144 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

25 Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino (6a), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 165 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino (6b), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 142 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

30 Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino (6c), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 199 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino (6d), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 204 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Otro objeto preferido se refiere al compuesto cristalino (6e), caracterizado por un

punto de fusión de $T_{fus.} = 172 \pm 5^{\circ}C$.

Las formas cristalinas conformes al la invención de cada una de las sales se examinaron con más detalle mediante la refracción de rayos X en polvo. Los diagramas obtenidos se muestran en las Figuras 1 a 25.

- 5 Las siguientes Tablas 2 a 26 recopilan los datos obtenidos en los análisis llevados a cabo.

Tabla 2: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (1a).

10

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]
19.49	4.53	100
12.16	7.26	19
11.06	7.99	4
9.71	9.1	9
8.17	10.82	7
7.36	12.02	4
7.09	12.48	7
6.91	12.79	7
6.46	13.69	16
6.08	14.56	29
5.4	16.39	11
5.17	17.13	11
4.84	18.31	7
4.56	19.44	7
4.5	19.73	5
4.39	20.22	7
4.3	20.64	7
4.13	21.5	5
4.04	21.96	6
3.92	22.64	7
3.82	23.26	12
3.77	23.57	7
3.66	24.28	6
3.5	25.4	8
3.44	25.85	5
3.34	26.69	4
3.23	27.58	3
3.17	28.12	4
3.06	29.14	6
3.05	29.3	5

121

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
2.92	30.55	4

Tabla 3: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (1b).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
17.6	5.02	100
12.29	7.18	30
10.22	8.65	8
8.77	10.08	16
7.82	11.31	8
7.24	12.22	29
7.08	12.48	16
6.64	13.33	15
6.14	14.43	11
5.84	15.16	35
5.73	15.45	9
5.34	16.58	35
5.25	16.87	15
5.06	17.5	17
4.88	18.16	8
4.7	18.85	21
4.53	19.59	16
4.38	20.26	18
4.16	21.36	22
4.08	21.76	10
4.02	22.12	9
3.96	22.42	14
3.91	22.71	15
3.84	23.17	18
3.78	23.49	18
3.68	24.18	11
3.62	24.55	22
3.43	25.92	11
3.4	26.18	11
3.32	26.83	11

5

Tabla 4: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (1c).

122

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
16.14	5.47	100
11.7	7.55	32
9.88	8.94	9
9.58	9.22	11
8.52	10.38	20
8.12	10.89	29
7.82	11.3	14
7.61	11.62	21
7.04	12.56	14
6.3	14.06	35
6.15	14.39	11
5.82	15.2	23
5.71	15.49	19
5.61	15.79	6
5.4	16.39	11
5.31	16.7	11
5.24	16.91	15
5.04	17.58	52
4.94	17.93	14
4.75	18.65	19
4.61	19.25	35
4.55	19.51	25
4.43	20.04	34
4.27	20.78	44
4.07	21.79	30
4.03	22.06	58
3.8	23.36	32
3.66	24.3	28
3.47	25.64	20

Tabla 5: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (2a).

5

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
9.97	8.86	43
7.92	11.16	71
7.62	11.61	37
6.99	12.66	10
5.65	15.67	40
5.57	15.9	48

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
5.45	16.25	100
5.33	16.6	70
5.29	16.75	86
5.17	17.15	64
4.99	17.77	78
4.83	18.35	59
4.66	19.05	77
4.59	19.31	45
4.45	19.92	82
4.27	20.78	53
4.1	21.63	35
4.02	22.07	32
3.96	22.44	32
3.82	23.25	22
3.65	24.39	30
3.6	24.7	29
3.48	25.61	45
3.41	26.09	38
3.32	26.85	25

Tabla 6: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (2b).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
16.83	5.25	22
14.75	5.99	49
11.14	7.93	27
8.48	10.42	19
6.74	13.13	25
6.42	13.79	25
5.9	15.02	50
5.67	15.61	64
5.57	15.9	52
5.28	16.76	55
5.14	17.25	14
4.84	18.3	59
4.71	18.82	76
4.49	19.74	73
4.39	20.21	100
4.21	21.09	40
4.08	21.75	50
3.97	22.36	58

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
3.9	22.78	30
3.77	23.56	82
3.71	23.95	73
3.6	24.73	30
3.45	25.82	96
3.09	28.87	13
2.99	29.84	27
2.9	30.77	20
2.83	31.55	12
2.75	32.55	14

Tabla 7: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (2c).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
21.69	4.07	50
14.51	6.08	10
12.67	6.97	14
7.69	11.5	22
6.78	13.04	8
6.28	14.1	9
5.81	15.23	89
5.57	15.91	23
5.37	16.5	24
5.25	16.89	37
4.98	17.81	37
4.74	18.7	73
4.63	19.16	99
4.51	19.65	39
4.42	20.08	32
4.3	20.66	25
4.15	21.42	100
4.05	21.92	23
3.9	22.81	34
3.84	23.12	21
3.78	23.51	72
3.57	24.9	20
3.51	25.33	12
3.43	25.98	18
3.36	26.49	16
3.25	27.44	30
3.19	27.98	38

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
3.03	29.49	21
2.95	30.23	19
2.9	30.84	12
2.86	31.3	37

Tabla 8: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (2d).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
14.06	6.28	11
7.59	11.65	31
6.7	13.21	16
6.16	14.37	13
5.78	15.31	100
5.59	15.83	26
5.36	16.53	22
5.21	17.01	24
4.95	17.91	31
4.69	18.89	44
4.59	19.31	52
4.12	21.55	55
3.86	23.01	21
3.73	23.82	39
3.4	26.18	10
3.17	28.15	14
3	29.74	11

5

Tabla 9: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (2e).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
8.16	10.83	100
6.29	14.07	57
6.08	14.55	30
5.21	17.01	81
4.91	18.06	50
4.63	19.13	52
4.37	20.32	71

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
4.07	21.8	46
3.72	23.89	51
3.4	26.18	26

Tabla 10: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (2f).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
20.65	4.28	9
8.76	10.09	10
8.18	10.81	58
7.44	11.89	11
6.46	13.7	55
6.21	14.26	18
5.9	15	12
5.53	16	20
5.39	16.44	15
5.26	16.83	100
5.18	17.11	66
5.01	17.7	40
4.61	19.23	63
4.46	19.89	12
4.32	20.53	55
4.09	21.7	34
3.9	22.8	17
3.75	23.71	33
3.66	24.31	15
3.57	24.9	14
3.41	26.12	14
2.77	32.3	17

5

Tabla 11: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (2g).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
14.81	5.96	13
11.81	7.48	10
10.27	8.6	24

227

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
9.67	9.14	29
7.25	12.21	14
5.98	14.81	39
5.78	15.33	49
5.37	16.5	61
5.1	17.36	27
4.72	18.77	33
4.24	20.94	100
4.02	22.07	51
3.34	26.69	17
3.01	29.61	13

Tabla 12a: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (3a)- polimorfo 1.

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
12.33	7.16	29
9.73	9.08	11
8.37	10.56	18
7.68	11.52	97
6.73	13.14	32
6.18	14.32	56
5.81	15.23	73
5.27	16.82	41
4.82	18.41	28
4.66	19.05	100
4.18	21.25	46
4.06	21.89	55
3.81	23.33	40
3.71	23.97	35
3.61	24.62	42
3.46	25.70	41
3.27	27.21	18
3.09	28.86	34
2.87	31.18	9

5

Tabla 12b: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (3a)- polimorfo 2.

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
25.99	3.40	54
12.84	6.88	49
9.69	9.12	15
8.59	10.28	25
7.73	11.44	100
7.10	12.46	65
6.41	13.81	41
6.05	14.64	60
5.89	15.04	87
5.62	15.77	20
5.37	16.49	18
5.14	17.25	15
4.84	18.30	46
4.61	19.25	27
4.42	20.09	45
4.28	20.76	67
3.92	22.69	60
3.67	24.25	24
3.56	24.97	30
3.29	27.05	20
3.23	27.57	23
3.13	28.49	17
2.84	31.46	19

Tabelle 13a: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (3b)- polimorfo 1.

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
12.47	7.08	10
8.31	10.64	39
7.68	11.51	66
6.78	13.05	14
6.15	14.38	62
5.79	15.29	100
5.25	16.88	22
4.91	18.03	14
4.81	18.43	16
4.64	19.13	60
4.48	19.79	32
4.15	21.42	57
4.03	22.02	55
3.83	23.19	14

129

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
3.69	24.11	30
3.63	24.52	32
3.49	25.54	15
3.42	26.00	26
3.30	27.04	12
3.21	27.68	18
3.16	28.22	11
3.10	28.81	16
2.95	30.29	8
2.88	31.06	11

Tabla 13b: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (3b)- polimorfo 2.

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
12.92	6.83	16
9.56	9.25	16
8.48	10.43	43
7.74	11.42	100
7.13	12.40	51
6.48	13.66	33
6.00	14.74	80
5.88	15.06	71
5.45	16.25	19
5.20	17.05	5
4.93	17.97	15
4.78	18.57	21
4.65	19.08	7
4.41	20.10	43
4.22	21.03	66
3.92	22.67	31
3.79	23.45	17
3.56	24.98	16
3.34	26.65	10
3.24	27.52	23
3.15	28.29	5
3.08	28.93	8
2.97	30.05	3
2.86	31.22	7

5

Tabla 14: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del

compuesto (3c).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
17.96	4.92	7
11.81	7.48	9
9.96	8.87	21
8.90	9.93	35
8.35	10.58	8
7.51	11.78	13
7.09	12.47	16
6.92	12.77	13
6.38	13.87	7
5.95	14.88	16
5.53	16.03	31
5.27	16.80	18
5.15	17.20	40
4.96	17.87	25
4.83	18.34	43
4.63	19.14	100
4.44	19.99	19
4.27	20.81	13
4.20	21.16	14
4.02	22.09	14
3.86	23.05	11
3.76	23.67	11
3.70	24.06	14
3.45	25.79	11
3.28	27.18	11

5

Tabla 15: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (3d).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
17.77	4.97	16
11.87	7.44	9
10.66	8.29	9
10.02	8.81	37
9.53	9.27	8
8.90	9.93	44
7.59	11.65	16
7.11	12.43	22
6.41	13.80	9

131

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]
5.93	14.94	13
5.54	16.00	68
5.36	16.51	24
5.20	17.04	52
4.88	18.17	59
4.67	19.00	100
4.23	20.97	12
4.09	21.69	8
3.80	23.39	14
3.71	23.98	18
3.48	25.61	7
3.39	26.25	10
3.31	26.94	19
3.20	27.89	6
2.94	30.41	6

Tabla 16: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (3e).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]
17.99	4.91	2
12.00	7.36	10
9.97	8.86	27
8.97	9.86	30
8.41	10.51	8
7.54	11.72	12
7.18	12.31	20
6.99	12.65	12
6.73	13.14	3
6.41	13.81	10
6.01	14.73	12
5.57	15.90	36
5.33	16.62	12
5.17	17.12	51
4.87	18.21	45
4.65	19.07	100
4.55	19.51	28
4.46	19.89	19
4.36	20.36	11
4.24	20.94	15
4.16	21.35	8
4.04	21.96	16

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]
3.90	22.76	13
3.79	23.44	11
3.71	23.96	11
3.50	25.41	8
3.44	25.88	7
3.38	26.33	6
3.29	27.08	11

Tabla 17: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (4a).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]
15.80	5.59	5
10.53	8.39	7
9.01	9.81	43
6.95	12.72	5
6.30	14.05	47
5.97	14.83	7
5.48	16.15	30
5.26	16.85	67
5.07	17.49	100
4.72	18.78	41
4.52	19.61	61
4.38	20.27	21
4.07	21.81	17
4.04	22.01	19
3.81	23.35	20
3.70	24.04	37
3.52	25.30	22
3.47	25.66	19
3.42	26.02	7
3.37	26.45	5
3.27	27.26	3
3.15	28.27	9
3.08	28.94	2
3.03	29.43	2
2.98	30.01	6
2.91	30.6698	7
2.83	31.53	7
2.64	33.89	7

Tabla 18: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (4b).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]
12.79	6.91	85
10.80	8.18	62
9.13	9.68	37
8.40	10.5	37
7.44	11.89	36
7.02	12.61	19
6.06	14.61	36
5.67	15.61	12
5.23	16.93	57
4.65	19.08	100
4.18	21.22	48
3.72	23.89	20
3.42	26.012	24

5 Tabla 19: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (5a).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]
14.66	6.03	12
9.33	9.48	39
8.13	10.88	34
7.48	11.83	23
7.29	12.13	66
7.2	12.29	100
6.02	14.7	23
5.84	15.15	95
5.11	17.33	14
4.98	17.79	18
4.88	18.15	27
4.64	19.13	48
4.51	19.68	31
4.42	20.07	58
4.37	20.31	49
4.21	21.08	8
4.11	21.61	57
4.06	21.88	37
3.97	22.39	27

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]
3.79	23.46	14
3.74	23.75	41
3.69	24.08	26
3.61	24.67	15
3.5	25.44	47
3.45	25.8	29
3.38	26.38	17
3.32	26.82	20
3.19	27.96	15
3.11	28.68	12
2.97	30.07	19
2.95	30.31	17
2.9	30.85	14
2.87	31.17	24

Tabla 20: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (5b).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]
15.37	5.74	30
10.21	8.66	100
8.98	9.84	16
8.05	10.98	26
7.77	11.38	24
7.06	12.52	20
6.87	12.88	12
6.49	13.63	19
6.3	14.05	12
5.99	14.77	2
5.67	15.61	48
5.43	16.31	17
5.25	16.87	14
5.07	17.47	12
4.7	18.88	40
4.51	19.66	85
4.43	20.03	29
4.22	21.04	15
4.14	21.44	39
4.01	22.14	7
3.86	23	9
3.77	23.6	24
3.55	25.1	7

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
3.45	25.82	13
3.32	26.84	7
3.27	27.23	7
3.05	29.22	14
2.97	30.05	7

Tabla 21: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (5c).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
14.65	6.03	19
11.71	7.55	22
9.42	9.38	7
8.17	10.82	35
7.5	11.78	31
7.22	12.24	100
6.8	13.00	8
6.05	14.62	24
5.83	15.19	67
5.13	17.26	17
5.01	17.69	21
4.9	18.07	38
4.65	19.08	85
4.52	19.64	84
4.45	19.95	41
4.39	20.20	42
4.23	21.00	22
4.12	21.56	65
4.06	21.87	34
3.99	22.27	31
3.81	23.36	25
3.75	23.69	77
3.61	24.62	13
3.51	25.32	32
3.46	25.69	46
3.39	26.23	20
3.33	26.74	36
3.19	27.99	21
3.11	28.73	17
2.98	30.01	30
2.88	31.06	24
2.79	32.02	13

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
2.73	32.82	14

Tabla 22: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (6a).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
21.21	4.16	100
19.91	4.43	16
15.64	5.64	16
9.99	8.85	33
9.58	9.22	5
9.02	9.8	13
8.59	10.29	9
7.85	11.26	7
7.41	11.94	10
7.23	12.23	13
7.12	12.42	12
6.79	13.03	5
6.41	13.8	7
6.13	14.45	7
5.94	14.9	10
5.7	15.54	4
5.52	16.04	20
5.33	16.62	21
5.22	16.98	9
5.12	17.31	5
5	17.73	11
4.9	18.08	9
4.81	18.42	30
4.65	19.06	8
4.56	19.46	7
4.36	20.33	7
4.28	20.76	15
4.14	21.43	10
3.99	22.27	22
3.82	23.26	12
3.71	23.96	10
3.63	24.51	5
3.6	24.73	7
3.56	25.01	5

Tabla 23: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (6b).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]
25.57	3.45	70
10.46	8.44	26
9.26	9.54	10
8.93	9.9	16
8.59	10.29	75
7.61	11.61	100
7.04	12.57	94
6.19	14.3	91
5.93	14.92	45
5.64	15.71	30
5.25	16.88	57
4.98	17.79	35
4.91	18.06	22
4.78	18.55	19
4.68	18.95	43
4.61	19.24	30
4.48	19.8	7
4.31	20.61	14
4.15	21.4	33
4.03	22.05	9
3.93	22.6	45
3.84	23.13	16
3.75	23.72	10
3.65	24.38	4
3.48	25.59	23
3.32	26.83	16

5

Tabla 24: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (6c).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]
10.53	8.40	36
10.04	8.80	18
9.16	9.65	11
7.78	11.36	8
7.33	12.06	18

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]
6.68	13.24	63
5.99	14.79	30
5.87	15.08	100
5.56	16.21	11
5.23	16.94	13
5.10	17.39	72
5.00	17.76	67
4.88	18.15	9
4.63	19.15	13
4.56	19.43	14
4.44	19.98	10
4.33	20.48	14
4.72	20.79	11
4.18	21.21	15
4.08	21.74	28
4.01	22.14	11
3.99	22.87	11
3.79	23.43	11
3.73	23.81	15
3.04	24.41	17

Tabla 25: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (6d).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]
14.35	6.15	71
12.71	6.95	4
11.2	7.89	20
10.55	8.38	22
9.59	9.22	30
8.89	9.95	11
8.47	10.43	100
8.03	11.01	7
7.15	12.37	62
6.95	12.73	96
6.76	13.09	30
6.55	13.52	24
6.25	14.15	36
6.01	14.73	50
5.72	15.48	49
5.57	15.91	25
5.29	16.73	58
5.09	17.41	33

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
4.99	17.77	34
4.74	18.69	35
4.61	19.24	22
4.51	19.68	28
4.41	20.12	91
4.23	20.98	28
4.16	21.36	46
4.07	21.81	71
3.95	22.5	33
3.75	23.73	12
3.57	24.94	17
3.47	25.68	60
3.36	26.51	30
3.2	27.9	15
3.11	28.67	11
3.05	29.22	6

Tabla 26: Reflexiones de rayos X en polvo e intensidades (normalizadas) del compuesto (6e).

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
13.63	6.48	33
9.93	8.9	83
8.75	10.1	84
8.22	10.76	96
7.87	11.24	18
7.43	11.9	91
6.82	12.97	25
6.52	13.57	46
6.21	14.26	100
5.86	15.1	3
5.63	15.73	35
5.3	16.73	41
5.17	17.14	19
4.99	17.75	50
4.72	18.78	33
4.65	19.08	19
4.42	20.07	61
4.23	21.01	73
4.13	21.48	26
3.98	22.34	9
3.91	22.74	25

d (hkl) [Å]	2 Θ [°]	Intensidad I/Io [%]
3.74	23.79	15
3.66	24.32	17
3.6	24.74	17
3.54	25.17	23

En las Tablas 2 a 26 precedentes, el valor "2 Θ [°]" representa el ángulo de refracción en grados, y el valor "d (hkl) [Å]" las distancias determinadas en Å entre los planos de red.

5 Los diagramas de rayos X en polvo de los compuestos (1a), (1b), (1c), (5a), (5b), (5c), (6a), (6b), (6c), (6d) y (6e) se tomaron en el marco de la presente invención mediante un sistema BRUKER D8- avanzado, en geometría bragg-brentano, equipado con un detector sensible al lugar (OED) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X con radiación filtrada de CuK_α (λ = 1.5418 Å, 40 kV, 40 mA).

10 Los diagramas de rayos X en polvo de los compuestos (2a), (2b), (2c), (2d), (2e), (2f), (2g), (3a), (3b), (3c), (3d), (3e), (4a) y (4b) se tomaron en el marco de la presente invención mediante un difractómetro STOE-STADI P en modalidad de transmisión, equipado con un detector sensible al lugar (OED) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X con radiación monocromática de CuK_α (λ = 1.54056 Å, 40 kV, 40 mA).

15 De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 2, la presente invención se refiere al p-toluenosulfonato cristalino de 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]4-(1-piperidinil)-piperidina (1a), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos d = 19,49 Å, 12,16 Å, 6,46 Å, 20 6,08 Å, 5,4 Å, 5,17 Å y 3,82 Å.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 3, la presente invención se refiere al bencenosulfonato cristalino de 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]4-(1-piperidinil)-piperidina (1b), caracterizado porque en el diagrama de rayos X 25 en polvo presenta, entre otros, los valores característicos d = 17,6 Å, 12,29 Å, 7,24 Å, 5,84 Å, y 5,34 Å.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 4, la presente invención se refiere al maleinato cristalino de 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]4-

LAL

(1-piperidinil)-piperidina (**1c**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 16,14 \text{ \AA}$, $11,7 \text{ \AA}$, $6,3 \text{ \AA}$, $5,04 \text{ \AA}$, $4,61 \text{ \AA}$, $4,43 \text{ \AA}$, $4,03 \text{ \AA}$ y $3,8 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 5, la presente invención se refiere al dimaleinato cristalino del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**2a**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 7,92 \text{ \AA}$, $5,45 \text{ \AA}$, $5,29 \text{ \AA}$, $4,99 \text{ \AA}$, $4,66 \text{ \AA}$ y $4,45 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 6, la presente invención se refiere al hidrobromuro cristalino del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**2b**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 4,71 \text{ \AA}$, $4,49 \text{ \AA}$, $4,39 \text{ \AA}$, $3,77 \text{ \AA}$, $3,71 \text{ \AA}$ y $3,45 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 7, la presente invención se refiere al dihidrobromuro cristalino del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**2c**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 21,69 \text{ \AA}$, $5,81 \text{ \AA}$, $4,74 \text{ \AA}$, $4,63 \text{ \AA}$, $4,15 \text{ \AA}$ y $3,78 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 8, la presente invención se refiere al hidrocloreuro cristalino del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**2d**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 7,59 \text{ \AA}$, $5,78 \text{ \AA}$, $4,95 \text{ \AA}$, $4,69 \text{ \AA}$, $4,59 \text{ \AA}$, $4,12 \text{ \AA}$ y $3,73 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 9, la presente invención se refiere al difumarato cristalino del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**2e**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 8,16 \text{ \AA}$, $6,29 \text{ \AA}$, $5,21 \text{ \AA}$, $4,63 \text{ \AA}$, $4,37 \text{ \AA}$ y $3,72 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 10, la

presente invención se refiere al disuccinato cristalino del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**2f**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 8,18 \text{ \AA}$, $6,46 \text{ \AA}$, $5,26 \text{ \AA}$, $5,18 \text{ \AA}$, $4,61 \text{ \AA}$ y $4,32 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 11, la presente invención se refiere al sulfato cristalino del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**2g**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 5,98 \text{ \AA}$, $5,78 \text{ \AA}$, $5,37 \text{ \AA}$, $4,24 \text{ \AA}$ y $4,02 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 12a, la presente invención se refiere al hidrobromuro cristalino del 4-[1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3a**, polimorfo 1), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 7,86 \text{ \AA}$, $6,18 \text{ \AA}$, $5,81 \text{ \AA}$, $4,66 \text{ \AA}$ y $4,06 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 12b, la presente invención se refiere al hidrobromuro cristalino del 4-[1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3a**, polimorfo 2), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 25,99 \text{ \AA}$, $7,73 \text{ \AA}$, $7,10 \text{ \AA}$, $6,05 \text{ \AA}$, $5,89 \text{ \AA}$, $4,28 \text{ \AA}$ y $3,92 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 13a, la presente invención se refiere al hidrocloreuro cristalino del 4-[1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3b**, polimorfo 1), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 7,68 \text{ \AA}$, $6,15 \text{ \AA}$, $5,79 \text{ \AA}$, $4,64 \text{ \AA}$, $4,15 \text{ \AA}$ y $4,03 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 13b, la presente invención se refiere al hidrocloreuro cristalino del 4-[1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3b**, polimorfo 2), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores

característicos $d = 7,74 \text{ \AA}$, $7,13 \text{ \AA}$, $6,00 \text{ \AA}$, $5,88 \text{ \AA}$ y $4,22 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 14, la presente invención se refiere al fosfato cristalino del 4-[1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1R)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3c**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 8,90 \text{ \AA}$, $5,53 \text{ \AA}$, $5,15 \text{ \AA}$, $4,83 \text{ \AA}$ y $4,63 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 15, la presente invención se refiere al (2R,3R)-2,3-dihidroxiutanodioato cristalino del 4-[1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1R)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3d**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 10,02 \text{ \AA}$, $8,90 \text{ \AA}$, $5,54 \text{ \AA}$, $5,20 \text{ \AA}$, $4,88 \text{ \AA}$ y $4,67 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 16, la presente invención se refiere al (2S,3S)-2,3-dihidroxiutanodioato cristalino del 4-[1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1R)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3e**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 8,97 \text{ \AA}$, $5,57 \text{ \AA}$, $5,17 \text{ \AA}$, $4,87 \text{ \AA}$ y $4,65 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 17, la presente invención se refiere al fumarato cristalino del (*R*)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[4-(tetrahidropirano-4-il)piperazin-1-il]-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**4a**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 9,01 \text{ \AA}$, $6,30 \text{ \AA}$, $5,26 \text{ \AA}$, $5,07 \text{ \AA}$, $4,72 \text{ \AA}$ y $4,52 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 18 la presente invención se refiere al sulfato cristalino del (*R*)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[4-(tetrahidropirano-4-il)piperazin-1-il]-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**4b**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 12,79 \text{ \AA}$, $10,80 \text{ \AA}$, $5,23 \text{ \AA}$, $4,65 \text{ \AA}$ y $4,18 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 19, la presente invención se refiere al hidrocloruro pentahidrato cristalino de (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-

tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butano-1,4-diona (**5a**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 7,29 \text{ \AA}$, $7,2 \text{ \AA}$, $5,84 \text{ \AA}$, $4,42 \text{ \AA}$ y $4,11 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 20, la presente invención se refiere al (2S,3S)-2,3-dihidroxiutanodioato cristalino de (S)-2-((4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butano-1,4-diona (**5b**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 10,21 \text{ \AA}$, $5,67 \text{ \AA}$, $4,7 \text{ \AA}$, $4,51 \text{ \AA}$ y $4,14 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 21, la presente invención se refiere al hidrobromuro pentahidrato cristalino de (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butano-1,4-diona (**5c**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 7,22 \text{ \AA}$, $5,83 \text{ \AA}$, $4,65 \text{ \AA}$, $4,52 \text{ \AA}$, $4,12 \text{ \AA}$ y $3,75 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 22, la presente invención se refiere al dimaleinato cristalino del {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**6a**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 21,21 \text{ \AA}$, $9,99 \text{ \AA}$, $5,52 \text{ \AA}$, $5,33 \text{ \AA}$, $4,81 \text{ \AA}$ y $3,99 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 23, la presente invención se refiere al p-toluenosulfonato cristalino de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**6b**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 25,57 \text{ \AA}$, $8,59 \text{ \AA}$, $7,61 \text{ \AA}$, $7,04 \text{ \AA}$, $6,19 \text{ \AA}$ y $5,25 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 24, la presente invención se refiere al bencenosulfonato cristalino de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**6c**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 10,53 \text{ \AA}$, $6,68 \text{ \AA}$, $5,87 \text{ \AA}$, $5,10 \text{ \AA}$ y $5,00 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 25, la

145

presente invención se refiere al naftalín-1,5-disulfonato cristalino de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidín-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidín-1-carboxílico (**6d**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 8,47 \text{ \AA}$, $7,15 \text{ \AA}$, $6,95 \text{ \AA}$, $5,29 \text{ \AA}$, $4,41 \text{ \AA}$, $4,07 \text{ \AA}$ y $3,47 \text{ \AA}$.

De forma correspondiente a los resultados representados en la Tabla 26, la presente invención se refiere al naftalín-2-sulfonato cristalino del {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidín-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidín-1-carboxílico (**6e**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 9,93 \text{ \AA}$, $8,75 \text{ \AA}$, $8,22 \text{ \AA}$, $7,43 \text{ \AA}$, $6,21 \text{ \AA}$, $4,42 \text{ \AA}$ y $4,23 \text{ \AA}$.

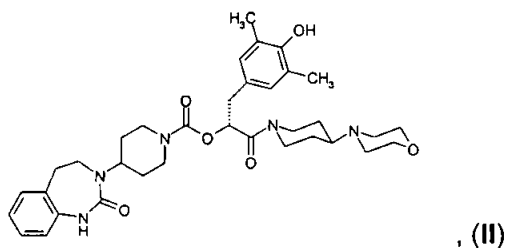
PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN

Como ejemplo de un procedimiento de preparación preferido conforme a la presente invención se describe con mayor detalle la preparación de la sal cristalina de acuerdo con la invención (2R,3R)-2,3-dihidroxi-butandioato del éster 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1R)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetilico de ácido 1-piperidincarboxílico (**3d**), que comprende las etapas siguientes:

- (a) mezcla de la base éster 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1R)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetilico de ácido 1-piperidincarboxílico con un primer disolvente a la temperatura ambiente y subsiguiente calentamiento de la suspensión formada;
- (b) adición de un segundo disolvente y subsiguiente calentamiento de la mezcla de reacción;
- (c) adición gota a gota de una solución concentrada a base de ácido (L)-(+)-tartárico en agua;
- (d) enfriamiento lento de la mezcla de reacción, separación por filtración y secado de los cristales formados.

La preparación del compuesto éster 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetílico de ácido 1-piperidincarboxílico de la fórmula II utilizado como material de partida

5



se describe en la solicitud de patente internacional PCT/EP2005/003094.

Como disolventes en la etapa (a) entra en consideración, conforme a la invención, metanol, etanol, propanol, isopropanol o una mezcla de estos disolventes, siendo
10 preferido, de acuerdo con la invención, etanol o isopropanol o una mezcla 1:1 a base de etanol e isopropanol.

El disolvente en la etapa (a) se utiliza en una cantidad de 2 a 5 mL/mmol de base empleada, preferiblemente en una cantidad de 3 a 4 mL/mmol de base empleada.

La suspensión formada en la etapa (a) se calienta a continuación hasta una
15 temperatura de 50 a 60°C.

Como disolventes en la etapa (b) entra en consideración, conforme a la invención, metanol, etanol, propanol, isopropanol o una mezcla de estos disolventes, siendo
preferido, de acuerdo con la invención, etanol o isopropanol o una mezcla 1:1 a base de
20 etanol e isopropanol.

El disolvente en la etapa (b) se utiliza en una cantidad de 2 a 5 mL/mmol de base empleada, preferiblemente en una cantidad de 3 a 4 mL/mmol de base empleada.

La mezcla de reacción obtenida en la etapa (b) se calienta a continuación hasta una temperatura de 70 a 80°C, preferiblemente hasta una temperatura de 74 a 76°C.

Conforme a la invención, de manera particularmente preferida como disolvente en la etapa (a) se utiliza etanol y como disolvente en la etapa (b) se utiliza isopropanol.
25

Como disolvente en la etapa (c) se utiliza una cantidad de agua equivalente a la cantidad de ácido tartárico empleada. El agua se utiliza en una cantidad de 0,9 a 1,1 g/g

de ácido tartárico empleado, preferiblemente en una cantidad de 1,0 g/g de ácido tartárico empleado.

Conforme a la invención, en la etapa (c) se prefieren emplear, además, 0,9 eq a 1,1 eq, preferiblemente 1,0 eq del ácido, en cada caso referido a la cantidad de base
5 empleada.

Para acelerar el proceso de cristalización, la solución que resulta en la etapa (c) se inocula con la forma deseada del tartrato (3d).

En la parte experimental que sigue se recogen correspondientes procedimientos de preparación para cada una de las sales precedentemente mencionadas.

10 Los procedimientos de preparación descritos se pueden emplear también industrialmente para la preparación de grandes cantidades de sustancias.

En virtud de la eficacia farmacéutica de las sales cristalinas conformes a la invención, un tercer objetivo de la presente invención es su utilización como medicamentos.

15

INDICACIONES

En virtud de sus propiedades farmacológicas, los compuestos conformes con la invención y sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles se adecuan, por
20 consiguiente, para el tratamiento agudo y profiláctico de dolores de cabeza, en particular migraña, dolor de cabeza en racimo, así como dolores de cabeza por tensión. Además, los compuestos conformes con la invención influyen positivamente, también sobre las siguientes enfermedades:

diabetes mellitus no dependiente de insulina ("NIDDM"), enfermedades cardiovasculares,
25 tolerancia a la morfina, diarreas condicionadas por la toxina de Clostridium, enfermedades de la piel, en particular lesiones de la piel térmicas y condicionadas por la radiación, incluidas quemaduras solares, líquenes, prurigo, toxidemias pruriginosas, así como prurito grave, enfermedades inflamatorias, por ejemplo. enfermedades inflamatorias de las articulaciones (osteoartritis, artritis reumatoide, artritis neurógena), reumatismo
30 generalizado de las partes blandas (fibromialgia), inflamaciones neurógenas de la mucosa oral, enfermedades inflamatorias de los pulmones, rinitis alérgica, asma, EPOC, enfermedades que van acompañadas de un ensanchamiento excesivo de los vasos y, condicionada por lo anterior, de una irrigación sanguínea de los tejidos reducida, por ejemplo choque y sepsis, enfermedades dolorosas crónicas tales como, por ejemplo,

neuropatías diabéticas, neuropatías inducidas por quimioterapias, neuropatías inducidas por VIH, neuropatías postherpéticas, neuropatías inducidas por un trauma de los tejidos, neuralgias trigeminales, disfunciones temporomandibulares, SDRC (síndrome del dolor regional complejo), dolores de espalda, y enfermedades viscerales tales como, por ejemplo, síndrome del intestino irritable (IBS) , síndrome del intestino inflamatorio. Además de ello, los compuestos conformes con la invención muestran un efecto de alivio de estados de dolor en general.

La sintomatología de sofocos, provocados por un ensanchamiento de los vasos y un flujo sanguíneo elevado de mujeres deficientes en estrógenos, así como pacientes de carcinoma de próstata tratados con hormonas, y de castrados se ve favorablemente afectada de forma preventiva y terapéutica aguda por los antagonistas de CGRP de la presente aplicación, distinguiéndose esta aplicación terapéutica antes de la sustitución hormonal por una escasez en efectos secundarios.

Con preferencia, los compuestos conformes a la invención son apropiados para el tratamiento agudo y profiláctico de migraña y dolor de cabeza en racimo, para el tratamiento del síndrome de intestino irritable (IBS) y para el tratamiento preventivo y terapéutico agudo de sofocaciones en mujeres con deficiencia de estrógenos.

La dosificación necesaria para alcanzar un efecto correspondiente asciende convenientemente, en el caso de la administración intravenosa o subcutánea, a 0,0001 hasta 3 mg/kg de peso corporal, preferentemente a 0,01 hasta 1 mg/kg de peso corporal, y en el caso de administración oral, nasal o por vía inhalativa, a 0,01 hasta 10 mg/kg de peso corporal, preferentemente a 0,1 hasta 10 mg/kg de peso corporal, en cada caso una a tres veces al día.

En la medida en que se efectúe el tratamiento con antagonistas de CGRP y/o inhibidores de la liberación de CGRP como complemento a una sustitución hormonal habitual, se aconseja una reducción de las dosificaciones precedentemente indicadas, pudiendo ser entonces la dosificación 1/5 de los límites inferiores indicados precedentemente hasta 1/1 de los límites superiores indicados precedentemente.

Otro objeto de la invención es la utilización de los compuestos conformes con la invención como valiosos adyuvantes para la producción y purificación de anticuerpos (cromatografía de afinidad), así como, después de un marcaje radiactivo adecuado, por ejemplo mediante titulación de precursores adecuados, por ejemplo por hidrogenación catalítica con tritio o reemplazo de átomos de halógeno por tritio, en ensayos RIA y ELISA y como adyuvantes diagnósticos o, respectivamente, analíticos en la investigación de

neurotransmisores.

COMBINACIONES

5 Clases de principios activos imaginables como participantes de combinación son, por ejemplo, agentes antieméticos, procinéticos, neurolépticos, antidepresivos, antagonistas de la neuroquinina, anticonvulsivos, antagonistas del receptor de histamina H1, β -bloqueantes, α -agonistas y α -antagonistas, ergotalcaloides, analgésicos débiles, antiflogísticos no esteroideos, corticosteroides, antagonistas del calcio, agonistas de 5-
10 HT_{1B/1D} u otros agentes antimigraña, los cuales junto con uno o varios excipientes y/o diluyentes habituales inertes, por ejemplo, con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias que contienen
15 grasas tales como grasa dura o sus mezclas apropiadas, se pueden incorporar en los preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, aerosoles de dosificación o supositorios.

Por consiguiente, para las combinaciones arriba mencionadas entran en consideración, como otras sustancias activas, por ejemplo los antiflogísticos no
20 esteroideos aceclofenac, acemetacina, ácido acetilsalicílico, acetaminofeno (paracetamol), azatioprina, diclofenac, diflunisal, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofen, leflunomida, lornoxicam, ácido mefenámico, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, zomepirac o sus sales farmacéuticamente tolerables, así como meloxicam y otros inhibidores de COX2
25 selectivos tales como, por ejemplo, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib y celecoxib, así como sustancias que inhiben etapas tempranas o posteriores en la síntesis de prostaglandinas o antagonistas del receptor de prostaglandina tales como, por ejemplo, antagonistas del receptor EP2 y antagonistas del receptor IP.

Además, se pueden utilizar ergotamina, dihidroergotamina, metoclopramida,
30 domperidona, dipfenhidramina, ciclizina, prometazina, cloropromazina, vigabatrina, timolol, isomethepteno, pizotifeno, botox, gabapentina, pregabalina, duloxetina, topiramata, riboflavina, montelukast, lisinopril, micardis, procloroperazina, dexametasona, flunarizina, dextropropoxifeno, meperidina, metoprolol, propranolol, nadolol, atenolol, clonidina, indoramina, carbamazepina, fenitoína, valproat, amitriptilina, imipramina, venlafaxina,

150

lidocaína o diltiazem y otros agonistas de 5-HT_{1B/1D} tales como, por ejemplo, almotriptan, avitriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan y zolmitriptan.

Además, se pueden añadir antagonistas de CGRP con antagonistas del receptor vanilloide tales como, por ejemplo, antagonistas de VR-1, antagonistas del receptor de glutamato tales como, por ejemplo, antagonistas del receptor mGlu5, antagonistas del receptor mGlu1, antagonistas del receptor iGlu5, antagonistas del receptor AMPA, bloqueantes del receptor de purina tales como, por ejemplo, antagonistas P2X3, inhibidores de la NO-sintasa tales como, por ejemplo, inhibidores de iNOS, bloqueantes del canal del calcio tales como, por ejemplo, bloqueantes del tipo PQ, bloqueantes del tipo N, abridores del canal del potasio tales como, por ejemplo, abridores de los canales KCNQ, bloqueantes del canal de sodio tales como, por ejemplo, bloqueantes del canal PN3, antagonistas del receptor NMDA, antagonistas del canal de iones perceptor de ácidos tales como, por ejemplo, antagonistas ASIC3, antagonistas del receptor de bradiquinina tales como, por ejemplo, antagonistas del receptor B1, agonistas de receptores cannabinoides tales como, por ejemplo, agonistas CB2, agonistas CB1, agonistas del receptor de somatostatina tales como, por ejemplo, agonistas del receptor sst2.

La dosis para estas sustancias activas es en este caso, convenientemente, 1/5 de la dosificación más baja habitualmente recomendada, hasta 1/1 de la dosificación normalmente recomendada, es decir, por ejemplo 20 a 100 mg de sumatriptano.

FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

Los compuestos preparados conforme con la invención se pueden administrar solos o, eventualmente, en combinación con otras sustancias activas para el tratamiento de la migraña, por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intrarectal, intranasal, por inhalación, tópica, transdermal u oral, siendo adecuadas para la inhalación en particular formulaciones de aerosol. Las combinaciones se pueden administrar de forma simultánea o secuencialmente.

Formas de administración adecuadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones, zumos, emulsiones o polvos o aerosoles para inhalación. En este caso, la proporción del o de los compuestos farmacéuticamente activos se debe encontrar en cada caso en el intervalo de 0,1 a 90 % en peso, preferentemente 0,5 a 50 % en peso de la composición total, es decir en cantidades que sean suficientes para alcanzar el

intervalo de dosificación precedentemente indicado.

La administración oral se puede efectuar en forma de un comprimido, en forma de polvo, en forma de polvo en una cápsula (por ejemplo cápsula de gelatina dura), en forma de solución o suspensión. En el caso de una administración por vía inhalativa, la
5 combinación de principios activos se puede efectuar en forma de polvo, en forma de solución acuosa o acuosa-etanólica o mediante una formulación de gases propulsores.

Por ello son preferidas las formulaciones farmacéuticas que se caracterizan por el contenido en uno o varios de los compuestos conformes a la invención.

Se prefiere especialmente administrar los compuestos de la fórmula I por vía oral,
10 siendo especialmente preferido efectuar la administración una o dos veces al día. Los comprimidos correspondientes se pueden obtener, por ejemplo, por mezcladura del o de los principios activos con coadyuvantes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes tales como almidón de maíz o ácido alginico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes
15 tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para conseguir un efecto de depósito tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden consistir también en varias capas.

De modo correspondiente, se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos preparados de modo análogo a los comprimidos con agentes utilizados
20 habitualmente en revestimientos de grageas, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto retardado o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede estar compuesto por varias capas. De igual manera, la envoltente de la gragea, para conseguir un efecto de depósito, puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse los coadyuvantes mencionados
25 anteriormente en el caso de los comprimidos.

Zumos de los principios activos o, respectivamente, combinaciones de principios activos conformes con la invención pueden contener adicionalmente un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo, sustancias aromatizantes, tales como vainillina o
30 extracto de naranja. Además, pueden contener coadyuvantes de suspensión o agentes espesantes, tal como carboximetilcelulosa de sodio, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como *p*-hidroxibenzoatos.

Las cápsulas con contenido en uno o varios principios activos se pueden preparar,

por ejemplo, mezclando los principios activos con sustancias de soporte inertes, tales como lactosa o sorbita, y envasándolas en cápsulas de gelatina.

Los supositorios apropiados se pueden preparar, por ejemplo, por mezcladura con los excipientes previstos para ese fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus
5 derivados.

Como coadyuvantes se pueden mencionar, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites de origen vegetal (por ejemplo aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (por ejemplo etanol o glicerina), sustancias de soporte
10 tales como, por ejemplo, harinas de piedra naturales (por ejemplo caolines, arcillas, talco, greda), harinas de piedra sintéticas (por ejemplo ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (por ejemplo azúcar de caña, lactosa y glucosa), agentes emulsionantes (por ejemplo lignina, lejías al sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y agentes deslizantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de
15 sodio).

En el caso de la aplicación oral, los comprimidos también pueden contener, naturalmente, además de los excipientes mencionados, aditivos como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con diferentes aditivos tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, para la
20 formación de comprimidos se pueden utilizar conjuntamente agentes deslizantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. En el caso de suspensiones acuosas, los principios activos, a excepción de los coadyuvantes arriba mencionados, se pueden mezclar con diferentes mejoradores del sabor o sustancias colorantes.

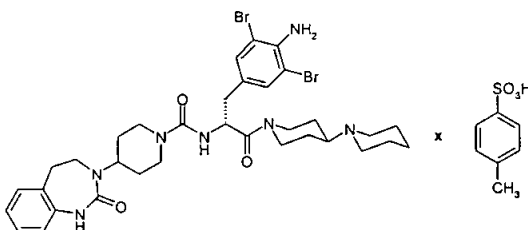
Igualmente, se prefiere administrar los compuestos conformes a la invención por
25 vía inhalativa, siendo especialmente preferido efectuar la administración una o dos veces al día. Para ello, los compuestos conformes a la invención se tienen que poner a disposición en formas de administración inhalables. Como formas de administración inhalables entran en consideración polvos para inhalación, aerosoles de dosificación con contenido en gases propulsores o soluciones para inhalación exentas de gases
30 propulsores, los cuales se presentan eventualmente en mezcla con coadyuvantes habituales, fisiológicamente tolerables.

PARTE EXPERIMENTAL

Los compuestos de la fórmula general I pueden prepararse, en principio, según métodos conocidos. Se han acreditado particularmente los métodos recogidos en "Handbook of Pharmaceutical Salts" (compiladores P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth, Wiley-VHC 2002).

Ejemplo 1

(1a) *p*-toluenosulfonato de 1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiacepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-*D*-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina,

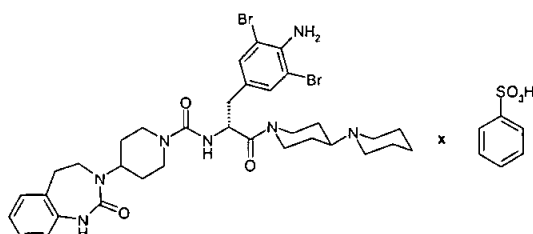


1,52 g (2,0 mmol) de 1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiacepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-(*D*)-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina se suspenden en 20 ml de etanol a 50°C y se mezclan en porciones con 380 mg (2,0 mmol) de ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato. La mezcla se calienta a 65°C, formándose una solución transparente. Al enfriar a 50°C se forma un precipitado blanco. La suspensión se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente y se filtra. La sustancia sólida se lava con 3 ml de etanol y se seca a 45° durante 12 horas.

Rendimiento: 1,41 g (76 % del valor teórico)

Ejemplo 2

(1b) bencenosulfonato de 1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiacepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-*D*-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina



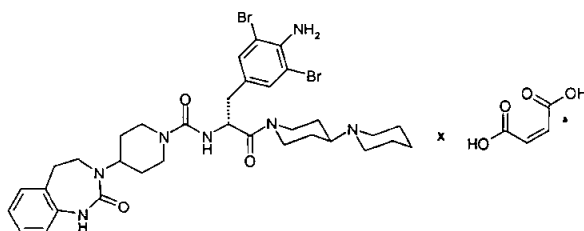
7,6 g (10,0 mmol) de 1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonyl]-(*D*)-fenilalanil]-4-(-1-piperidinil)-piperidina se suspenden en 100 ml de etanol a 50°C y se mezclan en porciones con 1,6 mg (10,0 mmol) de ácido *p*-toluenosulfónico. Después de la adición de 0,18 ml de agua se enfría la mezcla a 45°C y se agita durante 8 horas a esta temperatura. A continuación, se agita la mezcla durante 7 días a 40°C, formándose un precipitado. Después, la suspensión formada se agita durante 7 días a 35°C, 7 días a 30°C y 3 días a la temperatura ambiente. La sustancia sólida formada se separa por filtración, se lava con 15 ml de etanol y se

seca a 45° durante 12 horas.

Rendimiento: 5,08 g (55 % del valor teórico)

Ejemplo 3

(1c) Maleinato de 1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonyl]-*D*-fenilalanil]-4-(-1-piperidinil)-piperidina



1,52 g (2,0 mmol) de 1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonyl]-(*D*)-fenilalanil]-4-(-1-piperidinil)-piperidina se suspenden en 20 ml de etanol a 60°C y se mezclan en porciones con 0,23 mg (2,0 mmol) de ácido maleico. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente y se agita durante 3 días. La sustancia sólida formada se separa por filtración, se lava con 3 ml de etanol y se

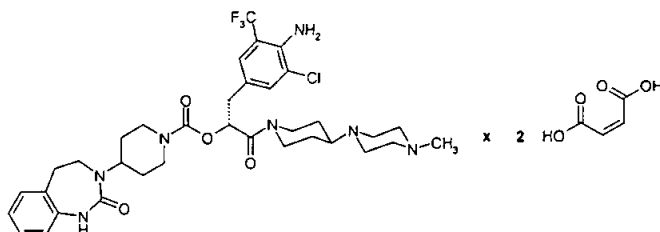
seca a 45° durante 12 horas.

ISS

Rendimiento: 0,82 g (47 % del valor teórico)

Ejemplo 4

- 5 (2a) Dimaleinato del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



10

- 1,0 g (1,39 mmol) del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico se disuelven en 10 ml de etanol a la temperatura ambiente y se mezclan con 322 mg (2,78 mmol) de ácido maleico. La mezcla se calienta a 70°C, formándose un precipitado blanco. La suspensión se enfría durante 8 horas hasta la temperatura ambiente y se filtra a 5°C. Los cristales aislados se secan durante 12 horas a 50°C.

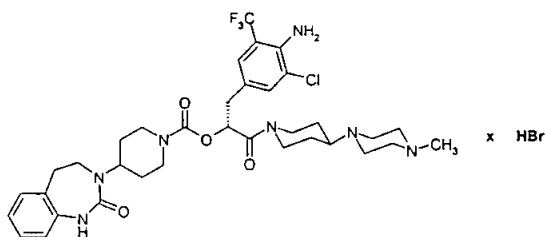
15

Rendimiento: 1,08 g (82 % del valor teórico)

20 Ejemplo 5

- (2b) Hidrobromuro del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

25

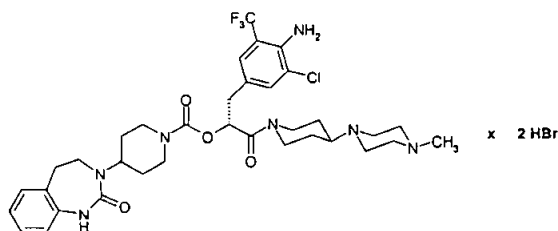


0,5 g (0,69 mmol) del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico se disuelven en 5 ml de etanol a la temperatura ambiente y se mezclan con 78 μ l de ácido bromhídrico (al 48% en agua). La mezcla se calienta a 70°C, formándose una solución amarillo clara. Esta solución se agita durante 3 días a 50°C, por lo que se forma un precipitado blanco. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente la sustancia sólida formada se separa por filtración y se seca durante 12 horas a 40°C.

Rendimiento: 70 mg (13 % del valor teórico)

Ejemplo 6

(2c) Dihidrobromuro del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



20

0,5 g de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (pureza química 85%, 0,59 mmol) se disuelven en 5 ml etanol a la temperatura ambiente y se mezclan con 235 μ l de ácido bromhídrico (al 30% en acético glacial), por lo que inmediatamente se forma un precipitado blanco. La suspensión se

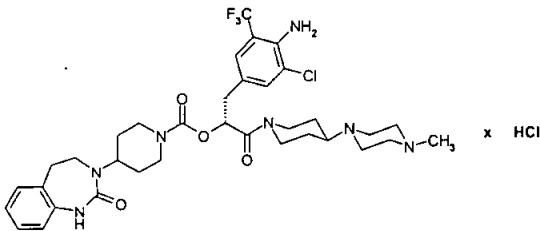
25

agita durante 5 horas a la temperatura ambiente, se diluye con un poco de etanol y se filtra. La sustancia sólida se filtra y se seca durante 12 h a 70 °C.
 Rendimiento: 480 mg (92 % del valor teórico)

5 Ejemplo 7

(2d) Hidrocloruro del (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

10

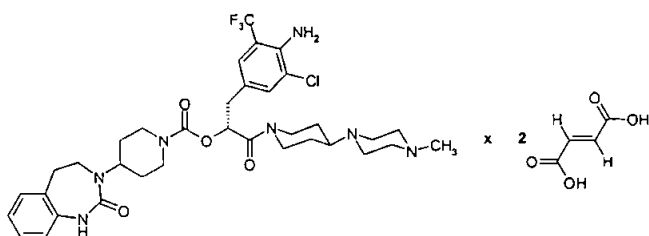


0,5 g (0,69 mmol) del (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico se disuelven en 5 ml de isopropanol a la temperatura ambiente. Después de la adición de 95,2 µl de ácido clorhídrico (12,4 mol/l en etanol) se forma espontáneamente un precipitado blanco. Después de permanecer 12 horas a la temperatura ambiente se separa por filtración el precipitado formado y se seca a 70 °C.
 20 Rendimiento: 0,19 g (41 % del valor teórico)

Ejemplo 8

(2e) Difumarato del (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

25

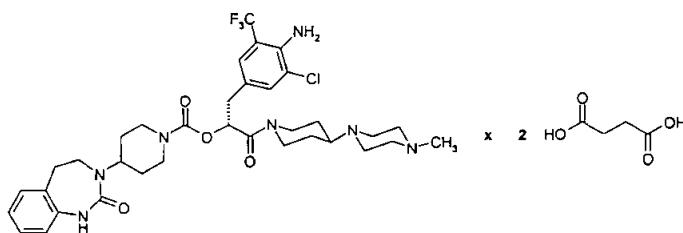


2,5 g (2,95 mmol) del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico se disuelven en 25 ml de etanol a la temperatura ambiente, se mezclan con 685 mg (5,9 mmol) de ácido fumárico y se calienta a 45°. Se forma una suspensión viscosa, la cual se diluye por adición de 15 ml de etanol. La mezcla se calienta a 70°C, formándose un precipitado blanco. La suspensión formada se diluye con otros 5 ml de etanol, se enfría a 26°C y se filtra. La sustancia sólida se seca durante 12 h a 60°C.

Rendimiento: 2,49 g (89 % del valor teórico)

Ejemplo 9

(**2f**) Disuccinato del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



20

0,5 g (0,69 mmol) del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico se disuelven en 5 ml de isopropanol a la temperatura ambiente, se mezclan con 82 mg (0,69 mmol) de ácido succínico y se calienta a 50°. Después de 18 horas a 50°C se ha formado un precipitado blanco. La

25

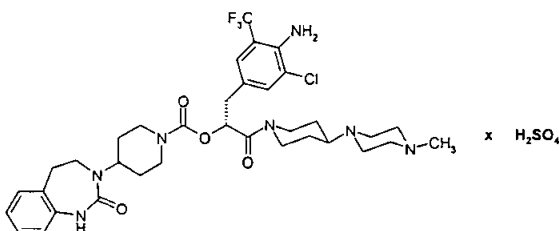
suspensión se enfría hasta 30°C, se filtra, se lava con isopropanol y se seca.

Rendimiento: 0,24 g (36 % del valor teórico)

Ejemplo 10

5

(2g) Sulfato del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

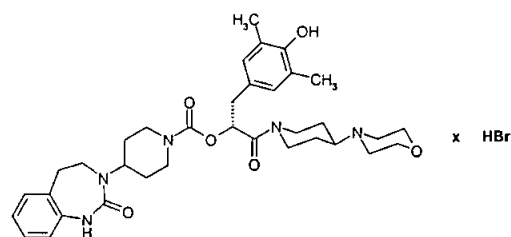


0,5 g (0,69 mmol) del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-
piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-
benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico se disuelven en 10 ml de metanol a la
temperatura ambiente. Después de la adición de 100 µl ácido sulfúrico (al 48% en agua)
se agita la mezcla durante 3 horas a la temperatura ambiente. Después de evaporar
aproximadamente 5 ml de metanol se añade 1 ml de *terc*-butilmetiléter, separándose un
aceite. Después de separar el disolvente sobrenadante, el residuo se mezcla con 5 ml de
acetona, iniciándose la cristalización. El precipitado formado se filtra y se seca durante 12
horas a 30°C.

Rendimiento: 0,26 g (46 % del valor teórico)

Ejemplo 11

25 **(3a)** Hidrobromuro del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico



(11a) Polimorfo 1; forma B

0,5 g (0,79 mmol) del 4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1R)-1-[(4-
5 hidroxí-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-
piperidincarboxílico se suspenden a la temperatura ambiente en 5 ml de acetona. La
suspensión formada se calienta a 52°C y se mezcla con 1,0 ml de etanol, formándose una
solución transparente. Después de la adición de 157 µl de ácido bromhídrico (al 30% en
acético glacial) se enfría la solución durante 5 horas hasta la temperatura ambiente. La
10 solución se mezcla con 2,5 ml de acetato de *n*-butilo, originándose una turbidez. La
suspensión formada se calienta durante 20 minutos a 60°C, a continuación se enfría a
45°C y a esta temperatura se agita durante 12 horas. Después de enfriar hasta la
temperatura ambiente, el precipitado formado se separa por filtración, se lava con
acetona y se seca durante 6 horas a 80°C.
15 Rendimiento: 520 mg (92 % del valor teórico)

(11a) Polimorfo 2; forma A

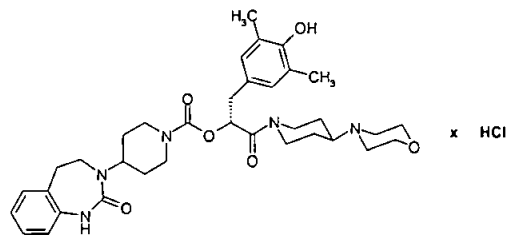
0,5 g (0,79 mmol) del 4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1R)-1-[(4-
20 hidroxí-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-
piperidincarboxílico se suspenden a la temperatura ambiente en 5 ml de *n*-propanol y se
calientan a 70°C. Después de la adición de 157 µl de ácido bromhídrico (al 30% en
acético glacial) se agita la mezcla durante 1 hora a 70°C y 20 horas a 40°C. A
continuación, la suspensión formada se enfría hasta la temperatura ambiente, se agita
durante 5 horas y se filtra. El residuo se seca 4 horas a 80°C.
25 Rendimiento: 460 mg (72 % del valor teórico)

Ejemplo 12

(3b) Hidrocloruro del 4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1R)-1-[(4-
30 hidroxí-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-

161

piperidincarboxílico

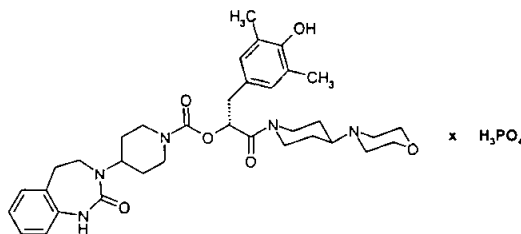


- 5
- (12a) Polimorfo 1; forma B
0,5 g (0,79 mmol) de 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico se disuelven en 5 ml de isopropanol a 70°C y se mezclan con 69,2 µl de ácido clorhídrico (11,4 mol/l en etanol), apareciendo una turbidez. Después de 1,5
10 horas a 70°C se añaden 3 ml de isopropanol para la dilución de la suspensión formada. En el intervalo de 2,5 horas, la mezcla se enfría escalonadamente hasta la temperatura ambiente, se filtra y se seca durante 12 horas a 55°C. Para separar completamente el disolvente, la sustancia sólida se seca durante 6 horas más a 65°C y 5 horas a 80°C.
Rendimiento: 470 mg (84 % del valor teórico)
- 15
- (12b) Polimorfo 2; forma A
0,5 g (0,79 mmol) de 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico se disuelven en 5 ml de isopropanol a la temperatura ambiente y se
20 mezclan con 65,3 µl de ácido clorhídrico (al 37% en agua). Después de 2 horas a la temperatura ambiente se añade gota a gota *terc*-butilmetiléter, hasta que aparece una turbidez. Después de otras 2 horas a la temperatura ambiente, el precipitado blanco formado se separa por filtración, se lava con *terc*-butil-metiléter y se seca durante 12 horas a 40°C.
25 Rendimiento: 370 mg (70 % del valor teórico)

Ejemplo 13

(3c) Fosfato del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-

3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico



5

1,0 g (1,58 mmol) del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1R)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico se disuelven en 8,9 ml de etanol en ebullición y se mezclan con una solución de 106 µl de ácido fosfórico (al 85% en agua) en 1,06 ml de etanol. La mezcla se agita durante 2 horas a 72°C, formándose una suspensión blanca. Después de enfriar, la suspensión se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente. Los cristales formados se separan por filtración y se secan durante 12 horas a 40°C.

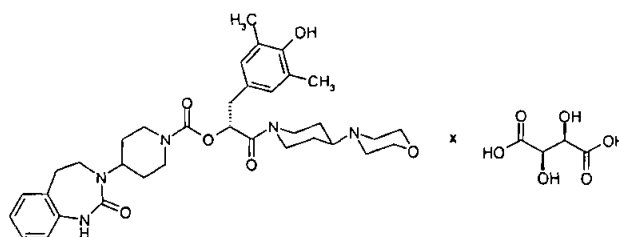
10

Rendimiento: 520 mg (44 % del valor teórico)

15 Ejemplo 14

(3d) (2R,3R)-2,3-dihidroxibutanodioato del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1R)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico

20



39,4 g (57,8 mmol, al 93%)) de éster 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1R)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetilico de ácido 1-piperidincarboxílico se recogen en 197 ml de etanol a la temperatura ambiente.

25

L03

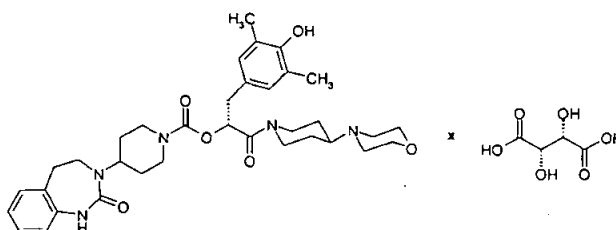
La mezcla se calienta hasta 70°C, añadiéndose 197 ml de isopropanol. A 75°C se añade gota a gota una solución de 10,25 g (67,6 mmol) de ácido (L)-(+)-tartárico en 10,25 ml de agua. Después de inocular con el polimorfo deseado, la mezcla se enfría en el espacio de 4 horas a 18°C. Los cristales formados se separan por filtración, se lavan con etanol y se

5 secan.

Rendimiento: 38,8 g (84% del valor teórico)

Ejemplo 15

10 **(3e)** (2S,3S)-2,3-dihidroxibutanodioato del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1R)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico



15

2,0 g (3,16 mmol) del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1R)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico se disuelven en 15 ml de isopropanol en ebullición. 479 mg (3,16 mmol) de ácido (D)-(-)-tartárico se disuelven en 5 ml de isopropanol en ebullición y se

20 añaden gota a gota, en caliente, a la solución isopropanólica de la base. La mezcla se calienta a reflujo durante 1,5 horas, hasta que se ha formado una suspensión blanca. Después de enfriar, la suspensión se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente. Los cristales formados se separan por filtración y se secan durante 12 horas a 40°C.

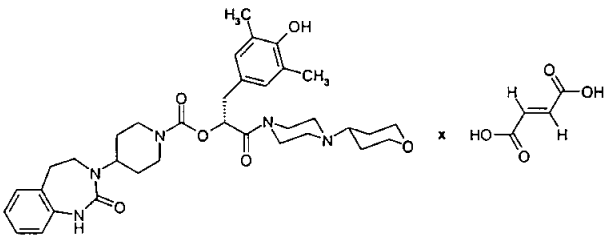
Rendimiento: 2,1 g (81 % del valor teórico)

25

Ejemplo 16

(4a) Fumarato del (R)-1-[4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil]-2-oxo-2-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-

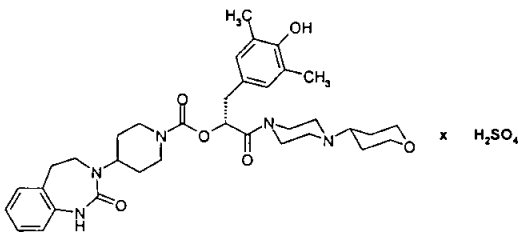
piperidin-1-carboxílico



5 0,25 g (0,39 mmol) de 4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1R)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-tetrahidropiranil)-1-piperazinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico y 46,7 mg (0,38 mmol) de ácido fumárico se disuelven en 2,5 ml de etanol y 4 gotas de agua a 70°C. La mezcla se enfría durante 12 horas hasta la temperatura ambiente, formándose una suspensión incolora. Los cristales formados se
10 separan por filtración, se lavan con etanol y se secan a 40° durante 12 horas.
Rendimiento: 170 mg (57 % del valor teórico)

Ejemplo 17

15 (4b) Sulfato del (R)-1-[4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil]-2-oxo-2-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



20 0,25 g (0,39 mmol) de 4-(1,2,4,5-tetrahydro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1R)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-tetrahidropiranil)-1-piperazinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico se disuelven en 1,75 ml de isopropanol y se calientan a 70°C. A esta temperatura se añaden 22,2 µl de ácido sulfúrico (al 95%ig en agua), formándose un precipitado incoloro. La suspensión formada se enfría en el espacio de 2,5 horas hasta la
25

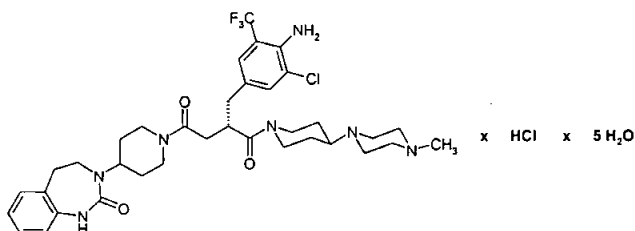
temperatura ambiente. Los cristales formados se separan por filtración, se lavan con isopropanol y se secan a 45° durante 12 horas.

Rendimiento: 260 mg (90 % del valor teórico)

5 Ejemplo 18

(5a) Hidrocloruro pentahidrato de (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

10



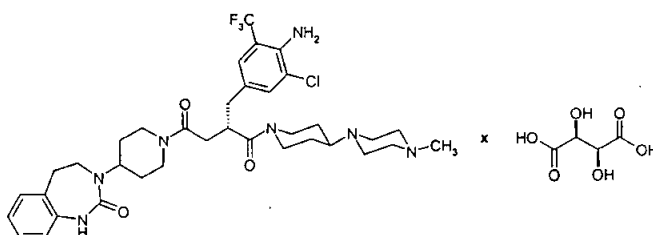
3,0 g (4,2 mmol) de éster (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona se disuelven en 3 ml de acetona y se mezclan con una solución de 4,2 ml de ácido clorhídrico (1 mol/l en agua) en 22,8 de agua. La mezcla se calienta a reflujo y en el espacio de 12 horas se enfría hasta la temperatura ambiente. La sustancia sólida formada se separa por filtración y se seca durante 12 horas a 40°C.

Rendimiento:
20 3,0 g (85 % del valor teórico)

Ejemplo 19

(5b) (2S,3S)-2,3-dihidroxiutanodioato de (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

25



0,5 g (0,7 mmol) de (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona y 209 mg (1,4 mmol) de ácido (D)-(-)-tartárico se disuelven en 5 ml de agua y se calientan a reflujo. A continuación, la solución se enfría en el espacio de 12 horas hasta la temperatura ambiente. La sustancia sólida formada se separa por filtración y se seca durante 12 horas a 40°C.

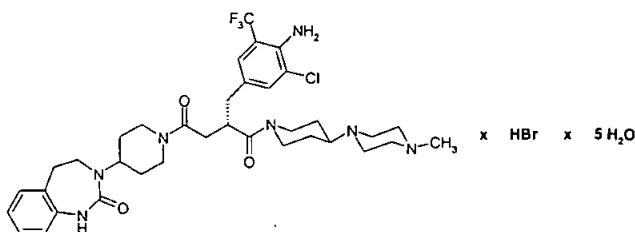
Rendimiento: 0,5 g (71 % del valor teórico)

10

Ejemplo 20

(5c) Hidrobromuro pentahidrato de (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

15



2,0 g (2,6 mmol) de (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona se disuelven en 20 ml de isopropanol y a 50°C se mezclan con 0,6 ml de ácido bromhídrico (al 47%). La mezcla se enfría en el espacio de 30 minutos a 4°C. La sustancia sólida formada se separa por filtración, se lava con 5 ml de isopropanol frío y se seca durante 12 horas a 40°C.

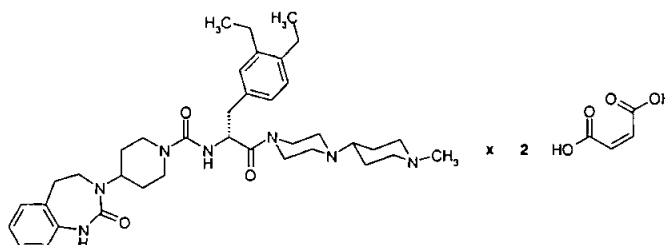
Rendimiento: 1,94 g (83 % del valor teórico)

25

167

Ejemplo 21

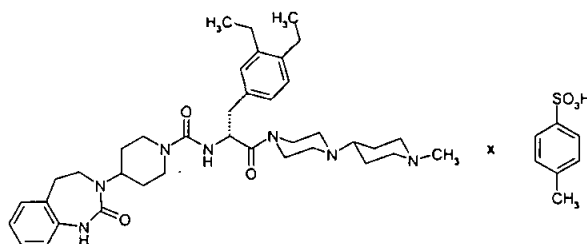
(6a) Dimaleinato de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido (2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



0,5 g (0,76 mmol) de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 88 mg (0,76 mmol) de ácido maleico se suspenden en 10 ml de acetona y se calientan a reflujo. A esta suspensión se añade 1 ml de metanol, disolviéndose completamente las sustancias. Después de la adición de otros 5 ml de acetona, la solución se agita durante 2 días a la temperatura ambiente. La sustancia sólida formada en la pared de vidrio se desprende y se añaden otros 10 ml de acetona. El precipitado formado se separa por filtración y se seca durante 12 horas a 40°C.
Rendimiento: 20 mg (3 % del valor teórico)

Ejemplo 22

(6b) p-toluenosulfonato de {(R)-1-[3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



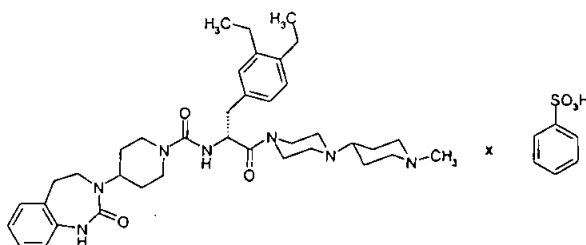
0,2 g (0,30 mmol) de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 57.8 mg (0,30 mmol) de ácido p-toluenosulfónico se suspenden en 10 ml de acetona y se calientan a reflujo. A esta suspensión se añade 1 ml de metanol, disolviéndose completamente la sustancia. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la sustancia sólida formada se separa por filtración, se lava con acetona y se seca durante 12 horas a 40°C.

Rendimiento: 120 mg (47 % del valor teórico)

10 Ejemplo 23

(6c) Bencenosulfonato de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

15

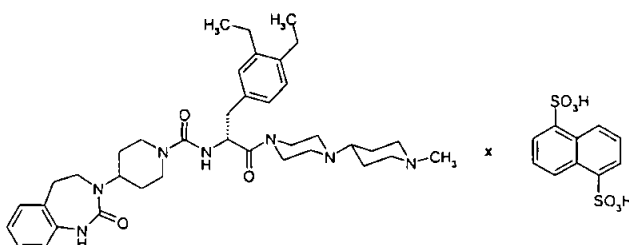


1,0 g (1,52 mmol) de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 240 mg (1,52 mmol) de ácido bencenosulfónico se disuelven en 14 ml de isopropanol en ebullición. La solución se agita durante 24 horas a 50°C. A continuación, la temperatura se reduce en 5°C cada 8 horas, formándose un precipitado blanco. Después de 3 días y de una temperatura final de 25°C la sustancia sólida formada se separa por filtración, se lava con 5 ml de isopropanol y se seca durante 12 horas a 50°C

25 Rendimiento: 580 mg (47 % del valor teórico)

Ejemplo 24

(6d) Naftalin-1,5-disulfonato de {(R)-1-[3,4-dietil-bencil]-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

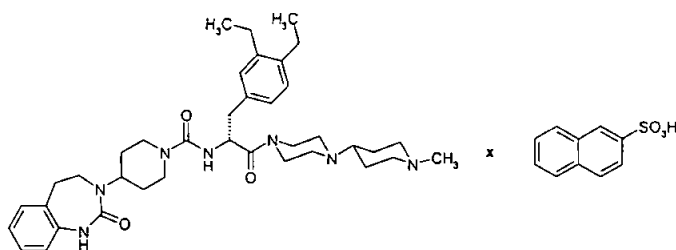


Una solución de 1,427 g de ácido naftalin-1,5-disulfónico (4,95 mmol) en 70 ml de isopropanol se añaden a 3,25 g (4,94 mmol) de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y se calientan a 80°C. La solución ahora transparente se enfría hasta la temperatura ambiente, bajando la temperatura del baño de calefacción en 5°C cada 6 horas. La suspensión así formada se filtra y la sustancia sólida aislada se seca durante 12 horas a 40°C.

Rendimiento: 3,7 g (79 % del valor teórico)

Ejemplo 25

(6e) Naftalin-2-sulfonato de {(R)-1-[3,4-dietil-bencil]-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-(-2-oxo-etil)-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



0,25 g (0,38 mmol) de {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 86,2 mg (0,38 mmol) de ácido naftalin-2-sulfónico-monohidrato se suspenden en 5 ml de isopropanol y se calientan a reflujo. En el espacio de 6 días, la
5 solución se enfría en intervalos de 5°C hasta la temperatura ambiente y se filtra. La sustancia sólida aislada se lava con isopropanol y se seca a 60° durante 12 horas.
Rendimiento: 150 mg (46 % del valor teórico)

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10

La Figura 1 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino p-toluenosulfonato de 1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiacepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-*D*-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina (**1a**).

15

La Figura 2 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino bencenosulfonato de 1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiacepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-*D*-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina (**1b**).

20

La Figura 3 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino maleinato de 1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahidro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiacepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-*D*-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina (**1c**).

25

La Figura 4 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino dimaleinato del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**2a**).

30

La Figura 5 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino hidrobromuro del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**2b**).

La Figura 6 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino dihidrobromuro del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-

111

il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**2c**).

La Figura 7 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino
5 hidrocloreto del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**2d**).

La Figura 8 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino
10 difumarato del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**2e**).

La Figura 9 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino
15 disuccinato del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**2f**).

La Figura 10 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino
20 sulfato del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**2g**).

La Figura 11a muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino
25 hidrobromuro del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidin-carboxílico (**3a**) – polimorfo 1.

La Figura 11b muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino
30 hidrobromuro del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidin-carboxílico (**3a**) – polimorfo 2.

La Figura 12a muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino

hidrocloruro del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3b**) – polimorfo 1.

- 5 La Figura 12b muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino hidrocloruro del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3b**) – polimorfo 2.
- 10 La Figura 13b muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino fosfato del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3c**).
- 15 La Figura 14 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxiutanodioato del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3d**).
- 20 La Figura 15 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino (2*S*,3*S*)-2,3-dihidroxiutanodioato del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3e**).
- 25 La Figura 16 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino fumarato del (*R*)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**4a**).
- 30 La Figura 17 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino sulfato del (*R*)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**4b**).

La Figura 18 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino hidrocloreto pentahidrato de (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona (**5a**).

5

La Figura 19 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino (2S,3S)-2,3-dihidroxiutanodioato de (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona (**5b**).

10

La Figura 20 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino hidrobromuro pentahidrato de (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona (**5c**).

15

La Figura 21 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino dimaleinato de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**6a**).

20

La Figura 22 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino p-toluenosulfonato {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**6b**).

25

La Figura 23 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino bencenosulfonato de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**6c**).

30

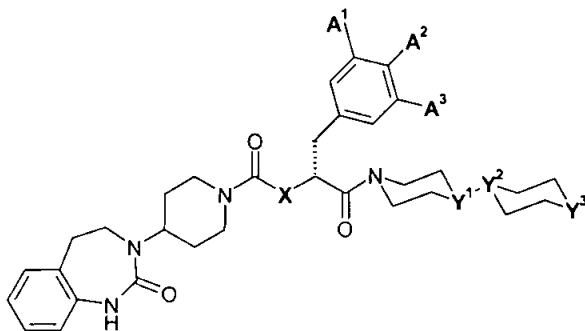
La Figura 24 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino naftalin-1,5-disulfonato de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**6d**).

174

La Figura 25 muestra el difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino naftalin-2-sulfonato de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**6e**).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos cristalinos **A** de la fórmula general I,



(I),

en la que

A¹ significa Br, -CH₃, -CF₃ o -C₂H₅,

A² significa -NH₂, -OH o -C₂H₅,

A³ significa Br, Cl, -CH₃ o H,

X significa -CH₂-, -NH- o -O-,

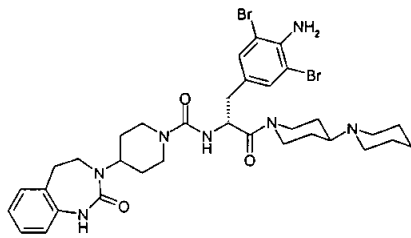
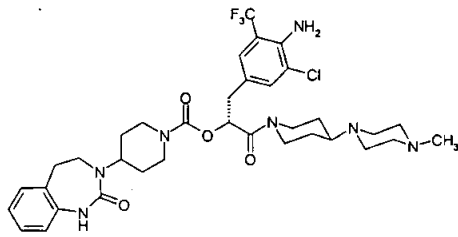
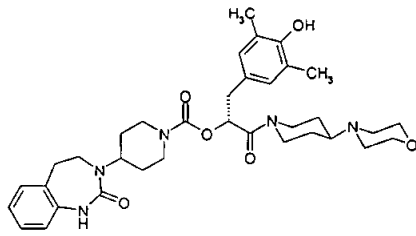
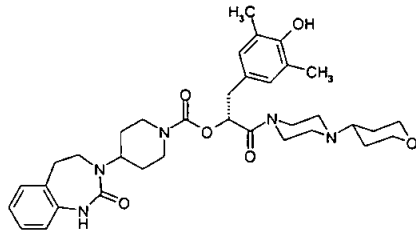
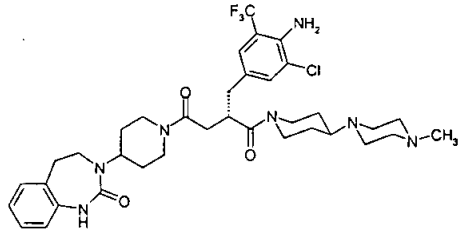
Y¹ significa N o CH,

Y² significa N o CH e

Y³ significa -CH₂-, -N(CH₃)- o -O-,

y que se presentan en forma de sus sales con ácidos, fisiológicamente tolerables, habiéndose seleccionado los ácidos a partir del grupo **B** constituido por ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido D-(-)-tartárico, ácido L-(+)-tartárico, ácido naftalin-2-sulfónico y ácido naftalin-1,5-disulfónico, así como los polimorfos, los correspondientes solvatos e hidratos.

2. Compuestos cristalinos **A** de la fórmula general **I** según la reivindicación 1, que se han seleccionado del grupo constituido por

Número	Fórmula estructural
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	

piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

5 (2c) Dihidrobromuro del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

10 (2d) Hidrocloruro del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

15 (2e) Difumarato del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(2f) Disuccinato del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

20 (2g) Sulfato del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

25 (3a) Hidrobromuro del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiacepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico,

30 (3b) Hidrocloruro del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiacepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico,

(3c) Fosfato del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiacepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico,

- (3d) (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxiutanodioato del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico,
- 5 (3e) (2*S*,3*S*)-2,3-dihidroxiutanodioato del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico,
- (4a) Fumarato del (*R*)-1-[4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil]-2-oxo-2-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,
- 10
- (4b) Sulfato del (*R*)-1-[4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil]-2-oxo-2-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,
- 15
- (5a) Hidrocloruro pentahidrato de (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,
- 20
- (5b) (2*S*,3*S*)-2,3-dihidroxiutanodioato de (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butano,
- (5c) Hidrobromuro pentahidrato de (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,
- 25
- (6a) Dimaleinato de {(*R*)-1-[3,4-dietil-bencil]-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-(2-oxo-etil)-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,
- 30
- (6b) p-toluenosulfonato de {(*R*)-1-[3,4-dietil-bencil]-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-(2-oxo-etil)-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-

benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

5 (6c) Bencenosulfonato de {(R)-1-[3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-(2-oxo-etil)-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

10 (6d) Naftalin-1,5-disulfonato de {(R)-1-[3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-(2-oxo-etil)-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico, y

(6e) Naftalin-2-sulfonato de {(R)-1-[3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-(2-oxo-etil)-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

15 sus polimorfos, sus solvatos y sus hidratos.

4. El compuesto cristalino (1a) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 180 \pm 5^{\circ}C$.

20 5. El compuesto cristalino (1b) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 183 \pm 5^{\circ}C$.

6. El compuesto cristalino (1c) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 191 \pm 5^{\circ}C$.

25 7. El compuesto cristalino (2a) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 200 \pm 5^{\circ}C$.

8. El compuesto cristalino (2b) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 238 \pm 5^{\circ}C$.

30 9. El compuesto cristalino (2c) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 277 \pm 5^{\circ}C$.

10. El compuesto cristalino (**2e**) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 218 \pm 5^{\circ}\text{C}$.
11. El compuesto cristalino (**2f**) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 133 \pm 5^{\circ}\text{C}$.
12. El compuesto cristalino (**2g**) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 165 \pm 5^{\circ}\text{C}$.
13. El compuesto cristalino (**3a**) conforme a la reivindicación 3, polimorfo **1**), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 186 \pm 5^{\circ}\text{C}$.
14. El compuesto cristalino (**3a**) conforme a la reivindicación 3, polimorfo **2**), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 170 \pm 5^{\circ}\text{C}$.
15. El compuesto cristalino (**3b**) conforme a la reivindicación 3, polimorfo **1**), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 176 \pm 5^{\circ}\text{C}$.
16. El compuesto cristalino (**3b**) conforme a la reivindicación 2, polimorfo **2**), caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 174 \pm 5^{\circ}\text{C}$.
17. El compuesto cristalino (**3c**) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 209 \pm 5^{\circ}\text{C}$.
18. El compuesto cristalino (**3d**) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 195 \pm 5^{\circ}\text{C}$.
19. El compuesto cristalino (**3e**) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 175 \pm 5^{\circ}\text{C}$.
20. El compuesto cristalino (**4a**) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 222 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

21. El compuesto cristalino (**4b**) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 143 \pm 5^\circ\text{C}$.
22. El compuesto cristalino (**5a**) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 136 \pm 5^\circ\text{C}$.
23. El compuesto cristalino (**5b**) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 144 \pm 5^\circ\text{C}$.
24. El compuesto cristalino (**6a**) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 165 \pm 5^\circ\text{C}$.
25. El compuesto cristalino (**6b**) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 142 \pm 5^\circ\text{C}$.
26. El compuesto cristalino (**6c**) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 199 \pm 5^\circ\text{C}$.
27. El compuesto cristalino (**6d**) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 204 \pm 5^\circ\text{C}$.
28. El compuesto cristalino (**6e**) conforme a la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión de $T_{fus.} = 172 \pm 5^\circ\text{C}$.
29. p-toluenosulfonato cristalino de 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina (**1a**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 19,49 \text{ \AA}$, $12,16 \text{ \AA}$, $6,46 \text{ \AA}$, $6,08 \text{ \AA}$, $5,4 \text{ \AA}$, $5,17 \text{ \AA}$ y $3,82 \text{ \AA}$.
30. Bencenosulfonato cristalino de 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina (**1b**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre

otros, los valores característicos $d = 17,6 \text{ \AA}$, $12,29 \text{ \AA}$, $7,24 \text{ \AA}$, $5,84 \text{ \AA}$ y $5,34 \text{ \AA}$.

31. Maleinato cristalino de 1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-*D*-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina
5 (1c), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 16,14 \text{ \AA}$, $11,7 \text{ \AA}$, $6,3 \text{ \AA}$, $5,04 \text{ \AA}$, $4,61 \text{ \AA}$, $4,43 \text{ \AA}$, $4,03 \text{ \AA}$ y $3,8 \text{ \AA}$.

32. Dimaleinato cristalino del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (2a), caracterizado porque en el diagrama de
10 rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 7,92 \text{ \AA}$, $5,45 \text{ \AA}$, $5,29 \text{ \AA}$, $4,99 \text{ \AA}$, $4,66 \text{ \AA}$ y $4,45 \text{ \AA}$.

33. Hidrobromuro cristalino del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (2b), caracterizado porque en el diagrama de
15 rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 4,71 \text{ \AA}$, $4,49 \text{ \AA}$, $4,39 \text{ \AA}$, $3,77 \text{ \AA}$, $3,71 \text{ \AA}$ y $3,45 \text{ \AA}$.

20 34. Dihidrobromuro cristalino del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (2c), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 21,69 \text{ \AA}$, $5,81 \text{ \AA}$, $4,74 \text{ \AA}$, $4,63 \text{ \AA}$, $4,15 \text{ \AA}$ y $3,78 \text{ \AA}$.

25 35. Hidrocloruro cristalino del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (2d), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 7,59 \text{ \AA}$, $5,78 \text{ \AA}$, $4,95 \text{ \AA}$, $4,69 \text{ \AA}$, $4,59 \text{ \AA}$, $4,12 \text{ \AA}$ y $3,73 \text{ \AA}$.
30

36. Difumarato cristalino del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (2e), caracterizado porque en el diagrama de

rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 8,16 \text{ \AA}$, $6,29 \text{ \AA}$, $5,21 \text{ \AA}$, $4,63 \text{ \AA}$, $4,37 \text{ \AA}$ y $3,72 \text{ \AA}$.

37. Disuccinato cristalino del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**2f**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 8,18 \text{ \AA}$, $6,46 \text{ \AA}$, $5,26 \text{ \AA}$, $5,18 \text{ \AA}$, $4,61 \text{ \AA}$ y $4,32 \text{ \AA}$.

38. Sulfato cristalino del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**2g**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 5,98 \text{ \AA}$, $5,78 \text{ \AA}$, $5,37 \text{ \AA}$, $4,24 \text{ \AA}$, y $4,02 \text{ \AA}$.

39. Hidrobromuro cristalino de 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3a**, polimorfo **1**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 7,86 \text{ \AA}$, $6,18 \text{ \AA}$, $5,81 \text{ \AA}$, $4,66 \text{ \AA}$ y $4,06 \text{ \AA}$.

40. Hidrobromuro cristalino de 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3a**, polimorfo **2**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 25,99 \text{ \AA}$, $7,73 \text{ \AA}$, $7,10 \text{ \AA}$, $6,05 \text{ \AA}$, $5,89 \text{ \AA}$, $4,28 \text{ \AA}$ y $3,92 \text{ \AA}$.

41. Hidrocloruro cristalino de 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3b**, polimorfo **1**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 7,68 \text{ \AA}$, $6,15 \text{ \AA}$, $5,79 \text{ \AA}$, $4,64 \text{ \AA}$, $4,15 \text{ \AA}$ y $4,03 \text{ \AA}$.

42. Hidrocloruro cristalino de 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-

(1R)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3b**, polimorfo **2**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 7,74 \text{ \AA}$, $7,13 \text{ \AA}$, $6,00 \text{ \AA}$, $5,88 \text{ \AA}$ y $4,22 \text{ \AA}$.

5

43. Fosfato cristalino de 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodicepin-3-il)-(1R)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3c**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 8,90 \text{ \AA}$, $5,53 \text{ \AA}$, $5,15 \text{ \AA}$, $4,83 \text{ \AA}$ y $4,63 \text{ \AA}$.

10

44. (2R,3R)-2,3-dihidroxibutanodioato cristalino de 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodicepin-3-il)-(1R)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3d**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 10,02 \text{ \AA}$, $8,90 \text{ \AA}$, $5,54 \text{ \AA}$, $5,20 \text{ \AA}$, $4,88 \text{ \AA}$ y $4,67 \text{ \AA}$.

15

45. (2S,3S)-2,3-dihidroxibutanodioato cristalino de 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodicepin-3-il)-(1R)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3e**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 8,97 \text{ \AA}$, $5,57 \text{ \AA}$, $5,17 \text{ \AA}$, $4,87 \text{ \AA}$ y $4,65 \text{ \AA}$.

20

46. Fumarato cristalino del (*R*)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[4-(tetrahidropirano-4-il)-piperazin-1-il]-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodicepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**4a**) caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 9,01 \text{ \AA}$, $6,30 \text{ \AA}$, $5,26 \text{ \AA}$, $5,07 \text{ \AA}$, $4,72 \text{ \AA}$, y $4,52 \text{ \AA}$.

25

47. Sulfato cristalino del (*R*)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[4-(tetrahidropirano-4-il)-piperazin-1-il]-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodicepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**4b**) caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 12,79 \text{ \AA}$, $10,80 \text{ \AA}$, $5,23 \text{ \AA}$, $4,65 \text{ \AA}$ y $4,18 \text{ \AA}$.

30

48. Hidrocloruro-pentahidrato cristalino del (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona (**5a**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 7,29$ Å, 7,2 Å, 5,84 Å, 4,42 Å y 4,11 Å.
49. (2S,3S)-2,3-dihidroxiutanodioato del (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butano (**5b**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 10,21$ Å, 5,67 Å, 4,7 Å, 4,51 Å y 4,14 Å.
50. Hidrobromuro-pentahidrato cristalino del (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona (**5c**), caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 7,22$ Å, 5,83 Å, 4,65 Å, 4,52 Å, 4,12 Å y 3,75 Å.
51. Dimaleinato cristalino del {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**6a**) caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 21,21$ Å, 9,99 Å, 5,52 Å, 5,33 Å, 4,81 Å y 3,99 Å.
52. p-toluenosulfonato cristalino de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**6b**) caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 25,57$ Å, 8,59 Å, 7,61 Å, 7,04 Å, 6,19 Å y 5,25 Å.
53. Bencenosulfonato cristalino del {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**6c**) caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 10,53$ Å, 6,68 Å, 5,87 Å, 5,10 Å y

187

5,00 Å.

54. Naftalin-1,5-disulfonato cristalino de $\{(R)-1-(3,4\text{-dietil-bencil})-2-[4-(1\text{-metil-piperidin-4-il})\text{-piperazin-1-il}]-2\text{-oxo-etil}]\text{-amida del ácido } 4-(2\text{-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il})\text{-piperidin-1-carboxílico (6d)}$ caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 8,47 \text{ Å}, 7,15 \text{ Å}, 6,95 \text{ Å}, 5,29 \text{ Å}, 4,41 \text{ Å}, 4,07 \text{ Å}$ y $3,47 \text{ Å}$.

55. Naftalin-2-sulfonato cristalino de $\{(R)-1-(3,4\text{-dietil-bencil})-2-[4-(1\text{-metil-piperidin-4-il})\text{-piperazin-1-il}]-2\text{-oxo-etil}]\text{-amida del ácido } -4-(2\text{-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il})\text{-piperidin-1-carboxílico (6e)}$ caracterizado porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 9,93 \text{ Å}, 8,75 \text{ Å}, 8,22 \text{ Å}, 7,43 \text{ Å}, 6,21 \text{ Å}, 4,42 \text{ Å}$ y $4,23 \text{ Å}$.

56. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 55, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o diluyentes inertes.

57. Uso del compuesto conforme a una de las reivindicaciones 1 a 55 para la preparación de un medicamento para el tratamiento agudo y profiláctico de dolores de cabeza, especialmente migraña y dolor de cabeza en racimo, así como dolores de cabeza por tensión, para el tratamiento de diabetes melitus no dependiente de la insulina ("NIDDM"), enfermedades cardiovasculares, tolerancia a la morfina, diarreas condicionadas por la toxina de Clostridium, enfermedades de la piel, especialmente lesiones térmicas de la piel y lesiones condicionadas por irradiación incluidas las quemaduras solares, líquenes, prurigo, toxidemias pruriginosas, así como prurito agudo, enfermedades inflamatorias, por ejemplo enfermedades inflamatorias de las articulaciones (osteoartritis, artritis reumatoide, artritis neurógena), reumatismo generalizado de las partes blandas (fibromialgia), enfermedades neurógenas de la mucosa oral, enfermedades pulmonares inflamatorias, rinitis alérgicas, asma, EPOC, para el tratamiento de enfermedades que van acompañadas de un ensanchamiento excesivo de los vasos y, condicionado por ello, de una irrigación sanguínea de los tejidos reducida, por ejemplo choque y sepsis, enfermedades dolorosas crónicas tales como, por ejemplo, neuropatías diabéticas, neuropatías inducidas por quimioterapias, neuropatías inducidas por HIV, neuropatías postherpéticas, neuropatías inducidas por un trauma de

los tejidos, neuralgias trigeminales, disfunciones temporomandibulares, SDRC (síndrome del dolor regional complejo), dolores de espalda, así como para el tratamiento de enfermedades viscerales, preferiblemente síndrome del intestino irritable (SCI) y síndrome del intestino inflamatorio o para el tratamiento preventivo y el tratamiento
5 terapéutico agudo de la sintomatía menopausal, de sofocaciones de calor causadas por ensanchamiento de los vasos y de flujo sanguíneo incrementado en mujeres deficientes de estrógenos, así como de pacientes de carcinoma de próstata tratados con hormonas, y de castrados.

10 58. Uso de un compuesto conforme a una de las reivindicaciones 1 a 55 para la preparación de un medicamento para el tratamiento agudo y profiláctico de dolores de cabeza de migraña y de racimo.

15 59. Uso de un compuesto conforme a una de las reivindicaciones 1 a 55 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (SCI).

20 60. Uso de un compuesto conforme a una de las reivindicaciones 1 a 55 para la preparación de un medicamento para el tratamiento preventivo y terapéutico agudo de sofocaciones de calor de mujeres deficientes de estrógenos.

25 61. Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 56, caracterizado porque un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 55 se incorpora, por vía no química, en una o varias sustancias de soporte y/o diluyentes inertes.

30 62. Procedimiento para la preparación de la sal cristalina (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxiбутандиоат del éster 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetilico de ácido 1-piperidin-carboxílico (3*d*), que comprende las etapas siguientes:

(a) mezcla de la base éster 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-

oxoetilico de ácido 1-piperidincarboxílico con un primer disolvente a la temperatura ambiente y subsiguiente calentamiento de la suspensión formada;

5 (b) adición de un segundo disolvente y subsiguiente calentamiento de la mezcla de reacción;

(c) adición gota a gota de una solución concentrada a base de ácido (L)-(+)-tartárico en agua;

10 (d) enfriamiento lento de la mezcla de reacción, separación por filtración y secado de los cristales formados.

63. Procedimiento según la reivindicación 62, caracterizado porque como disolvente en la etapa (a) se utiliza etanol o isopropanol o una mezcla de estos disolventes.

15

64. Procedimiento según la reivindicación 62, caracterizado porque como disolvente en la etapa (a) se utiliza etanol o isopropanol o una mezcla 1:1 a base de etanol e isopropanol.

20 65. Procedimiento según la reivindicación 62, caracterizado porque el disolvente en la etapa (a) se utiliza en una cantidad de 2 a 5 mL/mmol de base empleada.

66. Procedimiento según la reivindicación 62, caracterizado porque el disolvente en la etapa (a) se utiliza en una cantidad de 3 a 4 mL/mmol de base empleada.

25

67. Procedimiento según la reivindicación 62, caracterizado porque la suspensión formada en la etapa (a) se calienta a continuación hasta una temperatura de 50 a 60°C.

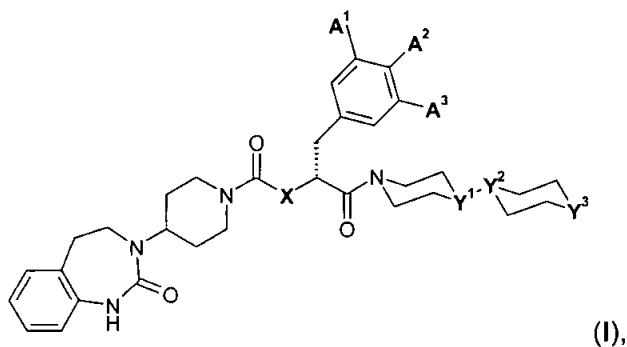
30 68. Procedimiento según la reivindicación 62, caracterizado porque como disolventes en la etapa (b) se utiliza metanol, etanol, propanol, isopropanol o una mezcla de estos disolventes.

69. Procedimiento según la reivindicación 62, caracterizado porque como disolventes en la etapa (b) se utiliza etanol o isopropanol o una mezcla 1:1 a base de etanol e isopropanol.
- 5 70. Procedimiento según la reivindicación 62, caracterizado porque el disolvente en la etapa (b) se utiliza en una cantidad de 2 a 5 mL/mmol de base empleada.
71. Procedimiento según la reivindicación 62, caracterizado porque el disolvente en la etapa (b) se utiliza en una cantidad de 3 a 4 mL/mmol de base empleada.
- 10 72. Procedimiento según la reivindicación 62, caracterizado porque la mezcla de reacción obtenida en la etapa (b) se calienta a continuación hasta una temperatura de 70 a 80°C.
- 15 73. Procedimiento según la reivindicación 62, caracterizado porque la mezcla de reacción obtenida en la etapa (b) se calienta a continuación hasta una temperatura de 74 a 76°C.
- 20 74. Procedimiento según la reivindicación 62, caracterizado porque como disolvente en la etapa (a) se utiliza etanol y como disolvente en la etapa (b) se utiliza isopropanol.
75. Procedimiento según la reivindicación 62, caracterizado porque en la etapa (c) se utiliza una cantidad de agua equivalente a la cantidad de ácido tartárico empleada.
- 25 76. Procedimiento según la reivindicación 62, caracterizado porque en la etapa (c) el agua se utiliza en una cantidad de 0,9 a 1,1 g/g de ácido tartárico empleado.
77. Procedimiento según la reivindicación 62, caracterizado porque en la etapa (c) el agua se utiliza en una cantidad de 1,0 g/g de ácido tartárico empleado.
- 30 78. (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroibutan-dioato del éster 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetilico de ácido 1-piperidin-carboxílico cristalino, preparado según procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 62 a 77.

RESUMEN

NUEVOS COMPUESTOS CRISTALINOS

La invención se refiere a los nuevos compuestos cristalinos A de la fórmula
 5 general I



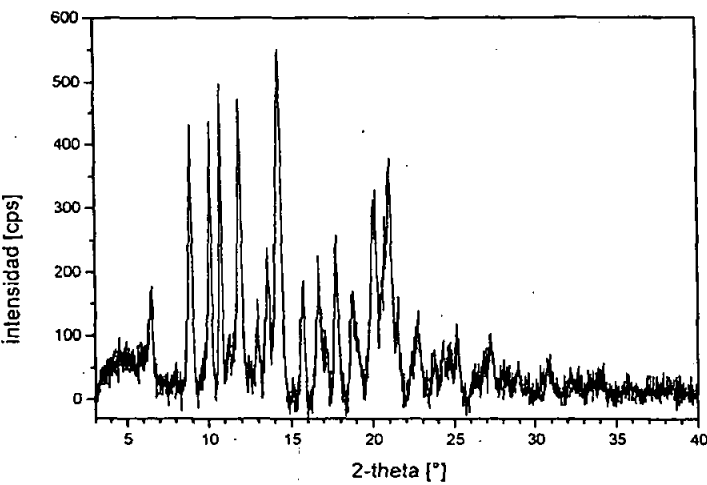
en la que A^1 , A^2 , A^3 , X , Y^1 , Y^2 e Y^3 están definidos como en la reivindicación 1, y que se
 presentan en forma de sus sales con ácidos, fisiológicamente tolerables, seleccionándose
 10 los ácidos a partir del grupo B constituido por ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido
 sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido
 maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido D-(-)-tartárico, ácido L-(+)-tartárico, ácido
 naftalin-2-sulfónico y ácido naftalin-1,5-disulfónico, así como a los polimorfos, a los
 correspondientes solvatos e hidratos.

15

20

25

Figura 1: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino p-toluenosulfonato cristalino de 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina (**1a**).



5

Figura 2: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino benzenosulfonato cristalino de 1-[4-amino-3,5-dibromo-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-D-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina (**1b**).

10

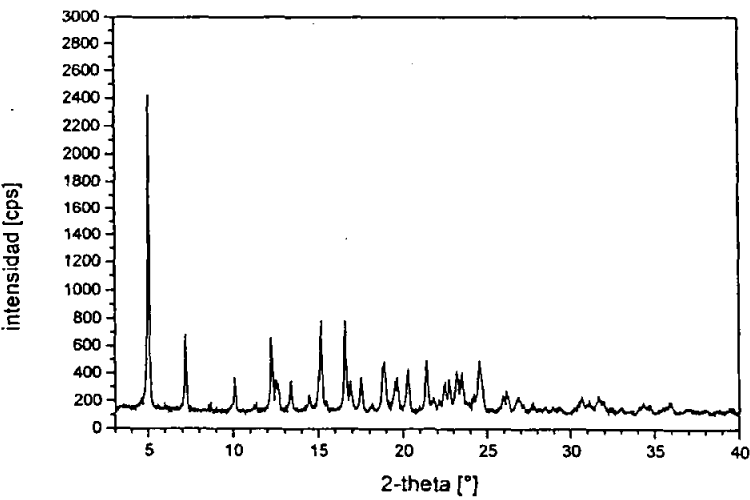
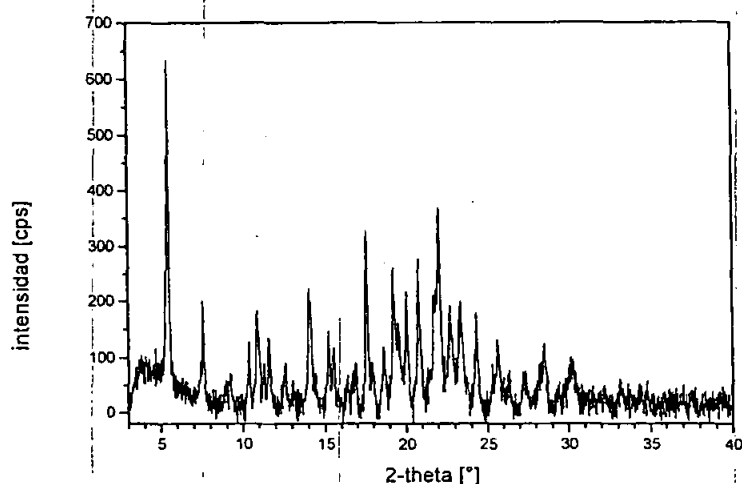


Figura 3: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino maleinato cristalino de 1-[4-amino-3,5-dibromo-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidinil]carbonil]-*D*-fenilalanil]-4-(1-piperidinil)-piperidina (1c).



5

Figura 4: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino dimaleinato cristalino del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (2a)

10

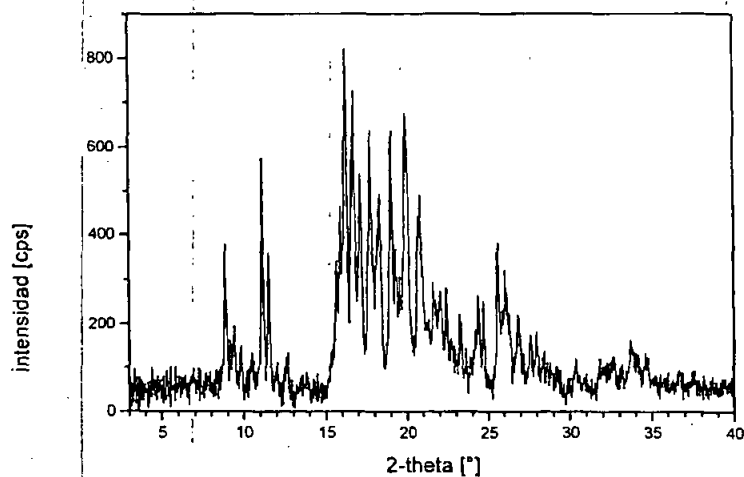


Figura 5: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino hidrobromuro del (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (2b)

5

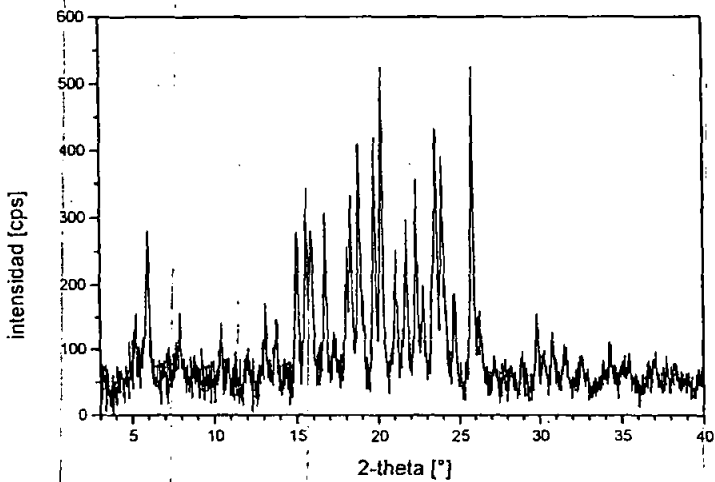


Figura 6: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino dihidrobromuro del (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (2c)

10

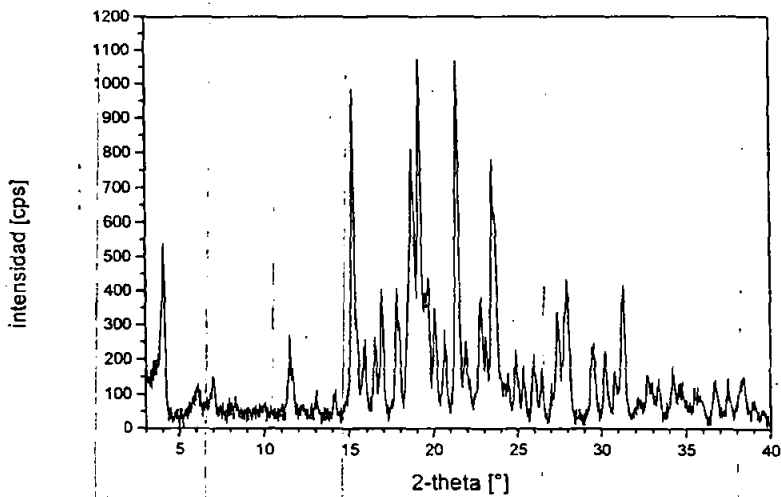
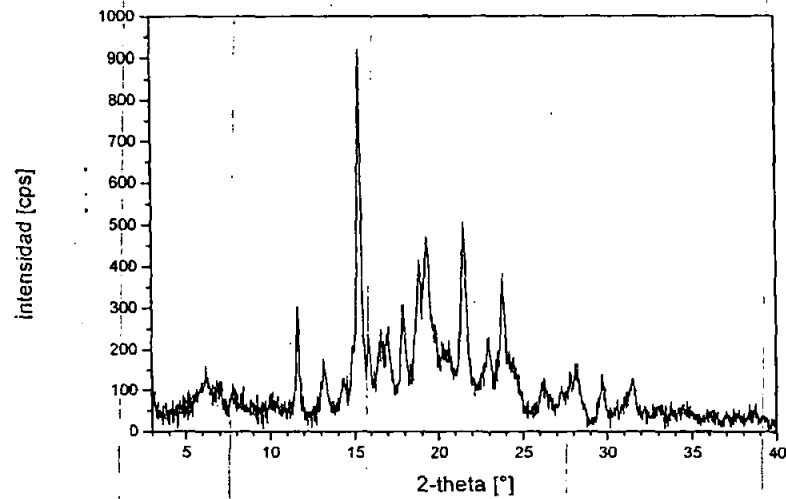


Figura 7: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino hidrocloreto del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (2d)



5

Figura 8: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino difumarato del (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (2e)

10

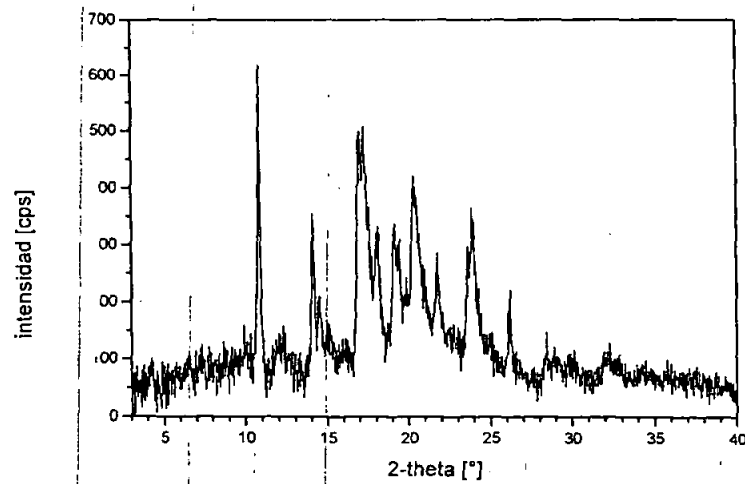
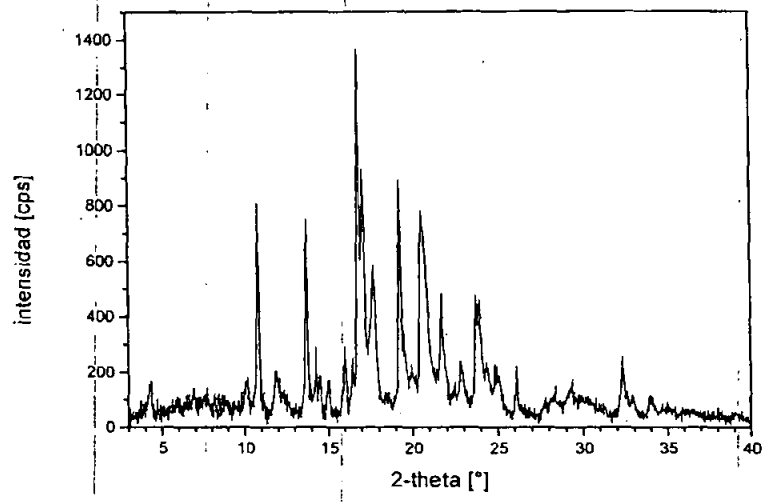
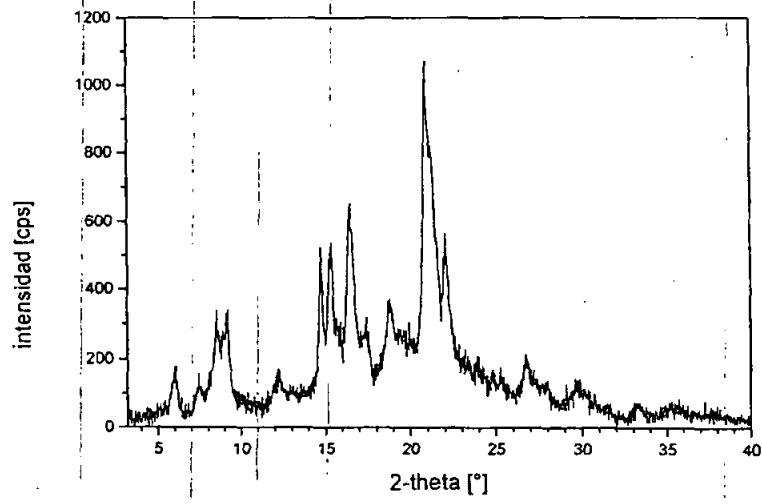


Figura 9: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino disuccinato del (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (2f)



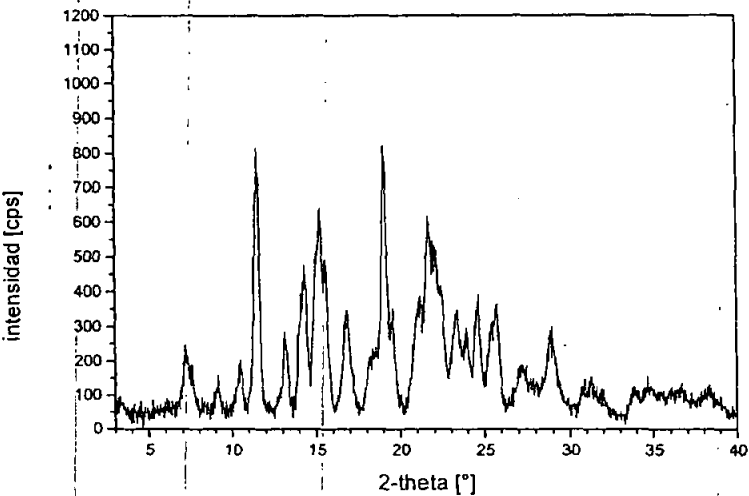
5

Figura 10: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino sulfato del (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (2g)



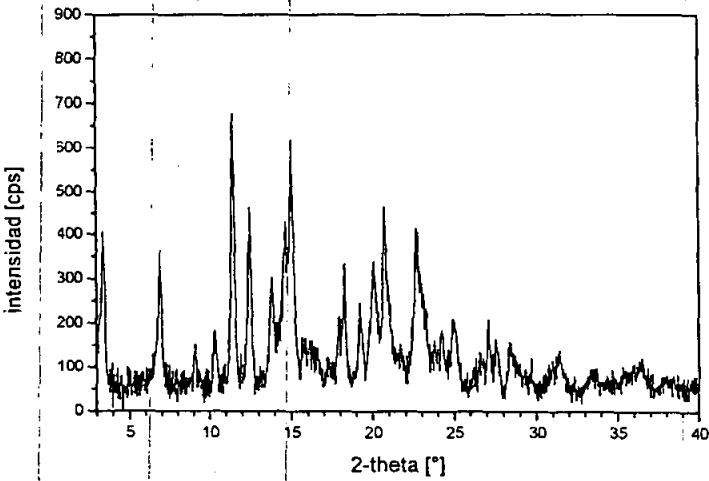
10

Figura 11a: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino hidrobromuro del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (3a) – polimorfo 1.



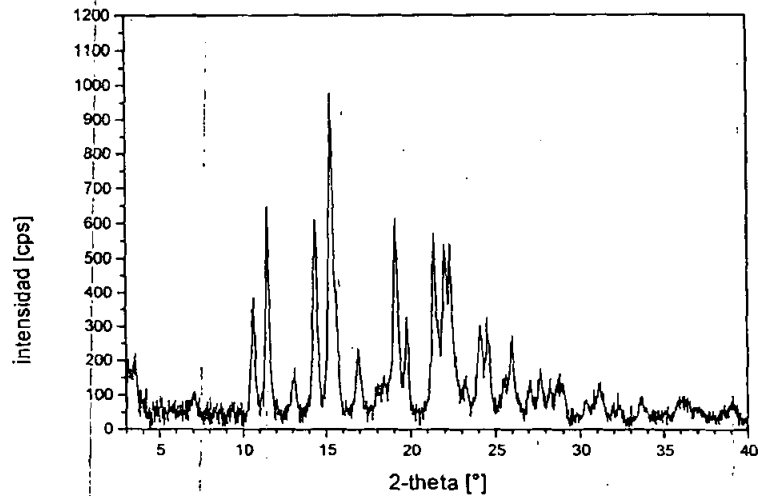
5

Figura 11b: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino hidrobromuro del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxo-etiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (3a) – polimorfo 2.



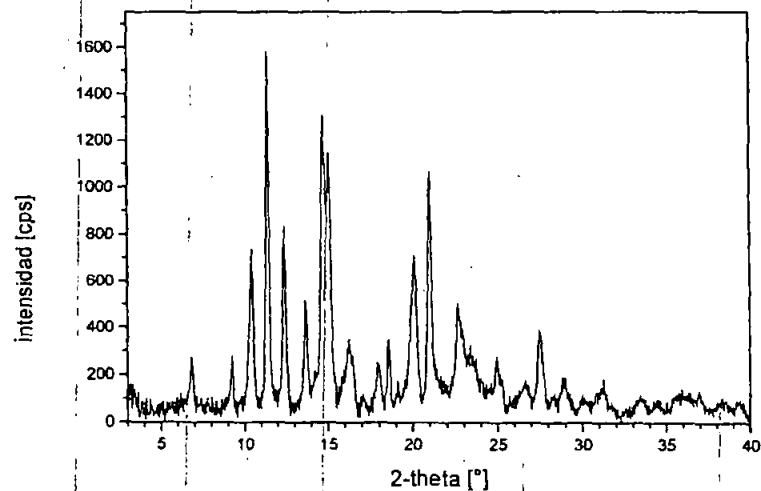
10

Figura 12a: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino hidrocloreto del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1R)-1-[(4-hidrox-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (3b) – polimorfo 1.



5

Figura 12b: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino hidrocloreto del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1R)-1-[(4-hidrox-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (3b) – polimorfo 2.



10

Figura 13: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino fosfato del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2'-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3c**).

5

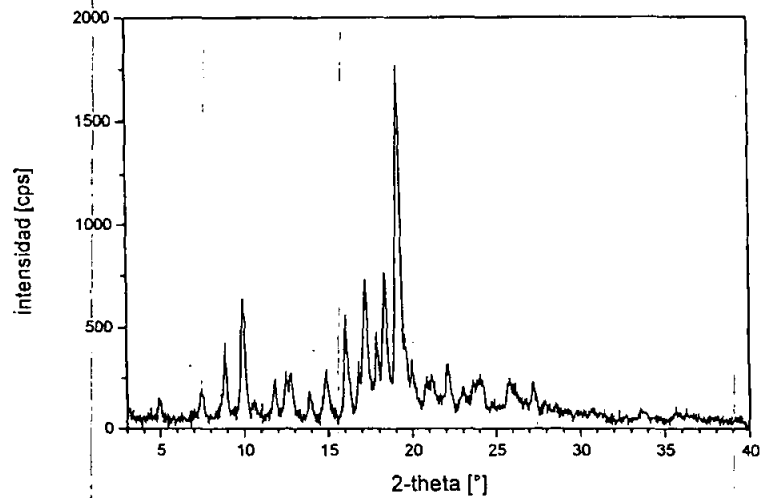


Figura 14: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxibutanodioato del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1*R*)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2'-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3d**).

10

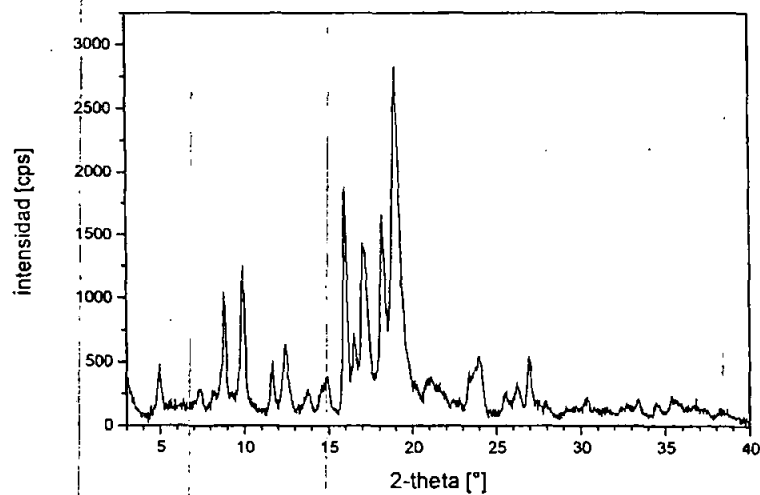
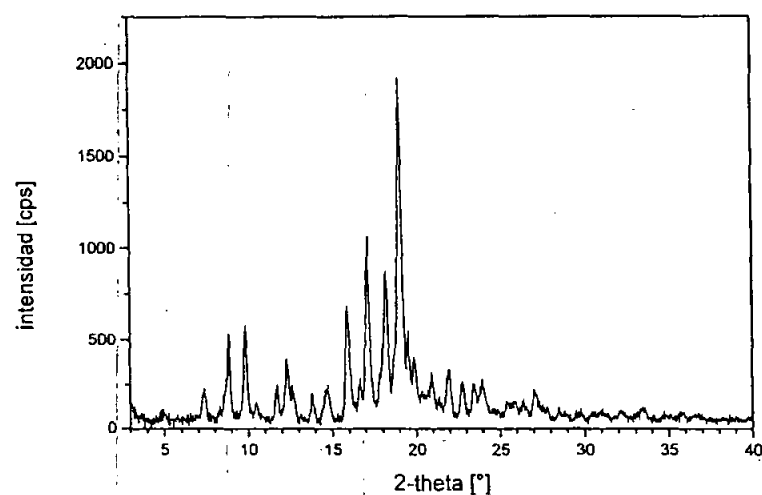
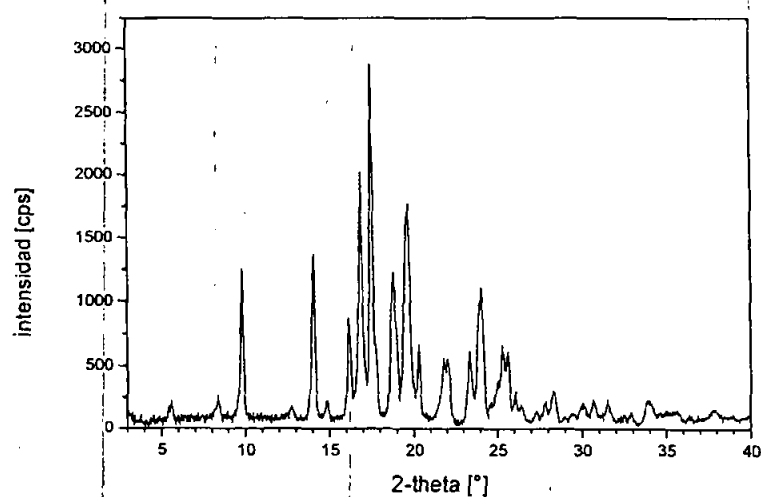


Figura 15: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino (2S,3S)- 2,3-dihidroxibutanodioato del 4-(1,2,4,5-tetrahidro-2-oxo-3H-1,3-benzodiazepin-3-il)-(1R)-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]-2-oxoetiléster del ácido 1-piperidincarboxílico (**3e**).



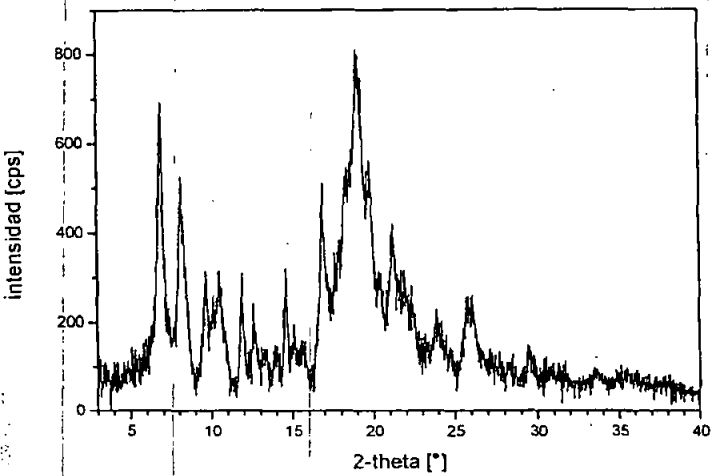
5

Figura 16: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino fumarato del (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (**4a**).



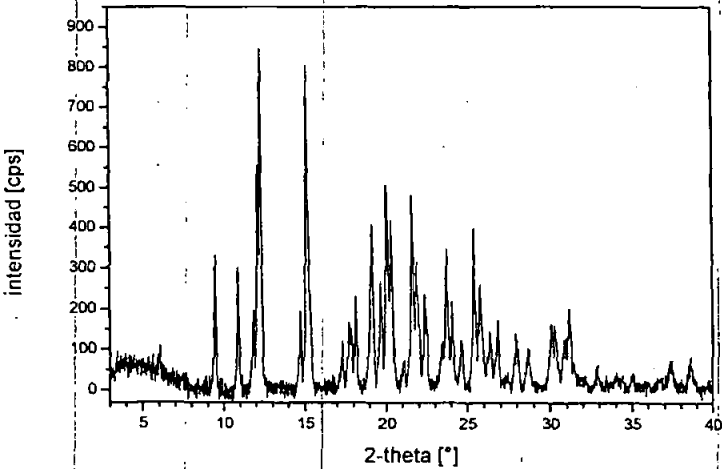
10

Figura 17: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino sulfato del (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodíacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (4b).



5

Figura 18: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino hidrocloreuro pentahidrato de (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodíacepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona (5a)



10

Figura 19: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino (2S,3S)-2,3-dihidroxibutanodioato de (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona (5b)

5

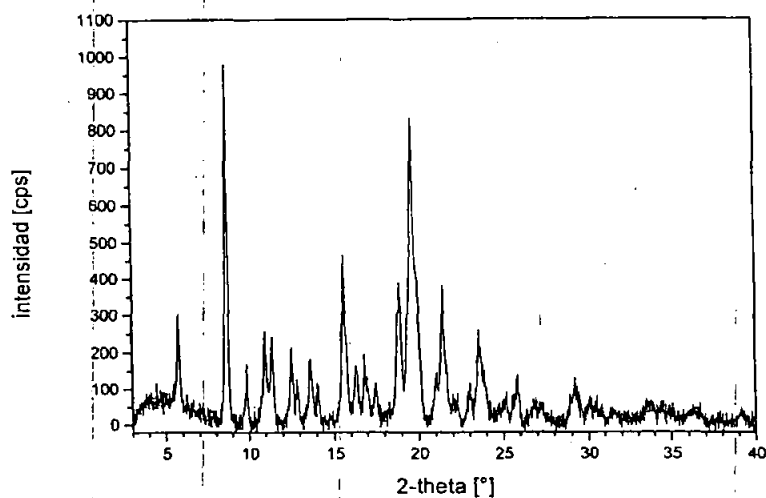


Figura 20: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino hidrobromuro-pentahidrato de (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona (5b)

10

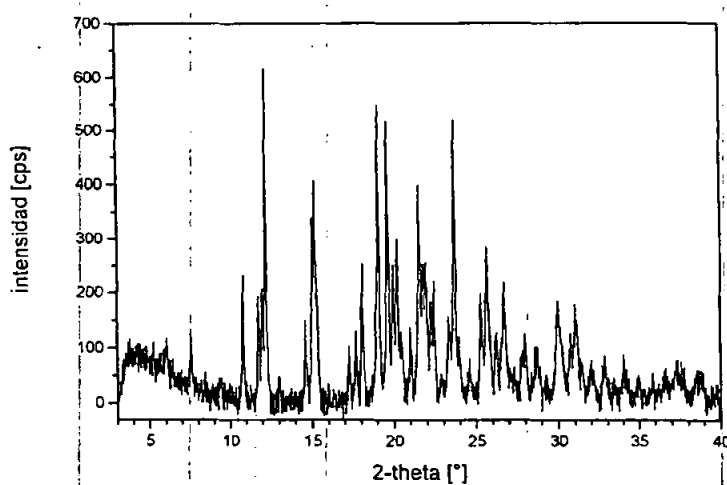
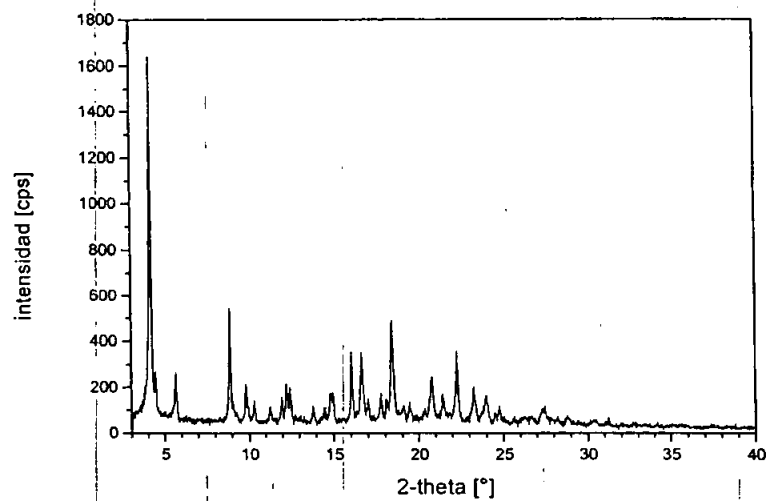


Figura 21: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino dimaleinato de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (6a).



5

Figura 22: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino p-toluenosulfonato de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (6b).

10

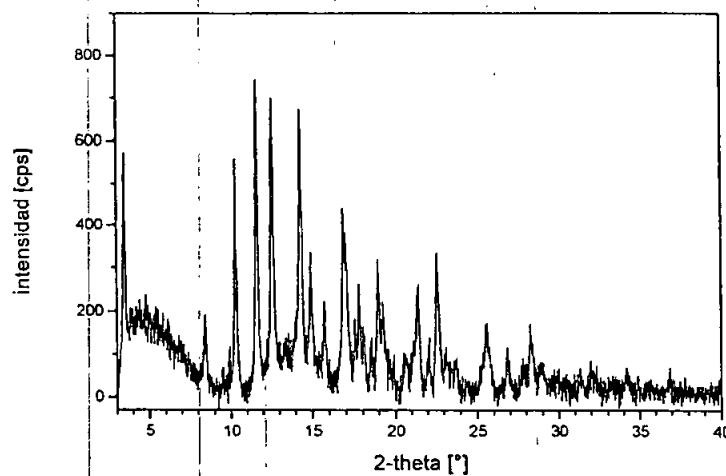
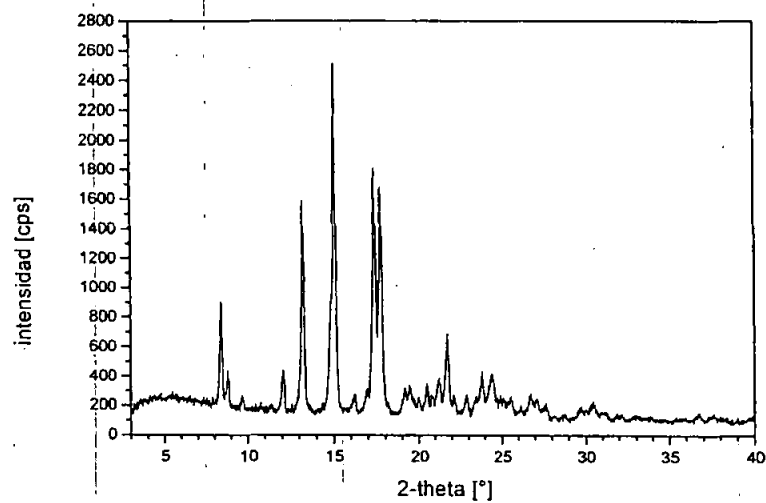


Figura 23: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino bencenosulfonato de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (6c).



5

Figura 24: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino naftalin-1,5-disulfonato de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (6d).

10

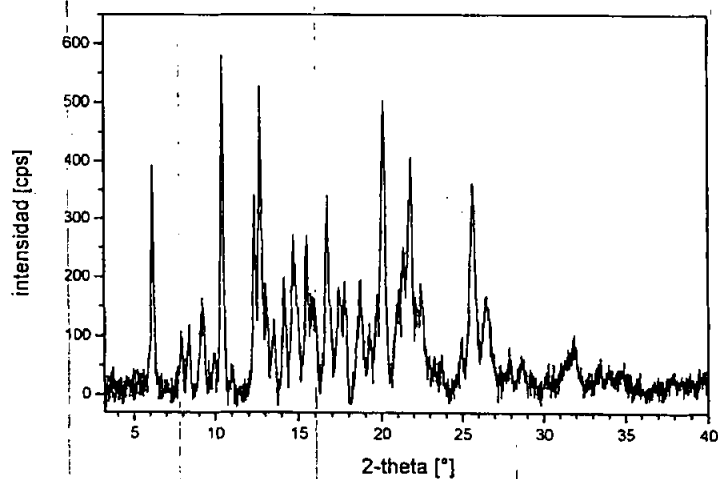
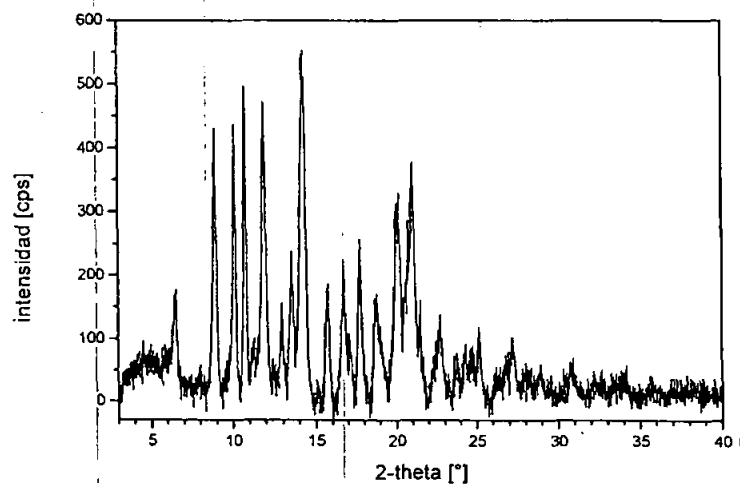


Figura 25: Difractograma de rayos X en polvo del compuesto cristalino naftalin-2-sulfonato de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiacepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (6e).



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P01-2047	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2007/053488	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/04/2007	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13/04/2006
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 8 Blätter.

☐ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache beruht die internationale Recherche auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
- ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache _____, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

b. ☐ Dieser internationale Recherchenbericht wurde erstellt unter Berücksichtigung der Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regel 43.6b/s. (a)).

c. ☐ Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz siehe Feld Nr. I.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld Nr. II).

3. ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld Nr. III).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der Zeichnungen

- a. ist folgende Abbildung der Zeichnungen mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____
- ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
- ☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- ☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
- b. ☒ wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D401/04 C07D401/14 A61K31/551 A61P25/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	WO 2004/037811 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; RUDOLF KLAUS [DE]; MUELLER STEPHAN G) 6. Mai 2004 (2004-05-06) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 26, Verb. (1) [= vorliegende Verb. (6)]; Seite 58, Zeile 5; Seite 73, Absatz 4 bis Seite 74, Absatz 1; Seite 77, Absatz 2; Seite 89: Dimaleinat und Benzolsulfonat.	1-23, 29-50, 56-78
X,Y	WO 98/11128 A (THOMAE GMBH DR K [DE]; RUDOLF KLAUS [DE]; EBERLEIN WOLFGANG [DE]; ENGE) 19. März 1998 (1998-03-19) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche; Seiten 89 und 326, Verbindung Nr. 231; Seite 172, Absatz 6. ----- -/-	1-23, 29-50, 56-78

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
 - *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 - *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 - *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 - *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Dezember 2007

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

31/03/2008

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Weisbrod, Thomas

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X,Y	WO 2004/037810 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; RUDOLF KLAUS [DE]; MUELLER STEPHAN G) 6. Mai 2004 (2004-05-06) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele 1 und 13; Seite 89, Absatz 1. -----	1-23, 29-50, 56-78
X,Y	WO 2005/092880 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MUELL) 6. Oktober 2005 (2005-10-06) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele; Seite 151, Zeilen 4-25; Seite 156, Zeilen 9-16. -----	1-23, 29-50, 56-78
Y	CAIRA, M. R.: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, Bd. 198, 1998, Seiten 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 das ganze Dokument -----	1-23, 29-50, 56-78

Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält;

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:
1-3 (teilweise), 4-23 und 29-50 (komplett), 56-61 (teilweise)
62-78 (komplett)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- ☐ Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- ☐ Die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:	
1. Ansprüche: 1-3 (teilweise), 4-23 und 29-50 (komplett), 56-61 (teilweise), 62-78 (komplett)	
sich beziehend auf kristalline Salze von Verbindungen der Formel (I) mit A1 = Br und/oder A2 = NH2, OH und/oder A3 = Br, Cl.	---
2. Ansprüche: 1, 56-61 (alle teilweise)	
sich beziehend auf kristalline Salze von Verbindungen der Formel (I) mit A1 = CF3, CH3 oder C2H5, A2 = C2H5 und A3 = CH3.	---
3. Ansprüche: 1-2, 56-61 (alle teilweise)	
sich beziehend auf kristalline Salze von Verbindungen der Formel (I) mit A1 = A2 = C2H5, A3 = H, wobei die Säuren B ausgewählt sind aus Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure.	---
4. Ansprüche: 1-3 (teilweise), 26 und 53 (jeweils komplett), 56-61 (teilweise)	
sich beziehend auf kristalline Salze von Verbindungen der Formel (I) mit A1 = A2 = C2H5, A3 = H, wobei die Säure B Benzolsulfonsäure ist.	---
5. Ansprüche: 1-3 (teilweise), 25 und 52 (jeweils komplett), 56-61 (teilweise)	
sich beziehend auf kristalline Salze von Verbindungen der Formel (I) mit A1 = A2 = C2H5, A3 = H, wobei die Säure B p-Toluolsulfonsäure ist.	---
6. Ansprüche: 1-3 (teilweise), 24 und 51 (jeweils komplett), 56-61 (teilweise)	
sich beziehend auf kristalline Salze von Verbindungen der Formel (I) mit A1 = A2 = C2H5, A3 = H, wobei die Säure B Maleinsäure ist.	---
7. Ansprüche: 1-2, 56-61 (alle teilweise)	

211

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

sich beziehend auf kristalline Salze von Verbindungen der Formel (I) mit $A1 = A2 = C2H5$, $A3 = H$, wobei die Säuren B ausgewählt sind aus Bernsteinsäure, D-(-)-Weinsäure und L-(+)-Weinsäure.

8. Ansprüche: 1-2, 56-61 (alle teilweise)

sich beziehend auf kristalline Salze von Verbindungen der Formel (I) mit $A1 = A2 = C2H5$, $A3 = H$, wobei die Säure B Fumarsäure ist.

9. Ansprüche: 1-3 (teilweise), 27-28 und 54-55 (jeweils komplett), 56-61 (teilweise)

sich beziehend auf kristalline Salze der Verbindungen A der Formel (I) mit $A1 = A2 = C2H5$, $A3 = H$, wobei die Säuren B ausgewählt sind aus Naphthalin-2-sulfonsäure und Naphthalin-1,5-disulfonsäure.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/053488

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004037811 A	06-05-2004	AU 2003276157 A1	13-05-2004
		BR 0315642 A	30-08-2005
		CA 2503462 A1	06-05-2004
		CN 1708492 A	14-12-2005
		DE 10250082 A1	13-05-2004
		EP 1558601 A1	03-08-2005
		HR 20050365 A2	31-05-2006
		JP 2006505573 T	16-02-2006
		KR 20050083821 A	26-08-2005
		MX PA05004188 A	05-10-2005
		UY 28040 A1	31-05-2004
		ZA 200502247 A	19-09-2005
WO 9811128 A	19-03-1998	AT 266673 T	15-05-2004
		AU 721035 B2	22-06-2000
		AU 4119697 A	02-04-1998
		BG 64214 B1	31-05-2004
		BG 103250 A	31-05-2000
		BR 9712023 A	31-08-1999
		CA 2262818 A1	19-03-1998
		CN 1230196 A	29-09-1999
		CZ 9900823 A3	16-06-1999
		DK 927192 T3	13-09-2004
		EA 4037 B1	25-12-2003
		EE 9900115 A	15-10-1999
		EP 0927192 A1	07-07-1999
		ES 2221691 T3	01-01-2005
		HK 1021192 A1	30-04-2004
		HR 970481 A2	31-08-1998
		ID 21045 A	08-04-1999
		JP 3483893 B2	06-01-2004
		JP 2000505100 T	25-04-2000
		JP 2003300959 A	21-10-2003
		NO 991130 A	05-05-1999
		NZ 334543 A	23-06-2000
		PT 927192 T	30-09-2004
		SK 29799 A3	13-03-2000
		TR 9900537 T2	21-07-1999
		TW 477792 B	01-03-2002
		TW 498076 B	11-08-2002
		US 6344449 B1	05-02-2002
		UY 24704 A1	29-09-2000
WO 2004037810 A	06-05-2004	AU 2003276156 A1	13-05-2004
		BR 0315665 A	30-08-2005
		CA 2503455 A1	06-05-2004
		CN 1708493 A	14-12-2005
		DE 10250080 A1	13-05-2004
		EP 1558600 A1	03-08-2005
		HR 20050364 A2	31-05-2006
		JP 2006516244 T	29-06-2006
		KR 20050074970 A	19-07-2005
		MX PA05004375 A	05-07-2005
		UA 79323 C2	11-06-2007
		UY 28034 A1	31-05-2004
		ZA 200502248 A	30-08-2006
WO 2005092880 A	06-10-2005	AR 049625 A1	23-08-2006

213

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005092880 A		AU 2005225539 A1	06-10-2005
		BR PI0509368 A	11-09-2007
		CA 2558889 A1	06-10-2005
		CN 1976916 A	06-06-2007
		DE 102004015723 A1	20-10-2005
		EP 1732917 A1	20-12-2006
		JP 2007530617 T	01-11-2007
		KR 20070007867 A	16-01-2007
		UY 29437 A1	31-10-2006

214

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An:

siehe Formular PCT/ISA/220

PCT

SCHRIFTLICHER BESCHIED DER INTERNATIONALEN RECHERCHENBEHÖRDE (Regel 43bis.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)
210 (Blatt 2)

siehe Formular PCT/ISA/

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
siehe Formular PCT/ISA/220

WEITERES VORGEHEN
siehe Punkt 2 unten

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/053488

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
11.04.2007

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
13.04.2006

Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC
INV. C07D401/04 C07D401/14 A61K31/551 A61P25/06

Anmelder

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

1. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- ☒ Feld Nr. II Priorität
- ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- ☒ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- ☒ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- ☒ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

2. WEITERES VORGEHEN

Wird ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt, so gilt dieser Bescheid als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde ("IPEA"); dies trifft nicht zu, wenn der Anmelder eine andere Behörde als diese als IPEA wählt und die gewählte IPEA dem Internationale Büro nach Regel 66.1bis b) mitgeteilt hat, dass schriftliche Bescheide dieser Internationalen Recherchenbehörde nicht anerkannt werden.

Wenn dieser Bescheid wie oben vorgesehen als schriftlicher Bescheid der IPEA gilt, so ist der Anmelder aufgefordert, bei der IPEA vor Ablauf von 3 Monaten ab dem Tag, an dem das Formblatt PCT/ISA/220 abgesandt wurde oder vor Ablauf von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft, eine schriftliche Stellungnahme und, wo dies angebracht ist, Änderungen einzureichen.

Weitere Optionen siehe Formblatt PCT/ISA/220.

3. Nähere Einzelheiten siehe die Anmerkungen zu Formblatt PCT/ISA/220.

Name und Postanschrift der
Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Datum der Fertigstellung
dieses Bescheids

siehe Formular
PCT/ISA/210

Bevollmächtigter Bediensteter

Weisbrod, Thomas
Tel. +49 89 2399-8931



215

Feld Nr. I Grundlage des Bescheids

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf
 - ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
 - ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).
2. ☐ Dieser Bescheid wurde erstellt unter Berücksichtigung der **Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers**, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regel 43bis.1 a)).
3. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:
 - a. Art des Materials:
 - ☐ Sequenzprotokoll
 - ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll
 - b. Form des Materials:
 - ☐ in Papierform
 - ☐ in elektronischer Form
 - c. Zeitpunkt der Einreichung:
 - ☐ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in elektronischer Form eingereicht
 - ☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche eingereicht
4. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, dass die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
5. Zusätzliche Bemerkungen:

216

Feld Nr. II Priorität

1. ☐ Die Gültigkeit des Prioritätsanspruchs wurde nicht geprüft, weil der Internationalen Recherchenbehörde keine Kopie der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist, bzw. keine gegebenenfalls erforderliche Übersetzung der früheren Anmeldung vorliegt. Der Bescheid wurde trotzdem in der Annahme erstellt, dass das beanspruchte Prioritätsdatum das maßgebliche Datum (Regeln 43*bis*.1 und 64.1) ist.
2. ☐ Dieser Bescheid ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da sich der Prioritätsanspruch als ungültig erwiesen hat (Regeln 43*bis*.1 und 64.1). Für die Zwecke dieses Bescheids gilt daher das vorstehend genannte internationale Anmeldedatum als das maßgebliche Datum.
3. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

siehe Beiblatt

Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. ☒ Auf die Aufforderung zur Zahlung zusätzlicher Gebühren (Formblatt PCT/ISA/206) hat der Anmelder innerhalb der maßgeblichen Frist
 - ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - ☐ die zusätzlichen Gebühren unter Widerspruch und gegebenenfalls die Widerspruchsgebühr entrichtet.
 - ☐ die zusätzlichen Gebühren unter Widerspruch, nicht aber die entsprechende Widerspruchsgebühr entrichtet.
 - ☒ keine zusätzlichen Gebühren entrichtet.
2. ☐ Diese Behörde hat festgestellt, dass das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat beschlossen, den Anmelder nicht zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Diese Behörde ist der Meinung, dass das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung gemäß Regel 13.1, 13.2 und 13.3
 - ☐ erfüllt ist.
 - ☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:

siehe Beiblatt
4. Daher ist der Bescheid für die folgenden Teile der internationalen Anmeldung erstellt worden:
 - ☐ alle Teile
 - ☒ die Teile, die sich auf die Ansprüche mit folgenden Nummern beziehen: 1-3, 56-61 (alle teilweise), 4-23, 29-50, 62-78 (alle komplett)

**SCHRIFTLICHER BESCHEID DER
INTERNATIONALEN RECHERCHEBEHÖRDE**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/053488

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43*bis*.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der
erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur
Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit	Ja: Ansprüche <u>1-3, 4-23, 29-50, 56-78</u> Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche <u>1-3, 4-23, 29-50, 56-78</u>
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ja: Ansprüche: <u>1-3, 4-23, 29-50, 56-78</u> Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, dass die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Zu Punkt I**Grundlage des Bescheides**

Die Anmeldung bezieht sich auf kristalline Salze der Formel (I) (Ansprüche 1-55, 78) und Gegenstände, die sich auf solche Salze beziehen (Ansprüche 56-77).

Zu Punkt II**Priorität**

Zumindest für Anspruch 1 ist die beanspruchte Priorität nicht gültig.

Zu Punkt IV**Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung**

- 1 Es wird auf folgende Dokumente verwiesen.

D1: WO 2004/037811; in der Anmeldung erwähnt.

D2: WO 98/11128; in der Anmeldung erwähnt.

D3: WO 2004/037810; in der Anmeldung erwähnt.

D4: WO 2005/092880; in der Anmeldung erwähnt.

D5: Caira, M. R. *Topics Curr. Chem.* **1998**, 198, 163-208.

- 2 Die Anmeldung erfüllt nicht das Erfordernis der Einheitlichkeit, da sich der beanspruchte Schutzgegenstand nicht auf eine sondern auf neun mögliche Erfindungen bezieht, die nicht durch eine einzige allgemeine erfinderische Idee verbunden sind (Regel 13.1 und 13.2 PCT). Die verschiedenen Erfindungen bzw. Gruppen von Erfindungen sind in der von der Anmelderin gewählten Reihenfolge:

- (1) Ansprüche 1-3 (teilweise), 4-23 und 29-50 (komplett), 56-61 (teilweise), 62-78 (komplett) sich beziehend auf kristalline Salze von Verbindungen der Formel (I) mit $A^1 = \text{Br}$ und/oder $A^2 = \text{NH}_2$, OH und/oder $A^3 = \text{Br}$, Cl .
- (2) Ansprüche 1 und 56-61 (alle teilweise) sich beziehend auf kristalline Salze von Verbindungen der Formel (I) mit $A^1 = \text{CF}_3$, CH_3 oder C_2H_5 , $A^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ und $A^3 = \text{CH}_3$.
- (3) Ansprüche 1-2 und 56-61 (alle teilweise) sich beziehend auf kristalline Salze

von Verbindungen der Formel (I) mit $A^1 = A^2 = C_2H_5$, $A^3 = H$, wobei die Säuren B ausgewählt sind aus Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure.

- (4) Ansprüche 1-3 (teilweise), 26 und 53 (jeweils komplett), 56-61 (teilweise) sich beziehend auf kristalline Salze von Verbindungen der Formel (I) mit $A^1 = A^2 = C_2H_5$, $A^3 = H$, wobei die Säure B Benzolsulfonsäure ist.
- (5) Ansprüche 1-3 (teilweise), 25 und 52 (jeweils komplett), 56-61 (teilweise) sich beziehend auf kristalline Salze von Verbindungen der Formel (I) mit $A^1 = A^2 = C_2H_5$, $A^3 = H$, wobei die Säure B p-Toluolsulfonsäure ist.
- (6) Ansprüche 1-3 (teilweise), 24 und 51 (jeweils komplett), 56-61 (teilweise) sich beziehend auf kristalline Salze von Verbindungen der Formel (I) mit $A^1 = A^2 = C_2H_5$, $A^3 = H$, wobei die Säure B Maleinsäure ist.
- (7) Ansprüche 1-2 und 56-61 (alle teilweise) sich beziehend auf kristalline Salze von Verbindungen der Formel (I) mit $A^1 = A^2 = C_2H_5$, $A^3 = H$, wobei die Säuren B ausgewählt sind aus Bernsteinsäure, D-(-)-Weinsäure und L-(+)-Weinsäure.
- (8) Ansprüche 1-2 und 56-61 (alle teilweise) sich beziehend auf kristalline Salze von Verbindungen der Formel (I) mit $A^1 = A^2 = C_2H_5$, $A^3 = H$, wobei die Säure B Fumarsäure ist.
- (9) Ansprüche 1-3 (teilweise), 27-28 und 54-55 (jeweils komplett), 56-61 (teilweise) sich beziehend auf kristalline Salze der Verbindungen A der Formel (I) mit $A^1 = A^2 = C_2H_5$, $A^3 = H$, wobei die Säuren B ausgewählt sind aus Naphthalin-2-sulfonsäure und Naphthalin-1,5-disulfonsäure.

Als gemeinsames technisches Merkmal enthalten die genannten möglichen Erfindungen "kristalline, physiologisch verträgliche Salze von A^1 bis A^3 substituierten Verbindungen der Formel (I)". Dieses technische Merkmal kann jedoch nicht als "besonderes technisches Merkmal" betrachtet werden, da es keinen Beitrag zum Stand der Technik leistet. D1 umfasst bereits CGRP-Antagonisten laut vorliegenden Formel (I) wenn $A^1 = CF_3$, CH_3 oder C_2H_5 , $A^2 = C_2H_5$ und $A^3 = H$ ist, sowie deren Salze und physiologisch verträglichen Salze (D1: Anspruch 1 und Seite 77,

Absatz 2). Spezifisch offenbart **D1** das Dimaleinat und das kristalline Benzolsulfonat der vorliegenden Verbindung Nummer (6) (= Formel (I) mit $A^1 = A^2 = C_2H_5$, $A^3 = H$, $X = NH$, $Y^1 = Y^3 = CH_2$, $Y^2 = N$) jeweils mit identischen Schmelz- bzw. Zersetzungspunkten (**D1**, Seite 89) wie für das vorliegende Dimaleinat (**6a**) gemäss Anspruch 24 bzw. das Benzolsulfonat (**6c**) gemäss Anspruch 26 angegeben. Die Tatsache, dass für das Dimaleinat gemäss Seite 89 von **D1** ein scharfer Schmelzpunkt angegeben ist, spricht dafür, dass es sich dabei um dieselbe kristalline Verbindung (**6a**) handelt, die im vorliegenden Anspruch 24 definiert ist. Im Lichte von **D1** kann die der Anmeldung zugrunde liegende technische Aufgabe in der Bereitstellung weiterer bzw. in der Auswahl bestimmter CGRP-Antagonisten in Form kristalliner physiologisch verträglicher Salze angesehen werden. Gegenüber **D1** sind die möglichen Beiträge der Anmeldung zum Stand der Technik:

- (1) die Bereitstellung weiterer CGRP-Antagonisten in Form kristalliner, physiologisch verträglicher Salze durch Einführung mindestens eines Hetero-Substituenten (Br, NH_2 , OH, Cl) in die Positionen A^1 bis A^3 ausgehend vom Dimaleinat oder Benzolsulfonat gemäss Seite 89 von **D1**;
- (2) die Bereitstellung weiterer CGRP-Antagonisten in Form kristalliner, physiologisch verträglicher Salze durch Einführung einer zusätzlichen Methylgruppe in Position A^3 ausgehend vom Dimaleinat oder Benzolsulfonat gemäss Seite 89 von **D1**;
- (3) die Auswahl kristalliner, physiologisch verträglicher Salze von CGRP-Antagonisten von **D1** formal erhältlich durch Austausch der Maleinat oder Benzolsulfonat-Gegenionen der Beispiele auf Seite 89 von **D1** durch das Anion einer anorganischen Säure;
- (4) die Auswahl weiterer kristalliner, physiologisch verträglicher Salze von CGRP-Antagonisten von **D1** mit Benzolsulfonat als Gegenion;
- (5) die Auswahl kristalliner, physiologisch verträglicher Salze von CGRP-Antagonisten von **D1** formal erhältlich durch Austausch des Benzolsulfonat-Gegenions der Beispiele auf Seite 89 von **D1** durch p-Toluolsulfonat;
- (6) die Auswahl weiterer kristalliner, physiologisch verträglicher Salze von CGRP-Antagonisten von **D1** mit Maleinat als Gegenion;

221

- (7) die Auswahl kristalliner, physiologisch verträglicher Salze von CGRP-Antagonisten von **D1** formal erhältlich durch Austausch des Maleinat-Gegenions des Beispiels auf Seite 89 von **D1** durch das Anion einer organischen C₄-Dicarbonsäure;
- (8) die Auswahl kristalliner, physiologisch verträglicher Salze von CGRP-Antagonisten von **D1** formal erhältlich durch Austausch des Maleinat-Gegenions des Beispiels auf Seite 89 von **D1** durch Fumarat;
- (9) die Bereitstellung weiterer kristalliner, physiologisch verträglicher Salze von CGRP-Antagonisten von **D1** durch Austausch des Benzolsulfonat-Gegenions des Beispiels auf Seite 89 von **D1** durch das Anion einer Naphthalinsulfonsäure.

Ausgehend von **D1** divergieren die genannten Beiträge in neun verschiedene Richtungen, so dass zwischen ihnen kein auf einer einzigen erfinderischen Idee basierender technischer Zusammenhang besteht, der die Einheitlichkeit der Patentanmeldung unterstützen würde.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1 Neuheit

D1 offenbart Verbindungen (I) mit A¹/A² = optional fluoriertes C₁₋₆Alkyl und A³ = H (Ansprüche 1, 10), z.B. die vorliegende Verbindung (6) (Seiten 85-89), entsprechende Arzneimittel, medizinische Verwendungen (Ansprüche 13-17) und physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen (I) (Anspruch 12, Seite 77, Absatz 2), auch in kristalliner Form (Seite 89, Beispiele). Der Aspekt (1) der Anmeldung unterscheidet sich von **D1** dadurch, dass die vorliegenden Verbindungen (I) wenigstens einen Heterosubstituenten in den Positionen A¹ bis A³ tragen.

D2 offenbart Verbindungen (I) (Ansprüche 1, 6), z.B. die vorliegende Verbindung (1) (Seiten 89 und 326, Nr. 231), entsprechende Arzneimittel, medizinische Verwendungen (Ansprüche 8-9) und physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen (I).

en (I) (Anspruch 7, Seite 172, Absatz 6). Da Salze der Verbindungen (I) in **D2** nicht spezifisch als kristallin offenbart sind, scheint es sich bei den vorliegenden Schutzgegenständen, sofern sie in **D2** generisch umfasst sind, um eine neue Auswahl zu handeln.

D3 zeigt weitere Verbindungen (I) (Anspruch 1), z.B. die vorliegenden Verbindungen (2) (Seite 188, Beispiel 13; Anspruch 9, Nr. 121) und (5) (Seite 121, Beispiel 1; Anspruch 9, Nr. 1), Arzneimittel, medizinische Verwendungen (Ansprüche 11-15) und physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen (I) (Anspruch 10, Seite 89, Absatz 1). Da Salze der Verbindungen (I) in **D3** nicht spezifisch als kristallin offenbart sind, scheint es sich bei den vorliegenden Gegenständen, sofern sie in **D3** generisch umfasst sind, um eine neue Auswahl von zu handeln.

D4 offenbart Verbindungen (I) mit $X = O$ (Anspruch 1; z.B. die Verbindungen (141)-(143), (161)-(163); und u.a. Beispiel 69) und ihre physiologischen Salze (Anspruch 1; Seite 156, Zeilen 9-16). Unter anderem sind die beanspruchten kristallinen Salze der vorliegenden Verbindungen (3) und (4) in **D2** generisch umfasst aber nicht spezifisch als kristalline Verbindungen offenbart. Daher scheint es sich bei den vorliegenden Schutzgegenständen, sofern sie in **D4** generisch umfasst sind, um eine neue Auswahl von zu handeln.

2 Erfinderische Tätigkeit

2.1 Mögliche Erfindung (1) gemäss Punkt IV.2 dieses Bescheides

Gegenwärtig wird **D1** als nächstliegender Stand der Technik angesehen, da es als CGRP-Antagonisten u.a. das kristalline Benzolsulfonat der Verbindung (6) gemäss Formel (I) offenbart. Bestimmte Verbindungen gemäss dem Aspekt (1) der Anmeldung, z.B. das Benzolsulfonat (1b) (siehe Ansprüche 3-4 und 30), unterscheiden sich vom bekannten kristallinen Benzolsulfonat von (6) durch eine oder mehrere Gruppen A^1 bis A^3 . Ausgehend von **D1** kann die dem Aspekt (1) zugrunde liegende technische Aufgabe in der Bereitstellung weiterer CGRP-Antagonisten in Form kristalliner physiologisch verträglicher Salze angesehen werden. Da aus **D2** bis **D4** bekannt ist, dass die dem Aspekt (1) zugrunde liegenden Bedeutungen von A^1 bis A^3 mit der gewünschten Wirkung kompatibel ist, handelt es sich bei den beanspruchten kristallinen Verbindungen des Aspekts (1) um nahegelegte Alternativen der kristallinen physiologisch verträglichen Salzen der

Beispiele aus **D1**. Da für die beanspruchten kristallinen Verbindungen des Aspekts (1) gegenüber den genannten kristallinen Beispielen der **D1** keine überraschende und für ihre Anwendung wesentliche Eigenschaft erkennbar ist, liegt den Ansprüchen des Aspekts (1) keine erfinderische Tätigkeit zugrunde.

Zu Punkt VII
Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Auf Seite 1 der Anmeldung ist der in **D1** offenbarte Stand der Technik nicht wirklichkeitsgetreu angegeben (Regel 5.1(a)(ii) PCT).

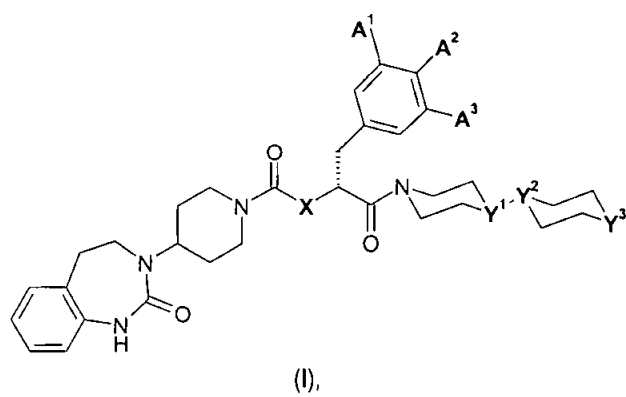
Zu Punkt VIII
Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Die Ansprüche 1, 29-55 und 78 sind als unabhängige Ansprüche abgefasst, obwohl die Ansprüche 29-55 und 78 im Umfang von Anspruch 1 enthalten sind. Darüberhinaus enthält Anspruch 78 gegenüber Anspruch 44 kein zusätzliches technisches Merkmal und ist somit überflüssig. Entgegen Artikel 6 PCT entspricht der vorliegende Anspruchssatz deshalb nicht dem Kriterium der Knappheit.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 102006017827.0 13/04/2006 DE		(51) Int Cl: C07D 401/004 (71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (72) Inventor(es) UWE RIES Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 13/11/2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 11/04/2007 No. de solicitud PCT/EP2007/053488		(87) Publicación internacional Fecha: 25/10/2007 N° publicación: WO 2007/118819 A2	
(54) Titulo: NUEVOS COMPUESTOS CRISTALINOS			

Reivindicación(es):

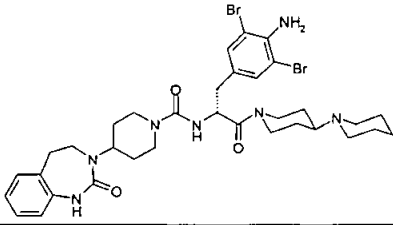
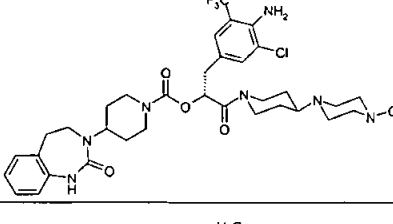
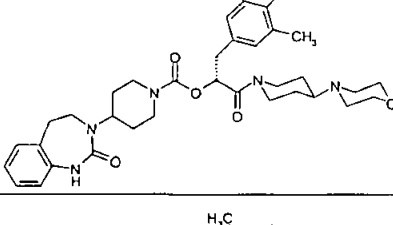
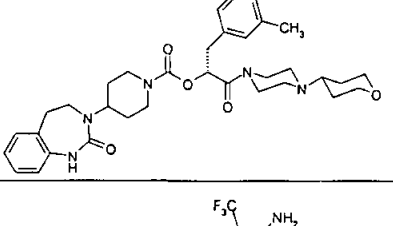
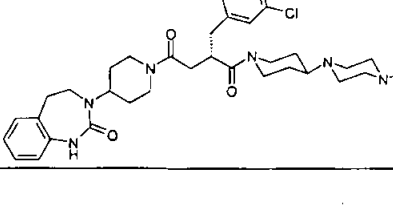
1. Compuestos cristalinos **A** de la fórmula general I,



en la que

A¹ significa Br, -CH₃, -CF₃ o -C₂H₅,
A² significa -NH₂, -OH o -C₂H₅,
A³ significa Br, Cl, -CH₃ o H,
X significa -CH₂-, -NH- o -O-,
Y¹ significa N o CH,
Y² significa N o CH e
Y³ significa -CH₂-, -N(CH₃)- o -O-,
y que se presentan en forma de sus sales con ácidos, fisiológicamente tolerables, habiéndose seleccionado los ácidos a partir del grupo **B** constituido por ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido benenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido D-(-)-tartárico, ácido L-(+)-tartárico, ácido naftalin-2-sulfónico y ácido naftalin-1,5-disulfónico, así como los polimorfos, los correspondientes solvatos e hidratos.

2. Compuestos cristalinos **A** de la fórmula general I según la reivindicación 1, que se han seleccionado del grupo constituido por

Número	Fórmula estructural
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-108825- -00000-0000

Fecha: 2008-10-10 17:46:16 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 225

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 77,524
FECHA : SEPTIEMBRE 29 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80756200	29/09/2008	48,040,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 09255-841-106-9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-108825- -00000-0000

Fecha: 2008-10-10 17:48:16 Dep. 2020 NULCREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYII Eve. 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 225



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- ◆ Descripción de la invención [☒]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [☒]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M Neiva
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	8 108825
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/053488
	Fecha inicio fase nacional	13/11/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	014861.

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

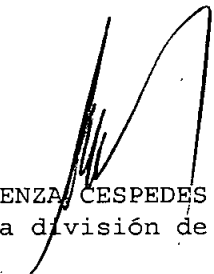
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 108825



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 21 NOV. 2008
adpall