

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-540494

(P2010-540494A)

(43) 公表日 平成22年12月24日(2010.12.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 401/14 (2006.01)</b>	C07D 401/14 C S P	4C063
<b>A61K 31/551 (2006.01)</b>	A61K 31/551	4C086
<b>A61P 25/06 (2006.01)</b>	A61P 25/06	
<b>A61P 25/04 (2006.01)</b>	A61P 25/04	
<b>A61P 3/10 (2006.01)</b>	A61P 3/10	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-526288 (P2010-526288)  
 (86) (22) 出願日 平成20年9月25日 (2008. 9. 25)  
 (85) 翻訳文提出日 平成22年5月25日 (2010. 5. 25)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/062847  
 (87) 国際公開番号 W02009/043797  
 (87) 国際公開日 平成21年4月9日 (2009. 4. 9)  
 (31) 優先権主張番号 102007046888.3  
 (32) 優先日 平成19年9月28日 (2007. 9. 28)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

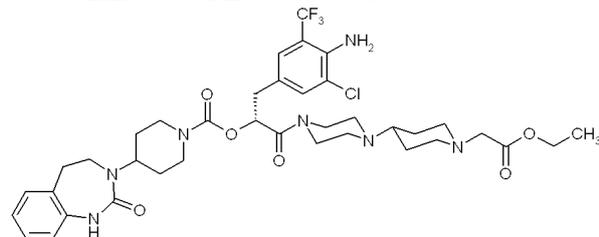
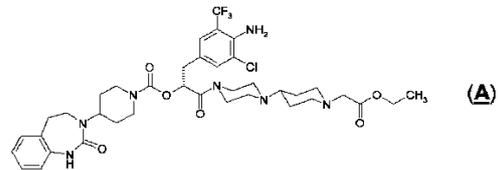
(71) 出願人 503385923  
 ベーリンガー インゲルハイム インター  
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ  
 シュレンクテル ハフツング  
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲル  
 ハイム アム ライン ビンガー シュト  
 ラーセ 173  
 (74) 代理人 100092093  
 弁理士 辻居 幸一  
 (74) 代理人 100082005  
 弁理士 熊倉 禎男  
 (74) 代理人 100084009  
 弁理士 小川 信夫  
 (74) 代理人 100084663  
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規化合物

(57) 【要約】

塩酸、臭化水素酸、硫酸、フマル酸及びサリチル酸、及びその多形化合物、対応する溶媒和物及び水和物からなる群から選択される、生理学的に許容される酸Bを有する、塩基Aの新規塩ABに関する。

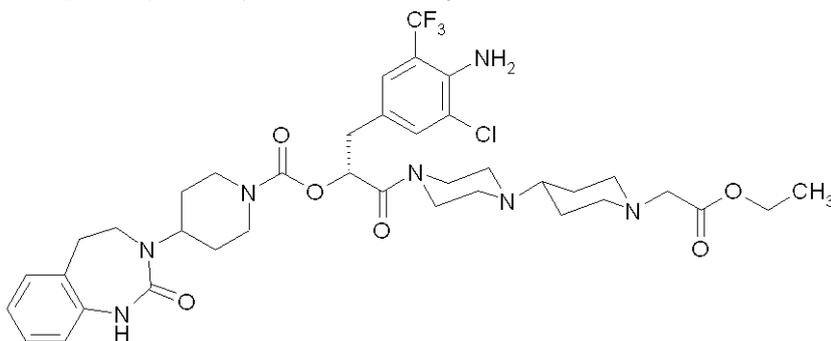


(A)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

塩酸、臭化水素酸、硫酸、フマル酸及びサリチル酸から選択される、生理学的に許容される酸Bを有する、塩基Aの塩AB。



(A)

10

## 【請求項2】

(1) エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル塩酸塩(1)、

(2) エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル臭化水素酸塩(2)、

(3) エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルジフマル酸塩(3)、

(4) エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル硫酸塩(4)、及び

(5) エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルサリチル酸塩(5)、の塩AB。

20

30

## 【請求項3】

結晶性形態で存在することを特徴とする、請求項1または2のいずれか1項に記載の塩AB

## 【請求項4】

X線粉末図表において、特性値がd=10.74、7.76、5.28、4.69、4.60、4.44及び4.10であることを特徴とする、結晶性エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル塩酸塩(1a;多形1)。

40

## 【請求項5】

X線粉末図表において、特性値がd=19.60、7.84、6.20、4.46、4.33、4.20及び4.03であることを特徴とする、結晶性エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル塩酸塩(1b;多形2)。

50

## 【請求項 6】

X線粉末図表において、特性値がd=6.37、5.20、5.01、4.98、4.73、4.55、4.41及び4.26であることを特徴とする、結晶性エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル塩酸塩(1c;多形3)。

## 【請求項 7】

X線粉末図表において、特性値がd=11.02、4.74、4.64、4.55、4.43及び4.03であることを特徴とする、結晶性エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル臭化水素酸塩(2)。

10

## 【請求項 8】

X線粉末図表において、特性値がd=20.53、8.97、6.04、5.76、5.27、5.19、5.02、4.82、4.74、4.32、3.80、3.74及び3.70であることを特徴とする、結晶性エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルジフマル酸塩(3)。

## 【請求項 9】

X線粉末図表において、特性値がd=17.04、7.91、7.36、4.72、4.33、3.95及び3.91であることを特徴とする、結晶性エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル硫酸塩(4)。

20

## 【請求項 10】

X線粉末図表において、特性値がd=21.28、7.07、4.71、4.61、4.35及び4.19であることを特徴とする、結晶性エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルサリチル酸塩(5a、多形1)。

30

## 【請求項 11】

X線粉末図表において、特性値がd=19.92、13.93、5.09、4.78、4.70、4.58、4.31、4.23、4.12、3.95及び3.89であることを特徴とする、結晶性エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルサリチル酸塩(5b、多形2)。

## 【請求項 12】

X線粉末図表において、特性値がd=5.32、5.27、5.09、4.68、4.25及び4.21であることを特徴とする、結晶性エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルサリチル酸塩(5c、多形3)。

40

## 【請求項 13】

任意に1以上の不活性担体及び/または希釈剤と、請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物を含有する医薬組成物。

## 【請求項 14】

頭痛、特に片頭痛または群発頭痛及び緊張性頭痛の急性及び予防的治療、インスリン非依存型糖尿病(“NIDDM”)、心臓血管疾患、モルヒネ耐性、クロストリジウム毒素によ

50

る下痢、皮膚疾患、特に日焼け、苔癬、そう痒症、そう痒症中毒皮膚及び重度の痒みを含む熱及び放射線誘発障害、例えば関節の炎症性疾患（胃関節症、リウマチ様関節炎または神経性関節炎）等の炎症性疾患、全身軟部組織リウマチ（結合組織炎）、口腔粘膜の神経原性炎症、炎症性肺疾患、アレルギー性鼻炎、喘息及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療、例えばショック及び敗血等の過度の血管拡張及び結果生じる血管血流の減少に伴う疾患、糖尿病性神経障害等の慢性疼痛、化学療法により誘発される神経障害、HIV誘発神経障害、疱疹後神経障害、組織損傷により誘発される神経障害、三叉神経痛、顎関節機能不全、複合性局所疼痛症候群(CRPS)、背部痛等の治療、及び内臓病訴、好ましくは過敏性腸管症候群(IBS)及び炎症性腸疾患の治療、または血管拡張による閉経期の顔面潮紅の症状、及びエストロゲン欠乏性の女性、ホルモン投与した前立腺癌患者及び去勢した男性に見られる血流増加の予防的または急性治療的な治療用の医薬品を調製するための、請求項1~12項のいずれか1項に記載の化合物の使用。

10

【請求項15】

片頭痛及び群発頭痛の急性及び予防的治療用の医薬組成物を調製するための、請求項1~12項のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項16】

過敏性腸管症候群(IBS)の治療用の医薬組成物を調製するための、請求項1~12項のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項17】

エストロゲン欠乏女性の顔面潮紅の予防及び急性治療に関する治療用の医薬組成物を調製するための、請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物の使用。

20

【請求項18】

請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物を、非化学的方法により、1以上の不活性担体及び/または希釈剤へ混和することを特徴とする、請求項13記載の医薬組成物の調製方法。

【請求項19】

(a) 塩基2-オキソエチル(1R)-4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1[[4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロ-フェニル]メチル]-2-[4-(1-ピペラジニル)-エチル 1-ピペリジノアセテート]-1-ピペリジンカルボキシレートを極性溶媒と室温で混合し、次に反応混合物を加熱する工程；

30

(b) 極性溶媒中のフマル酸の混合物を、(a)にて得られた反応混合物へ加える工程；

(c) (b)で得られた反応混合物をゆっくりと冷却し、生成した塩を単離し乾燥する工程、及び

(d) 任意に、(c)で得られた塩(R)-1-(4-アミノ-3クロロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル]-2-[4-(1-エトキシカルボニルメチル-ピペリジン-4イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキシ-エチル4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレートジフマル酸塩を、好適な溶媒から再結晶する工程

を含む、結晶性塩エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルジフマル酸塩(3)の調製方法。

40

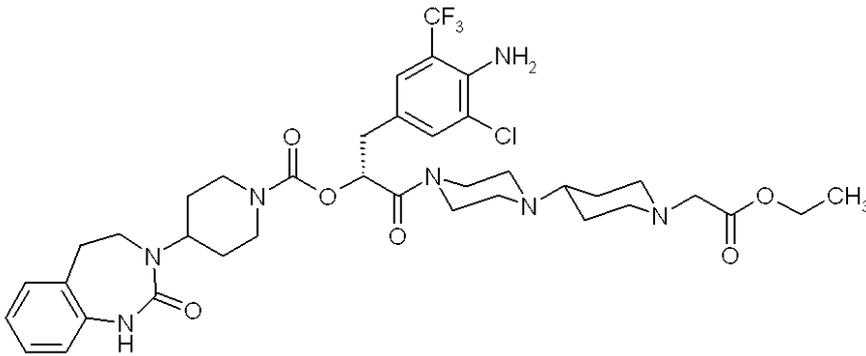
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、多形、及び対応する溶媒和物及び水和物に加え、塩酸、臭化水素酸、硫酸、フマル酸及びサリチル酸から選択される、生理学的に許容される酸Bを有する、塩基Aの新しい塩ABに関する。

## 【化 1】



(A)

10

## (技術分野)

本発明は、安定な結晶性誘導体の形態であり、頭痛、特に片頭痛の治療に好適なCGRP拮抗薬に関する。

## 【発明の概要】

## 【0002】

## (発明の詳細な説明)

本発明の化合物の薬理的に有益な特性は、化合物を医薬品として効果的に使用する上での基礎的な前提条件となる。しかしながら、医薬品として使用を承認されるには、活性物質がさらなる要件に合致しなければならない。これらのパラメーターは、活性物質の物理化学的性質に深く関連する。

20

限定されるものではないが、これらのパラメーターとしては、例えば種々の環境条件下における出発原料の効果の安定性、医薬製剤の製造中の安定性、最終医薬品組成物における安定性が挙げられる。従って、医薬組成物調製に使用する医薬上の活性物質は、異なる環境条件下においても必ず保証される高い安定性を有するべきである。つまり、実際の活性物質の他に、例えば、その分解生成物を含有する医薬組成物を使用しないことが極めて重要となる。この場合、医薬製剤中の活性物質の含有量は、規定より少なくてもよい。

湿気を吸収すると、水を含むことで質量が増加し、医薬上の活性物質の含有量が減少する。湿気を吸収しやすい医薬組成物は、保存に際し、例えば好適な乾燥剤の添加や、防湿の環境に医薬品を保管するなどして、水気から保護する必要がある。さらに、医薬品が水気から全く保護されずに環境にさらされた場合、湿気を吸収することで、製造中医薬上の活性物質の含有量を減少させるおそれがある。従って、医薬上の活性物質は、一定の吸湿性のみ有することが好ましい。

30

## 【0003】

活性物質の結晶改質は、製剤における活性物質の再現可能な含有量にとって重要であるため、結晶性形態で存在する活性物質の現存の多形現象を、可能な限り明らかにする必要がある。活性物質の異なる多形改質が存在する場合、物質の結晶性改質が、後に製造される医薬製剤において変化しないよう注意しなければならない。さもなければ、薬剤の再現可能な薬効に有害な影響を及ぼす可能性がある。これらを背景にして、ごくわずかな多形現象を特徴とする活性物質が好ましい。

40

製剤の選択または製造工程の選択によって左右される一定の環境下における、ひときわ重要なさらなる基準は、活性物質の溶解性である。例えば、医薬溶液（例えば注入用）を調製する場合、活性物質は、生理学的に許容される溶媒において十分に可溶であることが必須である。また、経口用の薬剤の場合においても、活性物質が十分に可溶であることが非常に重要である。

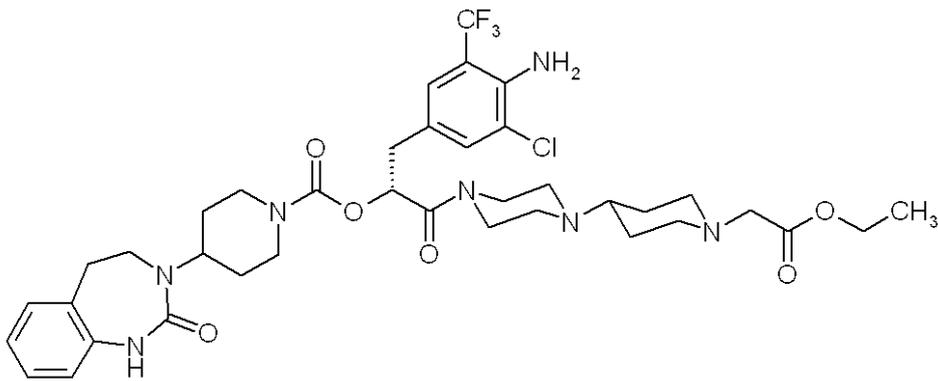
## 【0004】

本発明の課題は、高い薬理的効力を特徴とすることに加え、上述の物理化学的要件を可能な限り満たす、医薬上の活性物質を提供することである。

驚いたことに、上記課題は、本発明の結晶性化合物により解決することが判明した。

50

## 【化2】



(A)

10

## 【0005】

第一の局面において、本発明は、多形、及び対応する溶媒和物及び水和物に加え、塩酸、臭化水素酸、硫酸、フマル酸及びサリチル酸から選択される、生理学的に許容される酸Bを有する、塩基Aの新しい塩ABに関する。

本発明の好ましい第一の目的は、結晶性形態の上述の塩に関する。

第二の局面において、本発明は以下の化合物に関する。

(1) エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル塩酸塩(1)、

20

(2) エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル臭化水素酸塩(2)、

(3) エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルジフマル酸塩(3)、

30

(4) エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル硫酸塩(4)、

(5) エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルサリチル酸塩(5)、

その多形、溶媒和物及び水和物。

## 【0006】

40

本発明の化合物は、高い安定性が特徴であり、生理学的に許容される溶媒において容易に可溶である。

好ましい第二の局面において、本発明は、結晶性形態の前述の化合物に関する。

結晶性の塩は、それぞれ、示差走査熱量計(DSC: 開始温度またはピーク最大値により評価、加熱速度:10 /分)によって測定した、固有の融点を特徴とする。表1に列挙した個々の化合物の数値は、Mettler Toledo社製のDSC821を用いて測定した。

表1: 本発明の結晶性塩の融点

数	融点 $T_{mp.}$ [° C]
(1)	
(1a) 多形1	155 ± 5 (開始)
(1b) 多形2	163 ± 5 (開始)
(1c) 多形3	166 ± 5 (開始)
(2)	150 ± 5 (開始)
(3)	223 ± 5 (開始)
(4)	206 ± 5 (開始)
(5)	
(5a) 多形1	109 ± 5 (開始)
(5b) 多形2	100 ± 5 (開始)
(5c) 多形3	104 ± 5 (開始)

10

## 【 0 0 0 7 】

第三の局面において、本発明は、それぞれ固有の融点を特徴とする発明の結晶性塩に関する。融点は化合物の純度の程度によって決まり、純度が増すと上昇する。これは、本発明の化合物が、規定より高いまたは低い融点を確実に有しうることを意味する。

第三の局面において、より好ましくは、発明は融点 $T_{mp.}=155 \pm 5$  を特徴とする結晶性化合物(1a)(多形1)に関する。

20

第三の局面において、より好ましくは、発明は融点 $T_{mp.}=163 \pm 5$  を特徴とする結晶性化合物(1b)(多形2)に関する。

第三の局面において、より好ましくは、発明は融点 $T_{mp.}=166 \pm 5$  を特徴とする結晶性化合物(1c)(多形3)に関する。

第三の局面において、より好ましくは、発明は融点 $T_{mp.}=150 \pm 5$  を特徴とする結晶性化合物(2)に関する。

第三の局面において、より好ましくは、発明は融点 $T_{mp.}=223 \pm 5$  を特徴とする結晶性化合物(3)に関する。

第三の局面において、より好ましくは、発明は融点 $T_{mp.}=206 \pm 5$  を特徴とする結晶性化合物(4)に関する。

30

第三の局面において、より好ましくは、発明は融点 $T_{mp.}=109 \pm 5$  を特徴とする結晶性化合物(5a)(多形1)に関する。

第三の局面において、より好ましくは、発明は融点 $T_{mp.}=100 \pm 5$  を特徴とする結晶性化合物(5b)(多形2)に関する。

第三の局面において、より好ましくは、発明は融点 $T_{mp.}=104 \pm 5$  を特徴とする結晶性化合物(5c)(多形3)に関する。

## 【 0 0 0 8 】

本発明の個々の塩の結晶性形態を、X線粉末回折によってより詳細に研究した。得られた図表を図1~5に示す。

40

以下の表2~6には、実行した分析において得られたデータの編集が含まれる。

表2a: 化合物(1a)-多形1のX線粉末反射及び強度(標準化)

d値 [Å]	2θ [°]	相対強度 [%]
16.98	5.20	8
13.77	6.41	20
10.74	8.23	61
8.56	10.32	18
7.76	11.40	54
7.25	12.19	22
7.08	12.50	17
6.35	13.94	21
5.72	15.48	28
5.55	15.95	11
5.28	16.79	54
4.88	18.17	14
4.69	18.91	100
4.60	19.27	74
4.53	19.58	28
4.44	19.98	74
4.30	20.63	31
4.10	21.68	52
3.99	22.25	18
3.89	22.86	15
3.75	23.68	24
3.63	24.52	10
3.53	25.21	14
3.39	26.31	22
3.21	27.75	16
3.08	28.99	5
2.93	30.43	6
2.81	31.81	11
2.64	33.97	5
2.60	34.47	5

10

20

30

【 0 0 0 9 】

表2b: 化合物(1b) - 多形2のX線粉末反射及び強度(標準化)

d値 [Å]	2θ [°]	相対強度 [%]
19.60	4.51	83
15.59	5.67	38
9.10	9.72	22
8.43	10.48	31
7.84	11.27	50
7.36	12.02	39
6.46	13.70	26
6.20	14.28	57
6.06	14.62	48
5.79	15.30	46
5.41	16.38	14
5.16	17.17	25
5.06	17.52	26
4.75	18.65	45
4.46	19.88	98
4.33	20.48	69
4.20	21.12	100
4.03	22.04	75
3.81	23.36	32
3.55	25.09	19
3.46	25.76	12
3.35	26.57	17
3.25	27.39	14
3.16	28.22	11

10

20

30

【 0 0 1 0 】

表2c: 化合物(1c) - 多形3のX線粉末反射及び強度(標準化)

d値 [Å]	2θ [°]	相対強度 [%]
18.43	4.79	7
12.71	6.95	22
12.00	7.36	20
10.44	8.46	24
8.85	9.99	6
7.37	12.00	21
7.23	12.23	24
6.83	12.96	13
6.37	13.90	54
6.14	14.41	22
6.12	14.45	21
5.99	14.79	24
5.73	15.45	28
5.20	17.03	42
5.10	17.39	39
5.01	17.68	42
4.98	17.80	43
4.85	18.27	37
4.73	18.76	56
4.55	19.52	100
4.41	20.12	50
4.26	20.83	87
4.05	21.93	17
3.91	22.72	28
3.70	24.03	19
3.58	24.84	24

10

20

30

【 0 0 1 1 】

表3:化合物(2)のX線粉末反射及び強度(標準化)

d値 [Å]	2θ [°]	相対強度 [%]
16.80	5.26	11
14.65	6.03	17
11.02	8.02	75
8.41	10.52	8
8.08	10.94	6
7.83	11.29	16
7.30	12.12	22
7.09	12.47	23
6.70	13.20	11
6.22	14.23	7
5.73	15.46	21
5.60	15.81	19
5.44	16.29	36
4.74	18.71	47
4.64	19.13	100
4.55	19.48	54
4.43	20.03	65
4.27	20.77	32
4.19	21.18	32
4.03	22.01	57
3.92	22.69	36
3.83	23.23	37
3.69	24.07	14
3.65	24.40	13
3.56	25.03	21
3.47	25.66	9
3.39	26.25	22
3.28	27.20	13
3.21	27.77	14
3.16	28.21	15
3.05	29.30	16
2.90	30.83	21
2.80	31.90	11

10

20

30

【 0 0 1 2 】

表4:化合物(3)のX線粉末反射及び強度(標準化)

40

d値 [Å]	2θ [°]	相対強度 [%]
20.53	4.30	52
13.74	6.43	17
9.46	9.34	36
8.97	9.85	64
8.16	10.83	40
6.81	12.99	13
6.54	13.53	17
6.28	14.10	28
6.04	14.66	62
5.76	15.38	55
5.27	16.81	100
5.19	17.08	65
5.02	17.65	78
4.82	18.40	89
4.74	18.70	64
4.64	19.10	43
4.56	19.43	39
4.50	19.70	33
4.32	20.55	80
4.19	21.20	22
4.13	21.51	38
4.05	21.91	35
3.80	23.41	61
3.74	23.74	61
3.70	24.01	76
3.56	24.96	28
3.50	25.44	11
3.46	25.73	14
3.39	26.23	20
3.32	26.82	21
3.17	28.13	24
3.14	28.44	18
2.99	29.83	11
2.93	30.44	11
2.83	31.63	17
2.77	32.32	8
2.71	32.98	8

10

20

30

40

【 0 0 1 3 】

表5: 化合物(4)のX線粉末反射及び強度(標準化)

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

10

20

30

【 0 0 1 4 】

表6a: 化合物(5a) - 多形1のX線粉末反射及び強度(標準化)

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

10

20

【 0 0 1 5 】

表6b: 化合物(5b) - 多形2のX線粉末反射及び強度(標準化)

d値 [Å]	2θ [°]	相対強度 [%]
19.92	4.43	57
13.93	6.34	55
8.55	10.34	14
7.74	11.43	15
7.29	12.13	20
7.13	12.40	20
6.87	12.88	16
6.63	13.35	27
6.46	13.71	21
6.28	14.08	49
5.77	15.33	33
5.09	17.42	100
5.01	17.70	46
4.87	18.22	47
4.78	18.53	97
4.70	18.88	72
4.58	19.37	53
4.45	19.93	44
4.31	20.60	50
4.23	21.00	75
4.12	21.56	60
3.95	22.47	55
3.89	22.81	72
3.83	23.19	47
3.66	24.31	22
3.57	24.95	13
3.50	25.43	15
3.43	25.97	26
3.35	26.63	11
3.11	28.70	8
3.01	29.62	16
2.83	31.63	10
2.71	33.01	10
2.56	34.98	8

10

20

30

40

【 0 0 1 6 】

表6c: 化合物(5c) - 多形3のX線粉末反射及び強度(標準化)

d値 [Å]	2θ [°]	相対強度 [%]
21.93	4.03	31
12.72	6.94	29
12.13	7.28	25
10.99	8.04	6
10.17	8.69	6
8.58	10.30	7
7.56	11.70	17
7.12	12.42	24
7.00	12.64	16
6.87	12.88	12
6.60	13.41	36
5.87	15.08	22
5.61	15.80	13
5.32	16.66	43
5.27	16.82	45
5.09	17.40	79
4.94	17.94	17
4.68	18.96	100
4.58	19.37	26
4.46	19.90	8
4.39	20.20	39
4.25	20.89	49
4.21	21.07	43
4.05	21.94	32
3.98	22.30	16
3.88	22.88	20
3.77	23.56	20
3.66	24.27	20
3.56	25.01	20
3.35	26.62	9
3.21	27.75	8
3.18	28.02	8
3.04	29.37	10
3.00	29.73	12
2.96	30.16	6
2.92	30.61	5
2.88	31.03	8
2.79	32.04	5
2.75	32.51	4

10

20

30

40

## 【 0 0 1 7 】

上記表2~6において、値“2 [°]”は回折角度を度で表し、値“d(hkl) [Å]”は格子面間において測定される間隔をÅで表す。

化合物(1)及び(5)のX線粉末図表は、フィルターにかけたCuK $\alpha$ 放射線( $\lambda$ =1.54056 Å、40kV、40mA)を有するX線源として位置感応型検出器(SSD)及び銅アノードを備えたST

50

OE-STADI P回折計を伝達モードで用い、本発明の範囲内において記録した。

本発明は、表2aに示された結果により、X線粉末図表において、とりわけ、特性値がd=10.74、7.76、5.28、4.69、4.60、4.44及び4.10であることを特徴とする、結晶性エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル塩酸塩(acetate-hydrochloride)(1a;多形1)に関する。

本発明は、表2bに示された結果により、X線粉末図表において、とりわけ、特性値がd=19.60、7.84、6.20、4.46、4.33、4.20及び4.03であることを特徴とする、結晶性エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル塩酸塩(1b;多形2)に関する。

10

#### 【0018】

本発明は、表2cに示された結果により、X線粉末図表において、とりわけ、特性値がd=6.37、5.20、5.01、4.98、4.73、4.55、4.41及び4.26であることを特徴とする、結晶性エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル塩酸塩(1c;多形3)に関する。

20

本発明は、表3に示された結果により、X線粉末図表において、とりわけ、特性値がd=11.02、4.74、4.64、4.55、4.43及び4.03であることを特徴とする、結晶性エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル臭化水素酸塩(2)に関する。

#### 【0019】

本発明は、表4に示された結果により、X線粉末図表において、とりわけ、特性値がd=20.53、8.97、6.04、5.76、5.27、5.19、5.02、4.82、4.74、4.32、3.80、3.74及び3.70であることを特徴とする、結晶性エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルジフマル酸塩(3)に関する。

30

本発明は、表5に示された結果により、X線粉末図表において、とりわけ、特性値がd=17.04、7.91、7.36、4.72、4.33、3.95及び3.91であることを特徴とする、結晶性エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル硫酸塩(4)に関する。

本発明は、表6aに示された結果により、X線粉末図表において、とりわけ、特性値がd=21.28、7.07、4.71、4.61、4.35及び4.19であることを特徴とする、結晶性エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルサリチル酸塩(5a、多形1)に関する。

40

#### 【0020】

本発明は、表6bに示された結果により、X線粉末図表において、とりわけ、特性値がd=19.92、13.93、5.09、4.78、4.70、4.58、4.31、4.23、4.12、3.95及び3.89であることを特徴とする、結晶性エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-

50

1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルサリチル酸塩(5b、多形2)に関する。

本発明は、表6cに示された結果により、X線粉末図表において、とりわけ、特性値がd=5.32、5.27、5.09、4.68、4.25及び4.21であることを特徴とする、結晶性エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルサリチル酸塩(5c、多形3)に関する。

【0021】

(調製方法)

一般式Iの化合物は、原則として公知の方法を用いて調製する。“Handbook of Pharmaceutical Salts”(P.Heinrich Stahl, Camille G.Wermuth著、Wiley-VHC 2002)に記載される方法が特に好適であると判明している。

本発明の好ましい調製方法の例として、本発明の結晶性塩4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エチルジフマル酸塩(acetate ethyl-difumarate)(3)の調製は、以下に詳細に記載され、次の工程を含む。

(a) 塩基2-オキシエチル(1R)-4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1[[4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロ-フェニル]メチル]-2-[4-(1-ピペラジニル)-エチル 1-ピペリジノアセテート]-1-ピペリジンカルボキシレートを極性溶媒と室温で混合し、次に反応混合物を加熱する工程；

(b) 極性溶媒中のフマル酸の混合物を、(a)にて得られた反応混合物へ加える工程；

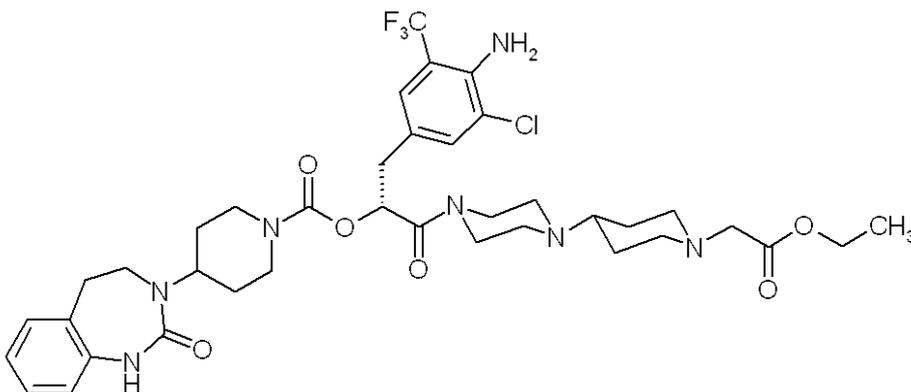
(c) (b)で得られた反応混合物をゆっくりと冷却し、形成された塩を単離し乾燥する工程、及び

(d) 任意に、(c)で得られた塩(R)-1-(4-アミノ-3クロロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-[4-(1-エトキシカルボニルメチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキシ-エチル4-(2-オキシ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレートジフマル酸塩(carboxylate difumarate)を、好適な溶媒から再結晶する工程。

【0022】

出発原料として使用する、式2の化合物 2-オキシエチル(1R)-4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1[[4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロ-フェニル]メチル]-2-[4-(1-ピペラジニル)-エチル1-ピペリジノアセテート]-1-ピペリジンカルボキシレートの調製は、国際特許出願PCT/EP2006/065314号に記載されている。

【化3】



【0023】

本発明の工程(a)及び(b)にて使用する極性溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールまたはこれらの溶媒の混合物でよく、好ましくは、本発明に従い

10

20

30

40

50

、エタノールまたはイソプロパノール、またはエタノール及びイソプロパノールの1:1の混合物を使用してよい。工程(a)及び(b)にて、同様の溶媒を使用することが好ましい。

工程(a)の溶媒は、使用する塩基の2~4L/molの量で使用してよく、好ましくは、使用する塩基の3~4L/molの量で使用してよい。

工程(a)にて生成した反応混合物は、続いて、使用する溶媒の沸点まで加熱する。

工程(b)の溶媒は、使用するフマル酸の1~3L/molの量で使用してよく、好ましくは使用するフマル酸の2~3L/molの量で使用してよい。

本発明に従い、工程(a)及び(b)の溶媒として、エタノールを使用することが特に好ましい。

本発明に従い、エタノール、プロパノール、イソプロパノールまたはこれらの溶媒の混合物を、工程(c)の溶媒として使用してよい。

また、記載した調製方法は、物質を大量に製造するために工業規模で使用することができる。

別の局面においては、本発明は医薬的効力を考慮した、医薬品としての新しい塩の使用に関する。

#### 【0024】

(適応症)

薬理学的特性を考慮し、本発明の化合物及び生理学的に許容される酸を有するその塩は、頭痛、特に片頭痛または群発頭痛及び緊張性頭痛の急性及び予防的治療に好適である。さらに、本発明の化合物は、インスリン非依存型糖尿病(“NIDDM”)、心臓血管疾患、モルヒネ耐性、クロストリジウム毒素による下痢、皮膚疾患、特に日焼け、苔癬、そう痒症、そう痒症中毒皮膚(pruritic toxidermies)及び重度の痒みを含む熱及び放射線誘発皮膚障害、例えば関節の炎症性疾患(胃関節症、リウマチ様関節炎、神経性関節炎)等の炎症性疾患、全身軟部組織リウマチ(結合組織炎)、口腔粘膜の神経原性炎症、炎症性肺疾患、アレルギー性鼻炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、例えばショック及び敗血等の過度の血管拡張及び結果生じる組織への血液供給の減少に伴う疾患、糖尿病性神経障害等の慢性疼痛、化学療法により誘発される神経障害、HIV誘発神経障害、疱疹後神経障害、組織損傷により誘発される神経障害、三叉神経痛、顎関節機能不全、複合性局所疼痛症候群(CRPS)、背部痛、及び過敏性腸管症候群(IBS)、炎症性腸疾患等の内臓病訴に積極的効果を有する。さらに、本発明の化合物は、全身鎮痛効果を有する。血管拡張による閉経期の顔面潮紅の症状、エストロゲン欠乏性の女性、ホルモン投与した前立腺癌患者及び去勢した男性に見られる血流増加は、予防及び急性治療の容量におけるCGRP拮抗薬の現在の使用により有利に影響し、この治療的アプローチは、副作用がない点でホルモン補充と区別される。

#### 【0025】

好ましくは、本発明の化合物は、片頭痛及び群発頭痛の急性及び予防的療法、過敏性腸管症候群(IBS)の治療、及びエストロゲン欠乏症女性の顔面潮紅の予防及び急性治療的な治療に好適である。

対応する効果を達成するために必要な投与量は、通常、静脈内または皮下投与の場合、体重kgにつき0.0001~3mg、好ましくは体重kgにつき0.01~1mg、経口、経鼻または吸入による投与の場合、体重kgにつき0.01~10mg、好ましくは体重kgにつき0.1~10mgであり、投与の回数はそれぞれ一日につき1~3度である。

CGRP拮抗薬及び/またはCGRP放出阻害剤での治療を、通常ホルモン補充を補うものとして施した場合、上述の投与量を減少させることが賢明であり、投与量は上述の下限の1/5から、明記された上限の1/1までがよい。

さらに、本発明は、例えば好適な前駆体のトリチウム化、例えばトリチウムを用いた触媒水素化、またはハロゲン原子とトリチウムの置換による好適な放射性標識の後の、RIA及びELISA検査と同様抗体の製造及び精製(親和クロマトグラフィーによる)のための有益な補助剤として、また神経伝達物質研究における診断または分析用補助剤としての、本発明の化合物の使用に関する。

10

20

30

40

50

## 【0026】

(組み合わせ)

組み合わせに使用してもよい活性物質のカテゴリーとしては、例えば制吐薬、プロキネティクス (prokinetics)、神経弛緩薬、抗うつ薬、ニューロキニン拮抗薬、抗痙攣薬、ヒスタミン-H1-受容体拮抗薬、遮断薬、作動薬及び拮抗薬、麦角アルカロイド、緩鎮痛薬、非ステロイド性抗炎症薬、コルチコステロイド、カルシウム拮抗薬、5-HT<sub>1B/1D</sub>作動薬または他の片頭痛治療剤等が挙げられ、それらは1以上の不活性の通常の担体及び/または希釈剤、例えばコーンスターチ、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロースまたはハードファット等の脂肪性物質または好適なそれらの混合物と共に、素錠または被覆錠剤、カプセル、粉末、懸濁液、溶液、計量した投与量のエアロゾルまたは坐薬等の通常のガレノス製剤へ調製してもよい。

10

## 【0027】

従って、上述の組み合わせに使用してよい他の活性物質は、例えば、非ステロイド性抗炎症性アセクロフェナック、アセメタシン、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン (パラセタモール)、アザチオプリン、ジクロフェナック、ジフルニサル、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、レフルノミド、ロルノキシカム、メフェナム酸、ナプロキセン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、ゾメピラックまたはそれらの医薬的に許容される塩、並びにメロキシカム及びロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ及びセレコキシブ等の他のCOX-2選択的阻害剤、並びにプロスタグランジン合成の早期または後期、またはEP2受容体拮抗薬及びIP受容体拮抗薬等のプロスタグランジン受容体拮抗薬を阻害する物質が挙げられる。

20

## 【0028】

また、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、メトクロプラミド、ドンペリドン、ジフェンヒドラミン、シクリジン、プロメタジン、クロルプロマジン、ピガバトリン、チモロール、イソメテプテン、ピゾチフェン、ボトックス、ガバペンチン、プレガバリン、デュロキセチン、トピラマート、リボフラビン、モンテルカスト、リシノプリル、ミカルディス、プロクロルペラジン (prochloroperazine)、デキサメタゾン、フルナリジン、デキストロプロポキシフェン、メペリジン、メトプロロール、プロプラノロール、ナドロール、アテノロール、クロニジン、インドラミン、カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロアート (valproate)、アミトリプチリン (amitryptiline)、イミプラミン、ベンラファキシン、リドカインまたはジルチアゼム、及び例えばアルモトリプタン、アビトリプタン、エレトリプタン、フロパトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、スマトリプタン及びゾルミトリプタン等の他の5-HT<sub>1B/1D</sub>作動薬を使用することも可能である。

30

## 【0029】

さらに、VR-1拮抗薬等のパニロイド受容体拮抗薬を有するCGRP拮抗薬、mGlu5受容体拮抗薬等のグルタミン受容体拮抗薬、mGlu1受容体拮抗薬、iGlu5受容体拮抗薬、AMPA受容体拮抗薬、P2X3拮抗薬等のプリン受容体遮断薬、INOS阻害剤等のNOシンターゼ阻害剤、PQ型遮断薬、N型遮断薬等のカルシウムチャンネル遮断薬、KCNQチャンネル開口薬等のカリウムチャンネル開口薬、PN3チャンネル遮断薬等のナトリウムチャンネル遮断薬、NMDA受容体拮抗薬、ASIC3拮抗薬等の酸感受性イオンチャンネル拮抗薬、B1受容体拮抗薬等のブラジキニン受容体拮抗薬、CB2作動薬、CB1作動薬等のカンナビノイド受容体作動薬、Sst2受容体作動薬等のソマトスタチン受容体作動薬を加えてよい。

40

これらの活性物質の投与量は、便宜上、通例勧められる下限の投与量の1/5から標準的に勧められる投与量の1/1まで、つまり、例えばスマトリプタンの20mg ~ 100mgである。

## 【0030】

(製剤)

50

本発明に従い調製した化合物は、静脈内、皮下、筋内、関節内、直腸内、鼻腔内経路、及び吸入、局所的、経皮的または経口による片頭痛の治療のため、単独でまたは任意に他の活性物質と組み合わせて投与してよい。吸入には、エアロゾル製剤が特に好適である。組み合わせは同時に、または順次投与してよい。

投与に好適な形状は、例えば錠剤、カプセル、溶液、シロップ剤、エマルジョンまたは吸入可能な粉末またはエアロゾルである。それぞれ、医薬的に有効な化合物の含有量は、全組成の0.1~90質量%、好ましくは0.5~50質量%の範囲、つまり、以下に明記する投与量の範囲を達成するために十分な量であるべきである。

製剤は錠剤の形状で、粉末、カプセル（例えば硬ゼラチンカプセル）に被包された粉末、溶液または懸濁液として投与してよい。吸入により投与する場合、活性物質の組み合わせは粉末、水溶液またはエタノール水溶液として、または噴射ガス製剤を用いて行ってよい。

従って、好ましくは、医薬製剤は本発明に従った1以上の化合物の含有量を特徴とする。

#### 【0031】

式1の化合物を経口投与することが特に好ましく、日に一度または二度の投与が特に好ましい。好適な錠剤は、例えば、活性物質を、公知の賦形剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはラクトース等の不活性希釈剤、コーンスターチまたはアルギン酸等の崩壊剤、デンプンまたはゼラチン等の結合剤、ステアリン酸マグネシウムまたはタルク等の潤滑剤、及び/またはカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースまたはポリ酢酸ビニル等の遅延放出剤（agents of delaying release）と混合させることにより得てもよい。また、錠剤は複数の層を含んでもよい。

被覆錠剤は、通常錠剤被覆に使用される物質、例えばコリドン（collidone）またはセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタンまたは糖で、錠剤に類似して生成されるコアを被覆することによって調製してよい。遅延放出を達成し、配合禁忌を防ぐため、コアは複数の層からなってもよい。同様に、錠剤被覆は遅延放出を達成するため、場合により上述の賦形剤を用いて、複数の層からなってもよい。

#### 【0032】

本発明の活性物質またはその組み合わせを含むシロップ剤は、サッカリン、シクラマー、グリセロールまたは糖等の甘味料、及び例えばバニリンまたはオレンジ抽出物等の香味料等の香味増強剤を追加として含んでもよい。また、懸濁液補助剤またはカルボキシメチルセルロース等のシクナー、例えば脂肪アルコールとエチレンオキシドの縮合物等の湿潤剤、p-ヒドロキシベンゾアート等の防腐剤を含んでもよい。

1以上の活性物質または活性物質の組み合わせを含むカプセルは、例えば、活性物質と、ラクトースまたはソルビトール等の不活性担体とを混合させ、ゼラチンカプセルへ充填することにより調製してよい。好適な坐薬は、例えば、中性脂肪またはポリエチレングリコール、またはそれらの誘導体等の、この目的のために提供された担体と混合させることにより生成してよい。

#### 【0033】

使用してよい賦形剤は、例えば水、パラフィン（例えば石油留分）、植物油（例えばピーナッツまたはゴマ油）、単官能または多官能性アルコール（例えばエタノールまたはグリセロール）等の医薬上許容される有機溶媒、天然鉱物粉末（例えばカオリン、クレー、タルク、チョーク）等の担体、合成鉱物粉末（例えば高分散珪酸及びシリケート）、糖（例えばショ糖、ラクトース及びグルコース）、乳化剤（例えばリグニン、亜硫酸廃液（spent sulphite liquors）、メチルセルロース、デンプン及びポリビニルピロリドン）及び潤滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）を含む。

経口投与のため、錠剤は無論上述の担体の他に、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸カルシウム等の添加剤と、澱粉、好ましくはジャガイモ澱粉、ゼラチン等の種々の添加剤とを含んでもよい。さらに、錠剤化工程において、ステアリン酸マグネシウム、

10

20

30

40

50

ラウリル硫酸ナトリウム及びタルク等の潤滑剤を同時に使用してもよい。水溶性懸濁液の場合、活性物質を、上述の賦形剤に加え、種々の香味増強剤または着色剤と組み合わせてもよい。

【0034】

また、本発明の化合物は、吸入により投与することが好ましく、一日に一度または二度投与することが特に好ましい。この目的のため、本発明の化合物は、吸入に好適な形状で利用できるようにする必要がある。吸入可能な調製は、通常生理学的に許容される賦形剤との混合物に任意に存在する、吸入可能な粉末、計量した投与量のエアロゾルを含む噴射剤または噴射剤のない吸入可能な溶液を含む。

【図面の簡単な説明】

10

【0035】

【図1】結晶性化合物エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル塩酸塩(1a;多形1)のX線粉末図表を示す。

【図2】結晶性化合物エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル塩酸塩(1b;多形2)のX線粉末図表を示す。

【図3】結晶性化合物エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル塩酸塩(1c;多形3)のX線粉末図表を示す。

20

【0036】

【図4】結晶性化合物エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル臭化水素酸塩(2)のX線粉末図表を示す。

【図5】結晶性化合物エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルジフマル酸塩(3)のX線粉末図表を示す。

30

【図6】結晶性化合物エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル硫酸塩(4)のX線粉末図表を示す。

【0037】

【図7】結晶性化合物エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルサリチル酸塩(5a;多形1)のX線粉末図表を示す。

40

【図8】結晶性化合物エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルサリチル酸塩(5b;多形2)のX線粉末図表を示す。

【図9】結晶性化合物エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルサリチル酸塩(5c;多形3)のX線粉末図表を示す。

【発明を実施するための形態】

50

【0038】

(実験セクション)

【実施例】

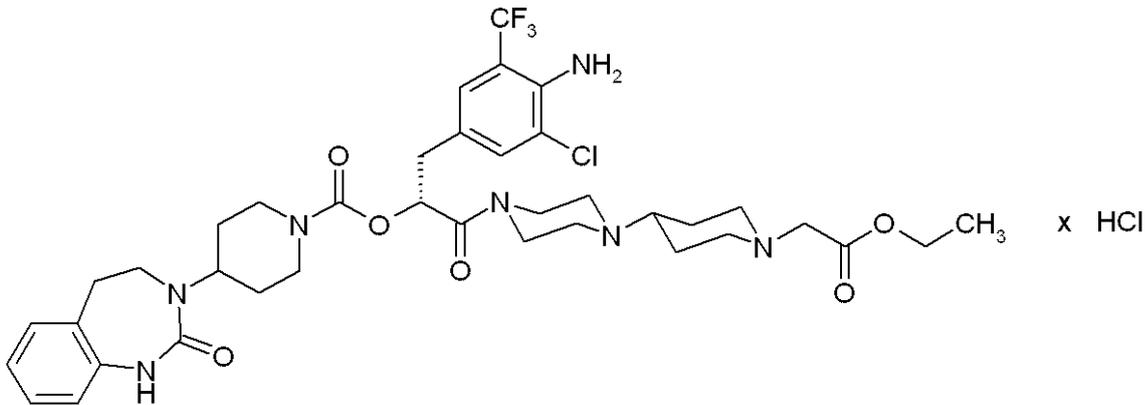
【0039】

[実施例1]

エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]-プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル塩酸塩(1)

【化4】

10



20

(1a) 多形1;形態A

エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-アセテート(0.316mmol) 250mgを室温で1-プロパノール2.5mlへ溶解させる。溶液を80℃まで加熱し、塩酸イソプロパノール98μLと組み合わせる(3.2Mol/l、0.316mmol)。温度を30分ごとに5℃ずつ下げる。生成した懸濁液を、室温で12時間攪拌する。生成した固体を濾別し、少量の1-プロパノールで洗浄し、35℃で12時間乾燥させる。

30

収率:60mg(理論の23%)

【0040】

(1b) 多形2;形態B

エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-アセテート(0.316mmol)250mgを室温で酢酸エチル2.5mlへ溶解させる。溶液を80℃まで加熱し、塩酸イソプロパノール98μLと組み合わせる(3.2Mol/l、0.316mmol)。温度を30分ごとに5℃ずつ下げる。生成した懸濁液を、室温で12時間攪拌する。生成した固体を濾別し、少量の酢酸エチルで洗浄し、35℃で12時間乾燥させる。

40

収率:180mg(理論の69%)

(1c) 多形3;形態C

エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-アセテート(0.316mmol)250mgを、室温でテトラヒドロフラン2.5mlへ溶解する。溶液を80℃まで加熱し、塩酸イソプロパノール98μLと組み合わせる(3.2Mol/l、0.316mmol)。温度を30分ごとに5℃ずつ下げる。生成した懸濁液を、室温で12時間攪拌する。生成した固体を濾別し、少量のテトラヒドロフランで洗浄し、35℃で12時間乾燥させる。

収率:200mg(理論の74%)

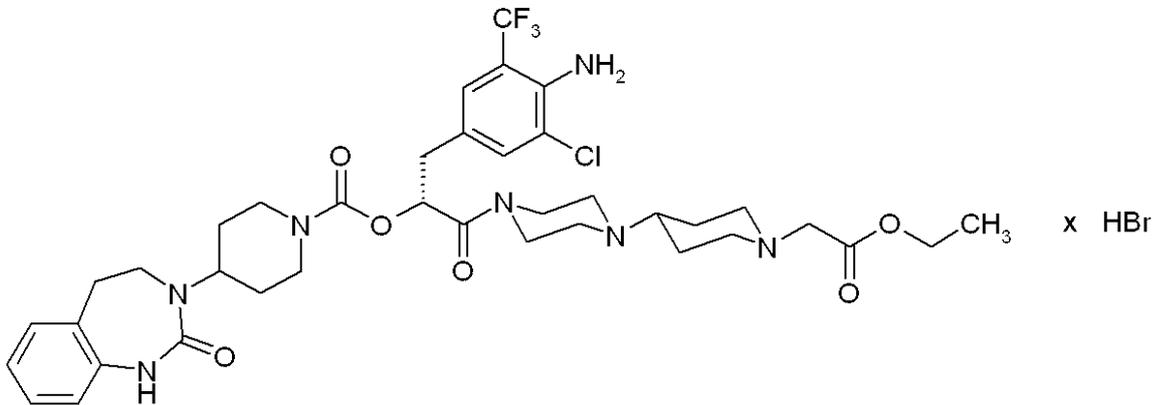
50

【 0 0 4 1 】

[ 実施例 2 ]

エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]-プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル臭化水素酸塩(2)

【 化 5 】



10

エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-アセテート(0.379 mmol)300mgを室温でイソプロパノール3mlへ溶解し、臭化水素酸75.4 μLと組み合わせた後(氷酢酸30%、0.379 mmol)、粘着性の沈殿物が即座に生成する。懸濁液を100 まで加熱し、生成した沈殿物を溶液へ戻す。溶液を室温までゆっくり冷却する。生成した固体を濾別し、少量のイソプロパノールで洗浄し、40 で12時間乾燥させる。

20

収率:200mg(理論の61%)

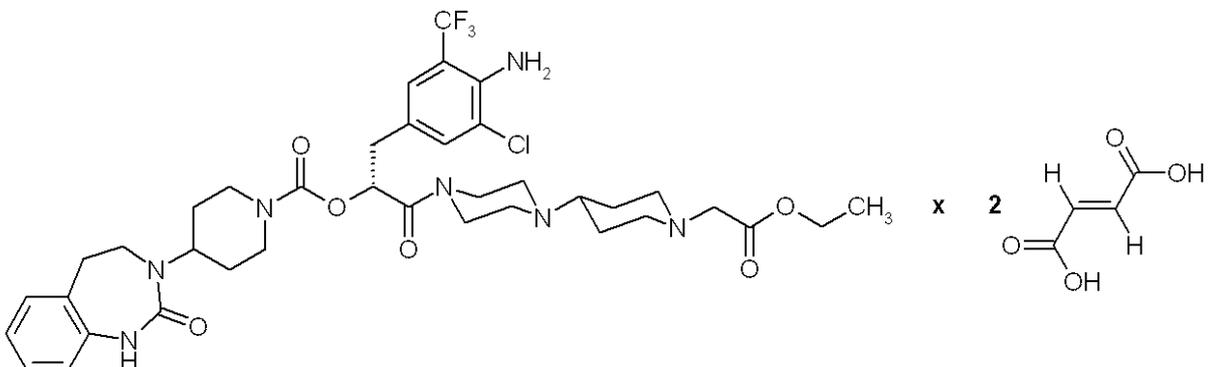
【 0 0 4 2 】

[ 実施例 3 . 1 ]

エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルジフマル酸塩(3)

30

【 化 6 】



40

エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-アセテート(0.316 mmol)250mgを、室温でエタノール1mlへ溶解する。溶液を80 まで加熱し、フマル酸73mgの溶液(0.631mmol)とエタノール2ml中で組み合わせる。温度を30分ごとに5 ずつ下げる。生成した懸濁液を12時間室温で攪拌する。生成した固体を濾別し、エタノールで洗浄し、35 で12時間乾燥させる。

50

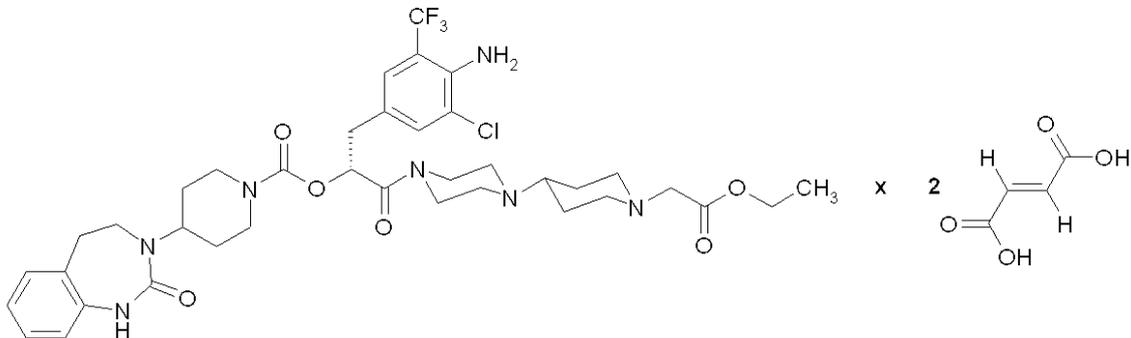
収率:270mg (理論の84%)

【0043】

[実施例3.2]

エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルジフマル酸塩(3)

【化7】



10

2-オキソエチル(1R)-4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-[[4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロ-フェニル]メチル]-2-[4-(1-ピペラジニル)-エチル1-ピペリジノアセテート]-1-ピペリジンカルボキシレート2.31kg (2.92mol)を、エタノール10Lへ溶解し還流させた。次に、エタノール13L中のフマル酸0.68kg (5.86mol)の溶液を量りとり、混合物をさらに約30分間攪拌しながら還流させた。6時間以内に、混合物を20℃まで冷却し、生成物を分離し乾燥させた。

20

収率:2.57kg (理論の85%)

ee値:97.9%

融点:223

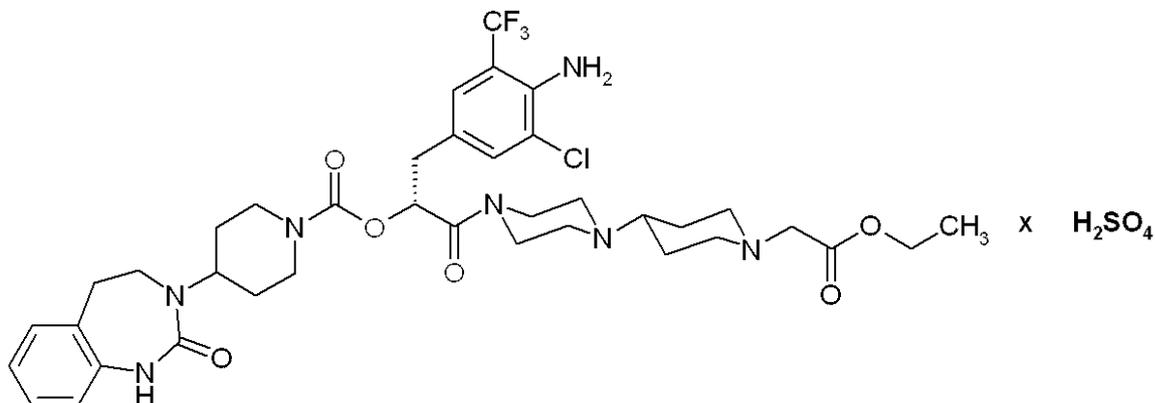
【0044】

[実施例4]

エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステル硫酸塩(4)

30

【化8】



40

エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-アセテート(0.316mmol)250mgを、室温でエタノール2.5mlへ溶解させる。溶液を80℃まで加熱し、硫酸水溶液46.8μl(48%)と組み合わせた後、粒状の沈殿物が即座に生成する。温度を30分ごとに5℃ずつ下げる。生成した懸濁液を、室温で12時間攪拌する。生成した固体を濾別し、

50

エタノールで洗浄し、40度で12時間乾燥させる。

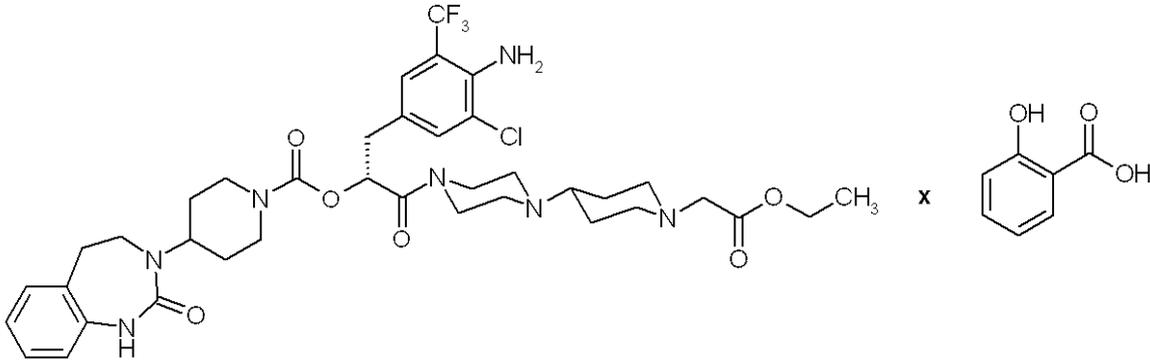
収率:130mg (理論の46%)

【0045】

[実施例5]

エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-酢酸エステルサリチル酸塩(5)

【化9】



10

(5a) 多形1; 形態A

20

エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-アセテート(0.316 mmol)250mgを、室温でテトラヒドロフラン1.5mlへ溶解する。溶液を80℃まで加熱し、テトラヒドロフラン0.5ml中でサリチル酸43mg(0.361mmol)の溶液と組み合わせる。温度を30分ごとに5℃ずつ下げる。生成した懸濁液を、室温で12時間攪拌する。生成した固体を濾別し、少量のテトラヒドロフランで洗浄し、35℃で12時間乾燥させる。

収率:100mg (理論の34%)

【0046】

(5b) 多形2; 形態B

30

エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-アセテート(0.316 mmol)250mgを、室温でジオクサン1.5mlへ溶解する。溶液を80℃まで加熱し、ジオクサン0.5ml中でサリチル酸43mgの溶液(0.361mmol)と組み合わせる。温度を30分ごとに5℃ずつ下げる。生成した懸濁液を、室温で12時間攪拌する。生成した固体を濾別し、少量のジオクサンで洗浄し、35℃で12時間乾燥させる。

収率:190mg (理論の65%)

(5c) 多形3; 形式C

40

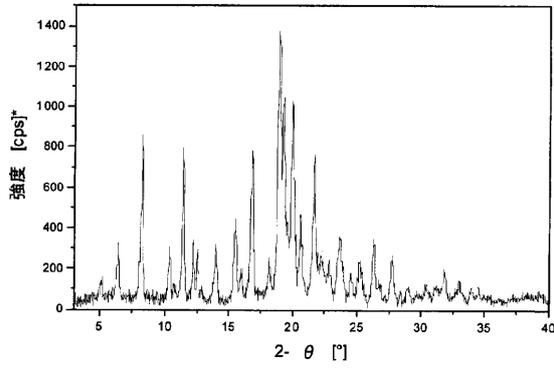
エチル4-[4-[(2R)-3-[4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキシ-2-[[[4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキシ-3H-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]プロピル]-1-ピペラジニル]-ピペリジン-1-アセテート(0.316 mmol)250mgを、室温でエタノール1.5mlへ溶解する。溶液を80℃まで加熱し、エタノール1.5ml中でサリチル酸43mgの溶液(0.361mmol)と組み合わせる。温度を30分ごとに5℃ずつ下げる。その後、溶液を室温で12時間攪拌する。沈殿物は生成せず、溶媒を蒸留して除き、残留物を80℃でメチルイソブチルケトン2.5mlへ溶解する。温度を30分ごとに5℃ずつ下げる。その後、溶液を室温で12時間攪拌する。さらに24時間、溶媒が蒸発する間、開放容器中で攪拌する。得られた固体を濾別し、メチルイソブチルケトンで洗浄し、35℃で12時間乾燥する。

収率:190mg (理論の65%)

50

【 図 1 】

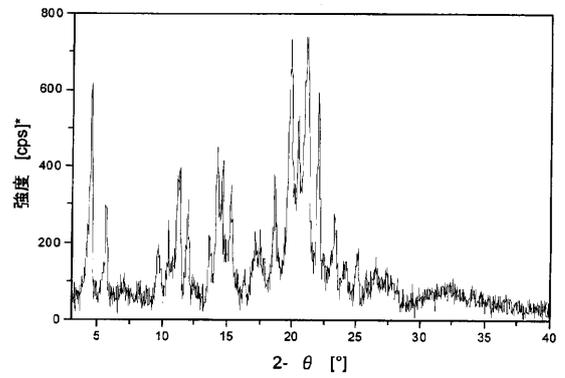
Figure 1



\*) cps = カウント毎秒

【 図 2 】

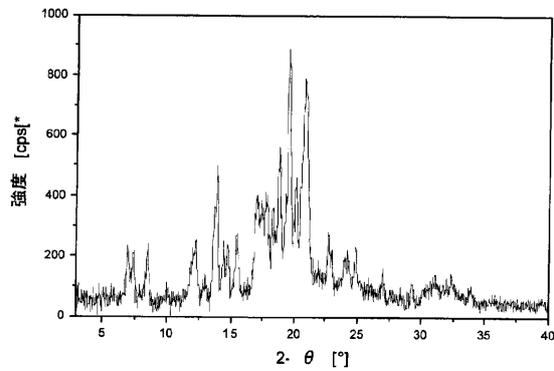
Figure 2



\*) cps = カウント毎秒

【 図 3 】

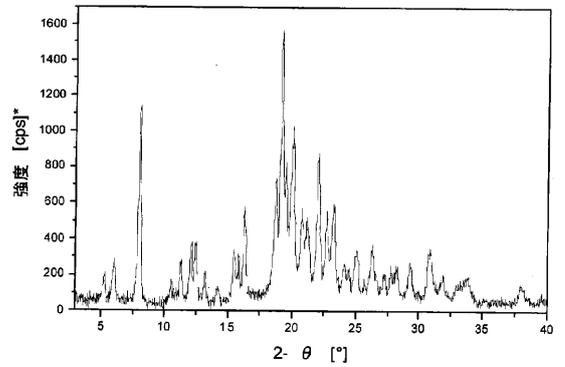
Figure 3



\*) cps = カウント毎秒

【 図 4 】

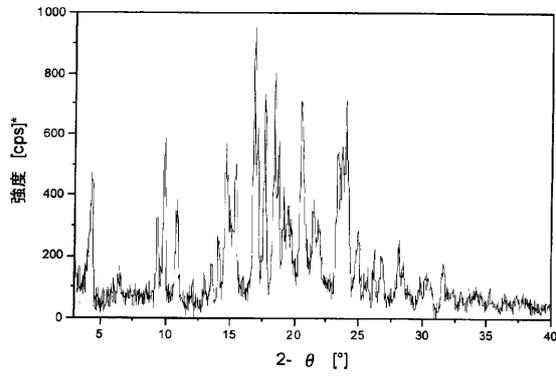
Figure 4



\*) cps = カウント毎秒

【 図 5 】

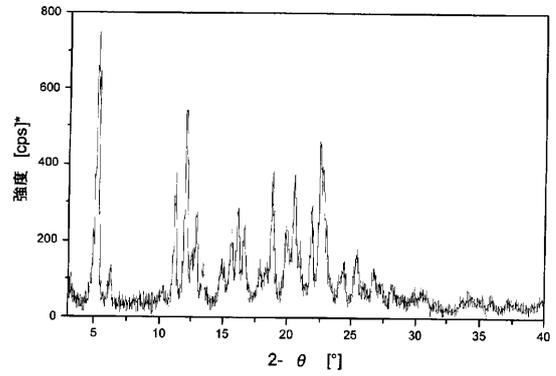
Figure 5



\*) cps = カウント毎秒

【 図 6 】

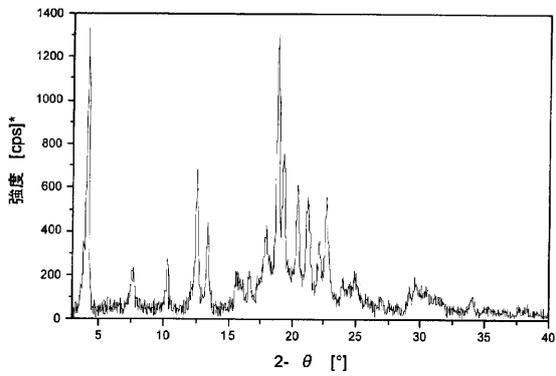
Figure 6



\*) cps = カウント毎秒

【 図 7 】

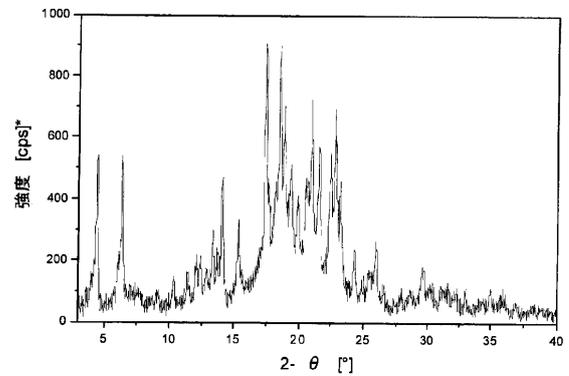
Figure 7



\*) cps = カウント毎秒

【 図 8 】

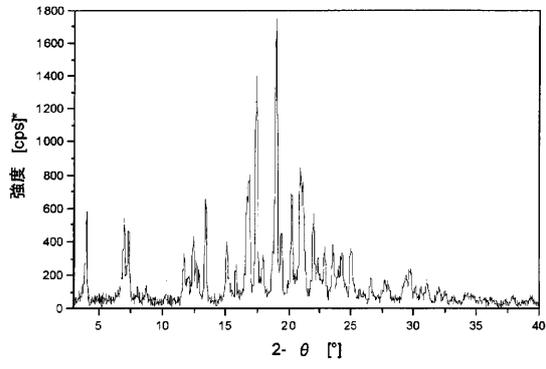
Figure 8



\*) cps = カウント毎秒

【 図 9 】

Figure 9



\*) cps = カウント毎秒

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2008/062847

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/14 A61K31/551 A61P25/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/020261 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MUELL) 22 February 2007 (2007-02-22) cited in the application page 141, lines 2-5 claim 8; compound 112 claims 9-16	1-19
L	GOULD ET AL: "Salt selection for basic drugs" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 33, no. 1-3, 1 November 1986 (1986-11-01), pages 201-217, XP023724409 ISSN: 0378-5173 [retrieved on 1986-11-01] zitiert als allg. Fachwissen page 202; table 1	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date		"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 4 Mai 2009		Date of mailing of the international search report 25/05/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gutke, Hans-Jürgen

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2008/062847

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplemental sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2008/062847

**The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:**

- 1. Claims 4, 5, 6, 7 (in full); 1-3, 13-18 (in part)**

**Hydrogen halide salts of compound A.**

---

- 2. Claims 8-12, 19 (in full); 1-3, 13-18**

**Salts of an oxygen-containing acid of compound A.**

---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/062847

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007020261 A	22-02-2007	AR 056460 A1	10-10-2007
		AU 2006281416 A1	22-02-2007
		CA 2618834 A1	22-02-2007
		DE 102005038831 A1	22-02-2007
		DE 102005050953 A1	26-04-2007
		EC SP088194 A	26-03-2008
		EP 1917256 A2	07-05-2008
		JP 2009505985 T	12-02-2009
		KR 20080039990 A	07-05-2008
		NO 20076680 B	30-04-2008
		US 2007049581 A1	01-03-2007
		UY 29749 A1	30-03-2007

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2008/062847
---

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> INV. C07D401/14 A61K31/551 A61P25/06		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchiertes 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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2007/020261 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MUELL) 22. Februar 2007 (2007-02-22) in der Anmeldung erwähnt Seite 141, Zeilen 2-5 Anspruch 8; Verbindung 112 Ansprüche 9-16	1-19
L	GOULD ET AL: "Salt selection for basic drugs" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, Bd. 33, Nr. 1-3, 1. November 1986 (1986-11-01), Seiten 201-217, XP023724409 ISSN: 0378-5173 [gefunden am 1986-11-01] zitiert als allg. Fachwissen Seite 202; Tabelle 1	
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> 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 erfindersicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindersicher 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 <b>4. Mai 2009</b>		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts <b>25/05/2009</b>
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter <b>Gutke, Hans-Jürgen</b>

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2008/062847

## 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: \_\_\_\_\_

## 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.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2008 /062847

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 4, 5, 6, 7 (vollständig); 1-3, 13-18 (in Teilen)

Halogenwasserstoff-Salze von Verbindung A  
---

2. Ansprüche: 8-12, 19 (vollständig); 1-3, 13-18

Salze einer sauerstoffhaltigen Säure von Verbindung A  
---

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/062847

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2007020261 A	22-02-2007	AR 056460 A1	10-10-2007
		AU 2006281416 A1	22-02-2007
		CA 2618834 A1	22-02-2007
		DE 102005038831 A1	22-02-2007
		DE 102005050953 A1	26-04-2007
		EC SP088194 A	26-03-2008
		EP 1917256 A2	07-05-2008
		JP 2009505985 T	12-02-2009
		KR 20080039990 A	07-05-2008
		NO 20076680 B	30-04-2008
		US 2007049581 A1	01-03-2007
		UY 29749 A1	30-03-2007

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 5/30 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 15/12 (2006.01)	A 6 1 P 5/30	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/12	
A 6 1 P 5/26 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
	A 6 1 P 5/26	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, T R), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, K G, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74) 代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(72) 発明者 パシユール カトリン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
ツェーデー パテント内

(72) 発明者 リース ウーヴェ イエルグ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
ツェーデー パテント内

(72) 発明者 シュプロール ソーニャ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
ツェーデー パテント内

(72) 発明者 ヴェルトマン ウルリケ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
ツェーデー パテント内

F ターム(参考) 4C063 AA03 BB02 CC37 DD10 EE01

4C086 AA01 AA03 AA04 BC53 GA07 GA12 GA13 GA15 MA01 MA04

NA02 NA03 ZA01 ZA02 ZA08 ZA36 ZA59 ZA66 ZA67 ZA89  
ZA96 ZB11 ZB13 ZB15 ZC10 ZC11 ZC35