



(19)
 Bundesrepublik Deutschland
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 10 2008 062 689 A1 2010.06.24

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 10 2008 062 689.9

(22) Anmeldetag: 17.12.2008

(43) Offenlegungstag: 24.06.2010

(51) Int Cl.⁸: C07C 229/00 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

C07C 229/24 (2006.01)

C07C 229/34 (2006.01)

(71) Anmelder:

**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft, 13353
 Berlin, DE**

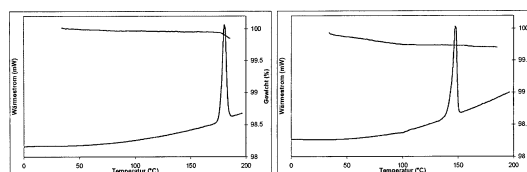
(72) Erfinder:

**Grunenberg, Alfons, Dr., 41539 Dormagen, DE;
 Mais, Franz-Josef, Dr., 40591 Düsseldorf, DE;
 Tenbrieg, Katharina, Dr., 44269 Dortmund, DE; Keil,
 Birgit, 40231 Düsseldorf, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

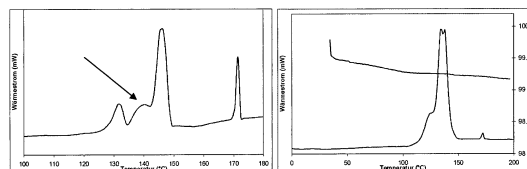
(54) Bezeichnung: **Modifikation I der 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy)phenyl)ethyl]-amino)methyl)benzoesäure**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Formen der 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy)phenyl)ethyl]-amino)methyl)benzoesäure, insbesondere die Modifikation I, Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.



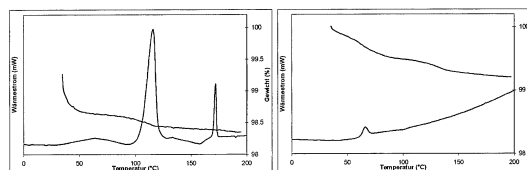
a) Modifikation I

b) Modifikation II



c) Modifikation III (DSC Heizrate 2 Kmin⁻¹)

d) Modifikation IV



e) Modifikation V

f) amorphe Form

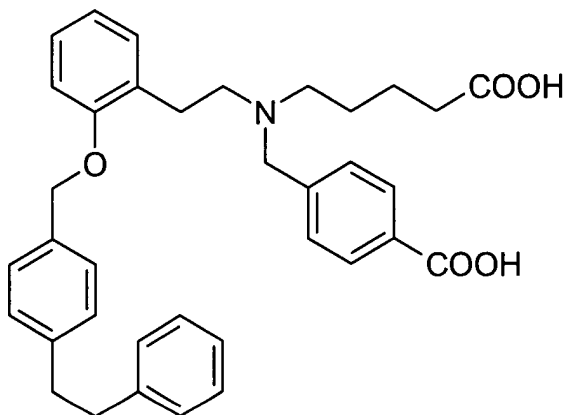
DSC Heizrate = 20 Kmin⁻¹ (falls nicht anders vermerkt)

TGA Heizrate = 10 Kmin⁻¹

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft neue Formen der 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure, insbesondere die Modifikation I, Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

[0002] 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure wird in WO 01/019780 beschrieben und entspricht der Verbindung der Formel (I):



(I)

[0003] Die Herstellung und Verwendung der Verbindung der Formel (I) zur Behandlung von beispielsweise Herz-Kreislaufkrankungen ist bereits aus der WO 01/019780 bekannt. Auf die dort beschriebene Weise wird die Verbindung der Formel (I) in Form einer Kristallmodifikation erhalten, die im Folgenden als Modifikation IV bezeichnet wird. Modifikation IV hat einen Schmelzpunkt von 129°C und ein charakteristisches Röntgendiffraktogramm, IR-Spektrum, Raman-Spektrum, FIR-Spektrum, NIR-Spektrum und ¹³C-Festkörper-NMR-Spektrum (Tab. 1–7, [Abb. 1–Abb. 7](#)).

[0004] Es wurde mm gefunden, dass Modifikation IV metastabil und deshalb nicht für die Verwendung in pharmazeutischen Formulierungen, wie beispielsweise festen und halbfesten Zubereitungen, geeignet ist.

[0005] Überraschenderweise wurden vier weitere polymorphe Formen und die amorphe Form gefunden. Die polymorphen Formen haben im Vergleich zur aus WO 01/019780 bekannten Modifikation IV deutlich unterschiedliche Schmelzpunkte von 170°C (Modifikation I), 142°C (Modifikation II), 135°C (Modifikation III) und 99°C (Modifikation V) und besitzen jeweils ein charakteristisches Röntgendiffraktogramm, IR-Spektrum, Raman-Spektrum, FIR-Spektrum, NIR-Spektrum und ¹³C Festkörper-NMR-Spektrum (Tab. 1–7, [Abb. 1–Abb. 7](#)). [Abb. 8](#) zeigt zusätzlich die Kristallstruktur der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I.

[0006] Des weiteren wurden überraschenderweise zwei polymorphe Monohydrate A und B, ein Semihydrat, ein Methanol-Solvat und ein Methanol-Wasser-Solvat der Verbindung der Formel (I) gefunden. Die Monohydrate enthalten jeweils ein Molekül Wasser, das Semihydrat enthält ½ Molekül Wasser und das Methanol-Solvat enthält 1 Molekül Methanol pro Verbindung der Formel (I). Das Methanol-Wasser-Solvat ist eine Mischform des isomorphen Semi-Hydrats und des Methanol-Solvats. Die zwei polymorphen Monohydrate A und B, das Semihydrat, das Methanol-Solvat und das Methanol-Wasser-Solvat der Verbindung der Formel (I) besitzen jeweils ein charakteristisches Röntgendiffraktogramm, IR-Spektrum, Raman-Spektrum, FIR-Spektrum, NIR-Spektrum und ¹³C Festkörper-NMR-Spektrum (Tab. 1–7). Vom Semi-Hydrat und dem Methanol-Solvat wurde eine Kristallstrukturaufklärung durchgeführt (Tab. 8).

[0007] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I.

[0008] Überraschenderweise ist die Modifikation I der Verbindung der Formel (I) thermodynamisch stabil und auch nach Verarbeitung über Suspensionen lagerstabil. Durch den erfindungsgemäßen Einsatz der Verbindung der Formel (I) in der stabilen Modifikation I wird sichergestellt, dass eine unerwünschte Umwandlung in eine andere Modifikation und eine damit einhergehende Veränderung der Eigenschaften der Verbindung der Formel (I) wie beispielsweise Löslichkeit oder Bioverfügbarkeit vermieden werden. Dies erhöht die Sicherheit und Qualität von Zubereitungen enthaltend die Verbindung der Formel (I) und das Risiko für den Patienten wird verringert.

[0009] Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I wird in pharmazeutischen Formulierungen in hoher Reinheit eingesetzt. Aus Stabilitätsgründen enthält eine pharmazeutische Formulierung hauptsächlich die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I und keine größeren Anteile einer anderen Form der Verbindung der Formel (I). Bevorzugt enthält das Arzneimittel mehr als 90 Gewichtsprozent, besonders bevorzugt mehr als 95 Gewichtsprozent der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I bezogen auf die Gesamtmenge der enthaltenen Verbindung der Formel (I).

[0010] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankheiten.

[0011] Die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I führt zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt.

[0012] Sie kann daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, fibrotischen Erkrankungen wie Leberfibrose oder Lungenfibrose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz sowie zur Behandlung von Glaucoma eingesetzt werden.

[0013] Sie kann auch zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem eingesetzt werden, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere ist sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignet sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

[0014] Weiterhin eignet sie sich auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellt somit ein wirkungsvolles Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

[0015] Auch eignet sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso kann sie zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

[0016] Zudem besitzt sie antiinflammatorische Wirkung und kann daher als entzündungshemmendes Mittel eingesetzt werden.

[0017] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I.

[0018] Die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I kann auf geeignete Weise appliziert werden, wie z. B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch, vaginal oder als Implantat bzw. Stent.

[0019] Für diese Applikationswege kann die erfindungsgemäße Verbindung in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

[0020] Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I abgebende Applikationsformen, wie z. B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (bei-

spielsweise Hart- oder Weichgelatine kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Suspensionen oder Aerosole.

[0021] Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z. B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z. B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u. a. Injektion- und Infusionszubereitungen in Form von Suspensionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulver.

[0022] Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z. B. Inhalationsarzneiformen (u. a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Pasten, Streupuder, Implantate oder Stents.

[0023] Die erfindungsgemäße Verbindung können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u. a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z. B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z. B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z. B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

[0024] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen wie beispielsweise Binder, Füllstoffe, etc. enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

[0025] Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die erfindungsgemäße Verbindung in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erreichung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den Wirkstoff in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, vorzugsweise 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

[0026] Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I, indem man die Verbindung der Formel (I) beispielsweise in der Modifikation IV in einem inerten Lösungsmittel suspendiert und bis zum Erreichen des gewünschten Umwandlungsgrads, besonders bevorzugt bis zur quantitativen Umwandlung in die Modifikation I bei einer Temperatur von 10°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, bevorzugt bei 15°C bis 35°C, besonders bevorzugt bei 20 bis 30°C rührt oder schüttelt. Die erhaltenen Kristalle der Modifikation I werden abgetrennt und zur Entfernung des vorhandenen Lösungsmittels bei Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

[0027] Ebenfalls kann die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I hergestellt werden, indem beispielsweise die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation IV in einem inerten Lösungsmittel löst und bei Raumtemperatur stehen lässt, bis das Lösungsmittel abgedampft ist.

[0028] Bevorzugt erfolgt die Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I, indem man die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation IV in Ethanol löst und die Lösung bei Raumtemperatur stehen lässt, bis die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I auskristallisiert ist.

[0029] Als inerte Lösungsmittel eignen sich niedere Alkohole, wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, sec-Butanol, iso-Butanol, 1-Pentanol oder Ketone wie Aceton, oder Alkane wie n-Pentan, Cyclopentan, n-Hexan, Cyclohexan, oder Tetrahydrofuran, Acetonitril, Toluol, Ethylacetat, 1,4-Dioxan oder Gemische der genannten Lösungsmittel. Bevorzugt sind Acetonitril, Isopropanol, Ethanol oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

[0030] Generell werden die Herstellungsprozesse unter Atmosphärendruck ausgeführt. Jedoch ist es auch möglich bei einem erhöhtem oder erniedrigtem Druck, beispielsweise von 0.5 bis 5 bar, zu arbeiten.

[0031] Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

Ausführungsbeispiele:

[0032] Die DSC- und TGA-Thermogramme wurden unter Verwendung eines Differential Scanning Calorimeters DSC 7 bzw. Pyris-1 und eines Thermogravimetric Analyser TGA 7 der Fa. Perkin-Elmer erhalten. Die Röntgendiffraktogramme wurden in einem Stoe-Transmissionsdiffraktometer registriert. Die IR-, FIR-, NIR- und Raman-Spektren wurden mit Fourier-IR-Spektrometern IFS 66v (IR, FIR), IFS 28/N (NIR) und RFS 100 (Raman) der Fa. Broker aufgenommen. Die ¹³C-Festkörper-NMR-Spektren wurden mit einem Broker DRX 400 registriert.

Beispiel 1

Herstellung von 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation I

Beispiel 1.1

[0033] Ca. 100 mg 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation IV werden in 1 ml Ethylacetat suspendiert und bei 25°C geschüttelt. Nach einer Woche wird die Suspension filtriert und der Rückstand bei Raumtemperatur bei Umgebungsfeuchte getrocknet. Er wird thermoanalytisch untersucht und entspricht der Titelverbindung in der Modifikation I.

Beispiel 1.2

[0034] Ca. 0,4 g 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation IV werden in 5 ml Acetonitril suspendiert und bei 50°C am Rückfluss gerührt. Nach einer Woche wird die Suspension filtriert und der Rückstand bei Raumtemperatur bei Umgebungsfeuchte getrocknet. Er wird röntgendiffraktometrisch untersucht und entspricht der Titelverbindung in der Modifikation I.

Beispiel 1.3

[0035] Ca. 400 mg 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation IV werden in ca. 200 ml Ethanol heiß gelöst und filtriert.

[0036] Ein Viertel der Lösung wird bei Raumtemperatur stengelassen, bis das Lösungsmittel verdunstet ist. Der Rückstand wird röntgendiffraktometrisch untersucht und entspricht der Titelverbindung in der Modifikation I.

Beispiel 1.4

[0037] Ca. 0,3 g 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation IV werden in 5 ml Isopropanol suspendiert und bei 80°C am Rückfluss gerührt. Nach 4 Tagen wird die Suspension filtriert und der Rückstand bei Raumtemperatur bei Umgebungsfeuchte getrocknet. Er wird röntgendiffraktometrisch untersucht und entspricht der Titelverbindung als Modifikation I.

Beispiel 2

Herstellung des Monohydrats A der 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure

Beispiel 2.1

[0038] Ca. 1 g 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation IV werden in 40 ml Ethanol:Wasser (1:1) suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer Woche wird die Suspension filtriert und der Rückstand bei Raumtemperatur bei Umgebungsfeuchte getrocknet. Er wird röntgendiffraktometrisch untersucht und entspricht der Titelverbindung als Monohydrat A.

Beispiel 2.2

[0039] Ca. 80 mg 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy)phenyl]ethyl)amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation IV werden in 1 ml Tetrahydrofuran:Wasser (1:3) suspendiert und bei 25°C geschüttelt. Nach einer Woche wird die Suspension filtriert und der Rückstand bei Raumtemperatur bei Umgebungsfeuchte getrocknet. Er wird thermoanalytisch untersucht und entspricht der Titelverbindung als Monohydrat A.

Beispiel 2.3

[0040] Ca. 0,4 g 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy)phenyl]ethyl)amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation IV werden in 5 ml Ethanol:Wasser (1:1) suspendiert und bei 50°C am Rückfluss gerührt. Nach einer Woche wird die Suspension filtriert und der Rückstand bei Raumtemperatur bei Umgebungsfeuchte getrocknet. Er wird röntgendiffraktometrisch untersucht und entspricht der Titelverbindung als Monohydrat A.

Beispiel 2.4

[0041] Ca. 80 mg 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy)phenyl]ethyl)amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation IV werden in 1,5 ml Isopropanol:Wasser (2:1) suspendiert und bei 25°C geschüttelt. Nach einer Woche wird die Suspension filtriert und der Rückstand bei Raumtemperatur bei Umgebungsfeuchte getrocknet. Er wird thermoanalytisch untersucht und entspricht der Titelverbindung als Monohydrat A.

Beispiel 2.5

[0042] Ca. 0,3 g 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy)phenyl]ethyl)amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation IV werden in 5 ml Ethanol:Wasser (1:1) suspendiert und bei 80°C am Rückfluss gerührt. Nach 4 Tagen wird die Suspension filtriert und der Rückstand bei Raumtemperatur bei Umgebungsfeuchte getrocknet. Er wird röntgendiffraktometrisch untersucht und entspricht der Titelverbindung als Monohydrat A.

Beispiel 3

Herstellung des Monohydrats B der 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy)phenyl]ethyl)amino)methyl)benzoesäure

Beispiel 3.1

[0043] Ca. 0,4 g 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy)phenyl]ethyl)amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation IV werden in ca. 200 ml Aceton heiß gelöst und filtriert. Ein Viertel der Lösung wird bei Raumtemperatur stehengelassen, bis das Lösungsmittel verdunstet ist. Der Rückstand wird röntgendiffraktometrisch untersucht und entspricht der Titelverbindung als Monohydrat B.

Beispiel 3.2

[0044] Ca. 0,4 g 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy)phenyl]ethyl)amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation IV werden in ca. 200 ml Isopropanol heiß gelöst und filtriert. Ein Viertel der Lösung wird mit Wasser versetzt, bis der Wirkstoff ausfällt. Der gefällte Wirkstoff wird isoliert und bei Raumtemperatur bei Umgebungsfeuchte getrocknet. Er wird thermoanalytisch untersucht und entspricht der Titelverbindung als Monohydrat B.

Beispiel 3.3

[0045] Ca. 0,4 g 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy)phenyl]ethyl)amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation IV werden in ca. 200 ml Aceton heiß gelöst und filtriert. Ein Viertel der Lösung wird bei 5 bis 8°C stehengelassen, bis das Lösungsmittel verdunstet ist. Der Rückstand wird thermoanalytisch untersucht und entspricht der Titelverbindung als Monohydrat B.

Beispiel 3.4

[0046] Ca. 0,4 g 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy)phenyl]ethyl)amino)methyl)benzoesäure

säure in der Modifikation IV werden in ca. 200 ml Acetonitril heiß gelöst und filtriert. Ein Viertel der Lösung wird mit Wasser versetzt, bis der Wirkstoff ausfällt. Der gefällte Wirkstoff wird isoliert und bei Raumtemperatur bei Umgebungsfeuchte getrocknet. Er wird röntgendiffraktometrisch untersucht und entspricht der Titelverbindung als Monohydrat B.

Beispiel 4

Herstellung von 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation II

Beispiel 4.1

[0047] Ca. 100 mg Monohydrat A der 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]-amino)methyl)benzoesäure werden 10 min bei 70°C im Trockenschrank getempert. Der Wirkstoff wird röntgendiffraktometrisch untersucht und entspricht der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 4.2

[0048] Ca. 100 mg Monohydrat A der 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]-amino)methyl)benzoesäure werden 5 min bei 100°C im Trockenschrank getempert. Der Wirkstoff wird thermoanalytisch untersucht und entspricht der Titelverbindung in der Modifikation 11.

Beispiel 4.3

[0049] Ca. 100 mg Monohydrat A der 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure werden 2 Tage über Phosphorpentoxid bei Raumtemperatur gelagert. Der Wirkstoff wird thermoanalytisch untersucht und entspricht der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 5

Herstellung des Semihydrats der 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure

Beispiel 5.1

[0050] Ca. 0,4 g 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation II werden in ca. 200 ml Methanol heiß gelöst und filtriert. Ein Viertel der Lösung wird bei ca. -20°C stengelassen, bis das Lösungsmittel verdunstet ist. Vom Rückstand wird eine Kristallstrukturaufklärung durchgeführt. Er entspricht der Titelverbindung als Semihydrat.

Beispiel 6

Herstellung des Methanol-Solvats der 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure

Beispiel 6.1

[0051] 4 g 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation IV werden in 1,5 l Methanol heiß gelöst und filtriert. Die Lösungen werden gefüpfelt, bei Raumtemperatur stengelassen, bis das Lösungsmittel verdunstet ist und zu einer Probe vereinigt. Vom Rückstand wird eine Kristallstrukturaufklärung durchgeführt. Er entspricht der Titelverbindung als Methanol-Solvat.

Beispiel 7

Herstellung des Methanol-Wasser-Solvats der 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure

Beispiel 7.1

[0052] Ca. 0,6 g 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation IV werden in ca. 500 ml Methanol heiß gelöst und filtriert. Die Lösung wird bei Raumtemperatur stehengelassen, bis das Lösungsmittel verdunstet ist. Der Rückstand wird röntgendiffraktometrisch untersucht und entspricht der Titelverbindung als Methanol-Wasser-Solvat.

Beispiel 8

Herstellung von 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation III

Beispiel 8.1

[0053] 2–3 mg 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation IV werden im DSC-Kalorimeter aufgeheizt. Aus der Schmelze der Modifikation IV kristallisiert beim weiteren Aufheizen die Modifikation III.

Beispiel 9

Herstellung von 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation V

Beispiel 9.1

[0054] Ca. 100 mg des Methanol-Wasser-Solvats der 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure werden 3 h bei 70°C im Trockenschrank getempert. Der Wirkstoff wird thermoanalytisch untersucht und entspricht der Titelverbindung in der Modifikation V.

Beispiel 9.2

[0055] Ca. 70 mg des Methanol-Wasser-Solvats der 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure werden 2 Tage über Phosphorpentoxid bei Raumtemperatur gelagert. Der Wirkstoff wird röntgendiffraktometrisch untersucht und entspricht der Titelverbindung in der Modifikation V.

Beispiel 10

Herstellung der amorphen Form von 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure

Beispiel 10.1

[0056] Ca. 80 mg 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation IV werden auf der Kofler-Heizbank durchgeschmolzen und schnell auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Wirkstoff wird röntgendiffraktometrisch untersucht und entspricht der Titelverbindung in amorpher Form.

Beispiel 10.2

[0057] Ca. 100 mg 4-((4-Carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy]phenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure in der Modifikation IV werden 10 min bei 180°C im Trockenschrank durchgeschmolzen und schnell auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Wirkstoff wird röntgendiffraktometrisch untersucht und entspricht der Titelverbindung in amorpher Form.

Tab. 1: Differential Scanning Calorimetry und Thermogravimetrie

| | Schmelzpunkt [°C] | Masseverlust [Gewichts-%] |
|------------------------|------------------------|--|
| Modifikation I | 170 | ≤ 0,2 |
| Modifikation II | 142 | ≤ 0,3 |
| Modifikation III | 135 | - |
| Modifikation IV | 129 | ≤ 1 |
| Modifikation V | 99 | ≤ 2 |
| Amorphe Form | 51–61 (Glasumwandlung) | ≤ 1 |
| Monohydrat A | - | 3,1 |
| Monohydrat B | - | 3,1 |
| Methanol-Wasser Solvat | - | 1,6–5,4 abhängig von der Zusammensetzung |

Tab. 2: Röntgendiffraktometrie

| Modifikation I | Modifikation II | Modifikation IV | Modifikation V | Monohydrat A | Monohydrat B | Methanol-Wasser Solvat |
|----------------|-----------------|-----------------|----------------|--------------|--------------|------------------------|
| 4,9 | 4,8 | 4,8 | 7,3 | 5,1 | 5,0 | 6,7 |
| 9,6 | 10,0 | 5,0 | 9,4 | 9,1 | 9,5 | 7,2 |
| 10,2 | 11,9 | 9,1 | 11,9 | 10,1 | 10,7 | 9,3 |
| 10,5 | 14,4 | 10,7 | 13,1 | 11,0 | 15,2 | 12,1 |
| 11,4 | 17,6 | 11,5 | 13,6 | 12,8 | 16,2 | 12,9 |
| 12,1 | 18,3 | 14,4 | 14,7 | 13,2 | 17,6 | 13,4 |
| 12,7 | 19,3 | 16,1 | 16,5 | 14,5 | 17,8 | 16,2 |
| 14,7 | 21,8 | 17,6 | 16,8 | 15,4 | 19,8 | 16,5 |
| 15,3 | 22,9 | 18,3 | 17,8 | 16,0 | 20,4 | 17,5 |
| 15,4 | 23,4 | 19,2 | 19,3 | 16,7 | 21,7 | 17,8 |
| 15,8 | 24,2 | 19,7 | 20,2 | 17,6 | | 19,1 |
| 16,2 | 25,7 | 20,4 | 20,5 | 18,4 | | 20,5 |
| 16,6 | 28,1 | 21,7 | 20,9 | 18,8 | | 20,8 |
| 17,5 | | 23,3 | 21,2 | 19,3 | | 21,2 |
| 18,8 | | 24,0 | 22,4 | 19,9 | | 22,0 |
| 19,1 | | | 23,1 | 20,6 | | 22,8 |
| 19,3 | | | 24,3 | 21,8 | | 23,4 |
| 19,6 | | | 24,9 | 22,4 | | 24,0 |
| 20,2 | | | 25,9 | 23,1 | | 24,4 |
| 20,4 | | | 28,3 | 24,0 | | 25,6 |
| 21,1 | | | 29,1 | 25,9 | | 27,8 |
| 21,5 | | | 30,1 | 27,3 | | 29,5 |
| 22,2 | | | 30,9 | 29,7 | | 30,3 |
| 22,3 | | | 34,8 | | | |
| 22,7 | | | | | | |
| 22,9 | | | | | | |

| | | | | | | |
|------|--|--|--|--|--|--|
| 23,6 | | | | | | |
| 24,3 | | | | | | |
| 24,7 | | | | | | |
| 25,6 | | | | | | |
| 25,9 | | | | | | |
| 26,5 | | | | | | |
| 27,5 | | | | | | |
| 28,1 | | | | | | |
| 28,8 | | | | | | |
| 29,4 | | | | | | |
| 30,5 | | | | | | |
| 31,1 | | | | | | |
| 31,8 | | | | | | |
| 32,4 | | | | | | |
| 32,8 | | | | | | |
| 34,2 | | | | | | |
| 34,8 | | | | | | |
| 36,8 | | | | | | |

Tab. 3: IR-Spektroskopie

| Modifikation I | Modifikation II | Modifikation IV | Modifikation V | amorphe Form | Monohydrat A | Monohydrat B | Methanol-Wasser Solvat |
|----------------|-----------------|-----------------|----------------|--------------|--------------|--------------|------------------------|
| 3437 | 3431 | 3424 | 3421 | 3408 | 3396 | 3397 | 3420 |
| 3061 | 3058 | 3059 | 3060 | 3058 | 3058 | 3059 | 3060 |
| 3028 | 3026 | 3026 | 3027 | 3025 | 3026 | 3027 | 3028 |
| 3004 | 3000 | 3003 | 2941 | 2928 | 2941 | 2940 | 2941 |
| 2961 | 2983 | 2961 | 2928 | 2859 | 2863 | 2861 | 2926 |
| 2929 | 2962 | 2940 | 2875 | 1710 | 2663 | 2660 | 2872 |
| 2908 | 2940 | 2860 | 2727 | 1601 | 2606 | 2604 | 1714 |
| 2857 | 2860 | 2719 | 1711 | 1590 | 1704 | 2529 | 1611 |
| 2451 | 2719 | 2686 | 1600 | 1554 | 1602 | 1706 | 1601 |
| 1699 | 2684 | 2639 | 1565 | 1516 | 1589 | 1602 | 1565 |
| 1614 | 2638 | 2608 | 1517 | 1494 | 1561 | 1590 | 1517 |
| 1601 | 2607 | 1703 | 1490 | 1454 | 1518 | 1558 | 1491 |
| 1588 | 1700 | 1602 | 1466 | 1417 | 1495 | 1517 | 1466 |
| 1542 | 1602 | 1589 | 1454 | 1380 | 1478 | 1495 | 1455 |
| 1516 | 1590 | 1572 | 1383 | 1314 | 1467 | 1478 | 1417 |
| 1492 | 1572 | 1518 | 1339 | 1241 | 1454 | 1467 | 1372 |
| 1467 | 1518 | 1495 | 1302 | 1180 | 1419 | 1454 | 1335 |
| 1453 | 1495 | 1474 | 1289 | 1122 | 1380 | 1419 | 1314 |
| 1432 | 1474 | 1454 | 1239 | 1074 | 1339 | 1378 | 1303 |
| 1418 | 1455 | 1419 | 1182 | 1050 | 1323 | 1339 | 1289 |

| | | | | | | | |
|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1381 | 1419 | 1379 | 1163 | 1030 | 1297 | 1319 | 1283 |
| 1330 | 1380 | 1324 | 1124 | 1017 | 1284 | 1297 | 1239 |
| 1241 | 1359 | 1286 | 1105 | 947 | 1240 | 1284 | 1199 |
| 1217 | 1325 | 1242 | 1081 | 872 | 1217 | 1242 | 1183 |
| 1188 | 1300 | 1182 | 1046 | 848 | 1191 | 1218 | 1124 |
| 1174 | 1286 | 1123 | 1032 | 809 | 1182 | 1191 | 1106 |
| 1155 | 1243 | 1103 | 1007 | 752 | 1122 | 1181 | 1079 |
| 1135 | 1216 | 1091 | 950 | 699 | 1104 | 1122 | 1047 |
| 1120 | 1195 | 1062 | 872 | 652 | 1066 | 1104 | 1030 |
| 1109 | 1183 | 1046 | 855 | 637 | 1047 | 1066 | 1021 |
| 1098 | 1161 | 1018 | 848 | 613 | 1032 | 1047 | 1007 |
| 1051 | 1124 | 975 | 827 | 574 | 1013 | 1032 | 948 |
| 1012 | 1102 | 949 | 817 | 516 | 976 | 1017 | 873 |
| 976 | 1091 | 920 | 793 | | 949 | 976 | 849 |
| 948 | 1061 | 882 | 768 | | 940 | 930 | 827 |
| 915 | 1045 | 873 | 759 | | 931 | 875 | 811 |
| 896 | 1029 | 860 | 737 | | 883 | 861 | 795 |
| 885 | 1019 | 839 | 726 | | 876 | 845 | 781 |
| 872 | 974 | 802 | 703 | | 861 | 802 | 760 |
| 842 | 946 | 770 | 660 | | 846 | 777 | 703 |
| 809 | 919 | 752 | 636 | | 803 | 771 | 659 |
| 789 | 883 | 724 | 630 | | 778 | 751 | 637 |
| 767 | 872 | 698 | 608 | | 771 | 700 | 609 |
| 755 | 861 | 650 | 577 | | 751 | 650 | 578 |
| 745 | 839 | 634 | 554 | | 730 | 615 | 553 |
| 716 | 799 | 585 | 536 | | 708 | 585 | 527 |
| 702 | 771 | 552 | 516 | | 701 | 541 | |
| 651 | 754 | 515 | | | 651 | 518 | |
| 636 | 723 | | | | 615 | | |
| 615 | 697 | | | | 585 | | |
| 584 | 649 | | | | 543 | | |
| 527 | 635 | | | | 514 | | |
| | 618 | | | | | | |
| | 586 | | | | | | |
| | 553 | | | | | | |
| | 515 | | | | | | |

Tab. 4: Raman-Spektroskopie

| Modifikation I | Modifikation II | Modifikation IV | Modifikation V | amorphe Form | Monohydrat A | Monohydrat B | Methanol-Wasser Solvat |
|----------------|-----------------|-----------------|----------------|--------------|--------------|--------------|------------------------|
| 3074 | 3062 | 3064 | 3061 | 3062 | 3061 | 3062 | 3060 |
| 3053 | 3052 | 3003 | 3015 | 3013 | 3008 | 3007 | 3015 |

| | | | | | | | |
|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 3037 | 3000 | 2981 | 2974 | 2925 | 2978 | 2978 | 2938 |
| 3010 | 2981 | 2913 | 2942 | 1708 | 2924 | 2926 | 2875 |
| 2977 | 2942 | 2884 | 2916 | 1614 | 2879 | 2879 | 2834 |
| 2961 | 2915 | 2861 | 2876 | 1584 | 1611 | 1612 | 2725 |
| 2946 | 2886 | 1612 | 1713 | 1443 | 1588 | 1583 | 1713 |
| 2930 | 2861 | 1584 | 1612 | 1382 | 1582 | 1467 | 1613 |
| 2904 | 1611 | 1508 | 1584 | 1345 | 1510 | 1450 | 1602 |
| 2880 | 1584 | 1465 | 1509 | 1241 | 1474 | 1439 | 1583 |
| 2858 | 1497 | 1446 | 1490 | 1205 | 1449 | 1387 | 1467 |
| 1616 | 1466 | 1422 | 1467 | 1183 | 1439 | 1355 | 1445 |
| 1602 | 1454 | 1379 | 1447 | 1162 | 1388 | 1316 | 1373 |
| 1506 | 1444 | 1316 | 1430 | 1139 | 1356 | 1242 | 1334 |
| 1467 | 1421 | 1286 | 1419 | 1052 | 1336 | 1216 | 1285 |
| 1446 | 1382 | 1243 | 1383 | 1032 | 1316 | 1205 | 1240 |
| 1435 | 1359 | 1216 | 1318 | 1003 | 1287 | 1184 | 1211 |
| 1373 | 1316 | 1205 | 1239 | 862 | 1237 | 1161 | 1183 |
| 1355 | 1288 | 1182 | 1216 | 851 | 1216 | 1135 | 1161 |
| 1240 | 1239 | 1160 | 1183 | 765 | 1207 | 1093 | 1132 |
| 1213 | 1205 | 1131 | 1164 | 730 | 1184 | 1051 | 1082 |
| 1205 | 1184 | 1093 | 1137 | 642 | 1161 | 1033 | 1048 |
| 1182 | 1163 | 1062 | 1108 | 622 | 1135 | 1002 | 1031 |
| 1165 | 1131 | 1047 | 1084 | 108 | 1094 | 916 | 1003 |
| 1135 | 1112 | 1032 | 1062 | | 1050 | 861 | 946 |
| 1119 | 1094 | 1002 | 1048 | | 1033 | 849 | 873 |
| 1085 | 1074 | 952 | 1031 | | 1015 | 819 | 850 |
| 1053 | 1062 | 910 | 1003 | | 1002 | 800 | 795 |
| 1034 | 1046 | 862 | 951 | | 933 | 771 | 752 |
| 1014 | 1031 | 846 | 936 | | 912 | 727 | 736 |
| 1003 | 1002 | 804 | 876 | | 877 | 642 | 641 |
| 979 | 990 | 771 | 849 | | 862 | 636 | 621 |
| 950 | 954 | 727 | 828 | | 849 | 621 | 512 |
| 914 | 913 | 643 | 812 | | 818 | 515 | 468 |
| 871 | 863 | 637 | 792 | | 800 | 463 | 293 |
| 858 | 847 | 622 | 754 | | 771 | 396 | 251 |
| 844 | 803 | 615 | 737 | | 760 | 350 | 216 |
| 829 | 773 | 515 | 706 | | 726 | 310 | 98 |
| 796 | 759 | 465 | 642 | | 643 | 228 | 30 |
| 768 | 727 | 342 | 638 | | 636 | 108 | |
| 752 | 644 | 296 | 621 | | 619 | 85 | |
| 723 | 638 | 217 | 578 | | 516 | 29 | |
| 641 | 621 | 109 | 512 | | 458 | 21 | |
| 621 | 615 | 86 | 473 | | 388 | | |
| 601 | 515 | 29 | 407 | | 337 | | |
| 551 | 465 | | 369 | | 309 | | |
| 512 | 409 | | 342 | | 227 | | |

| | | | | | | | |
|-----|-----|--|-----|--|-----|--|--|
| 489 | 344 | | 301 | | 201 | | |
| 459 | 317 | | 251 | | 101 | | |
| 406 | 295 | | 219 | | 29 | | |
| 340 | 219 | | 103 | | | | |
| 286 | 111 | | 86 | | | | |
| 252 | 29 | | 29 | | | | |
| 197 | | | | | | | |
| 121 | | | | | | | |
| 92 | | | | | | | |
| 29 | | | | | | | |
| 23 | | | | | | | |

Tab. 5: FIR-Spektroskopie

| Modifikation I | Modifikation II | Modifikation IV | Modifikation V | Monohydrat A | Monohydrat B | Methanol-Wasser Solvat |
|----------------|-----------------|-----------------|----------------|--------------|--------------|------------------------|
| 485 | 492 | 495 | 466 | 497 | 464 | 482 |
| 458 | 473 | 486 | 457 | 491 | 446 | 465 |
| 405 | 467 | 475 | 435 | 484 | 321 | 431 |
| 324 | 457 | 466 | 409 | 464 | 277 | 409 |
| 289 | 413 | 450 | 371 | 446 | | 370 |
| 260 | 364 | 414 | 364 | 370 | | 351 |
| 236 | 317 | 363 | 321 | 320 | | 320 |
| 201 | 285 | 320 | 300 | 277 | | 297 |
| 161 | 217 | 278 | 250 | | | 248 |
| 120 | 179 | 218 | 233 | | | 229 |
| 96 | 160 | 199 | 220 | | | |
| | | 179 | 167 | | | |
| | | 118 | 128 | | | |
| | | | 110 | | | |
| | | | 102 | | | |
| | | | 98 | | | |

Tab. 6: NIR-Spektroskopie

| Modifikation I | Modifikation II | Modifikation IV | Modifikation V | amorphe Form | Monohydrat A | Monohydrat B | Methanol-Wasser Solvat |
|----------------|-----------------|-----------------|----------------|--------------|--------------|--------------|------------------------|
| 8767 | 8753 | 8759 | 8748 | 8750 | 8763 | 8756 | 8757 |
| 8371 | 8382 | 8391 | 8347 | 8358 | 8345 | 8347 | 8338 |
| 7101 | 7137 | 7133 | 7124 | 7091 | 7243 | 5974 | 7141 |
| 5974 | 5954 | 5957 | 5936 | 5956 | 6444 | 5710 | 5943 |
| 5724 | 5727 | 5740 | 5824 | 5697 | 5974 | 5031 | 5824 |
| 5669 | 5684 | 4665 | 5740 | 5243 | 5678 | 4666 | 5677 |
| 4669 | 4662 | 4616 | 5678 | 4668 | 5032 | 4614 | 5266 |
| 4613 | 4618 | 4572 | 5255 | 4613 | 4664 | 4571 | 4669 |
| 4576 | 4569 | 4442 | 4668 | 4570 | 4615 | 4377 | 4614 |
| 4439 | 4442 | 4350 | 4613 | 4363 | 4568 | 4351 | 4559 |
| 4343 | 4354 | 4288 | 4560 | 4259 | 4439 | 4311 | 4379 |
| 4279 | 4320 | 4064 | 4378 | 4197 | 4378 | 4255 | 4301 |
| 4197 | 4286 | | 4299 | 4057 | 4354 | 4193 | 4248 |
| 4053 | 4200 | | 4249 | | 4311 | 4150 | 4197 |
| | 4066 | | 4129 | | 4252 | 4062 | 4054 |
| | | | 4072 | | 4193 | | |
| | | | 4054 | | 4064 | | |

Tab. 7: ^{13}C -Festkörper-NMR-Spektroskopie

| Modifikation I | Modifikation II | Modifikation IV | Modifikation V | amorphe Form | Monohydrat A | Monohydrat B | Methanol-Wasser Solvat |
|----------------|-----------------|-----------------|----------------|--------------|--------------|--------------|------------------------|
| 176 | 179 | 172 | 167 | 157 | 172 | 172 | 188 |
| 174 | 171 | 165 | 150 | 142 | 167 | 166 | 169 |
| 158 | 158 | 151 | 139 | 129 | 151 | 150 | 165 |
| 142 | 143 | 136 | 133 | 121 | 138 | 136 | 150 |
| 140 | 137 | 129 | 124 | 111 | 136 | 133 | 136 |
| 138 | 135 | 125 | 119 | 70 | 133 | 130 | 133 |
| 132 | 134 | 121 | 117 | 53 | 130 | 126 | 127 |
| 131 | 132 | 114 | 105 | 36 | 126 | 122 | 126 |
| 130 | 129 | 103 | 65 | 23 | 125 | 120 | 124 |
| 129 | 128 | 62 | 51 | | 123 | 118 | 120 |
| 127 | 127 | 49 | 46 | | 119 | 114 | 117 |
| 121 | 125 | 44 | 40 | | 115 | 104 | 115 |
| 110 | 123 | 36 | 29 | | 105 | 64 | 103 |
| 71 | 110 | 28 | 17 | | 64 | 50 | 64 |
| 57 | 69 | 15 | | | 50 | 47 | 49 |
| 51 | 56 | | | | 47 | 36 | 46 |
| 36 | 54 | | | | 36 | 29 | 41 |
| 27 | 43 | | | | 31 | 16 | 39 |
| 26 | 36 | | | | 29 | | 28 |
| 22 | 33 | | | | 16 | | 16 |
| | 22 | | | | | | |

Tab. 8: Kristallstrukturdaten

| | Modifikation I | Semihydrat | Monomethanol Solvat |
|---|----------------|---|---|
| Temperatur [K] | 100 | 100 | 90 |
| Kristallsystem | triklin | orthorhombisch | orthorhombisch |
| Raumgruppe | P1 | P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ | P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ |
| Moleküle pro Elementarzelle | 2 | 4 | 4 |
| Länge der Achse a [Å] | 8,9765(4) | 8,89810(10) | 9,1457(9) |
| Länge der Achse b [Å] | 9,5982(10) | 13,2961(2) | 13,4840(13) |
| Länge der Achse c [Å] | 18,318(2) | 26,0435(5) | 25,655(2) |
| α [°] | 95,636(9) | 90 | 90 |
| β [°] | 99,451(10) | 90 | 90 |
| γ [°] | 103,645(10) | 90 | 90 |
| Berechnete Dichte [g cm ⁻³] | 1,255 | 1,237 | 1,255 |

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

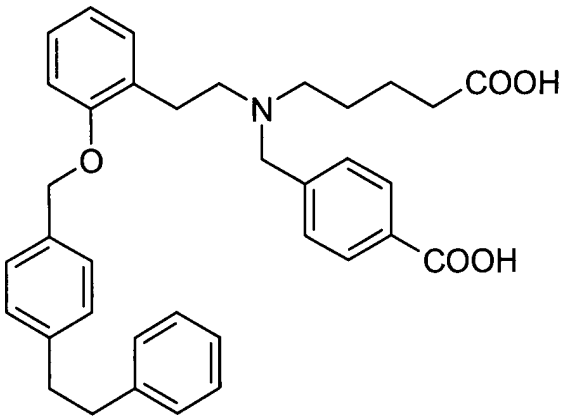
Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- WO 01/019780 [[0002](#), [0003](#), [0005](#)]

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



(I)

in der Modifikation I.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Röntgendiffraktogramm der Verbindung ein Peakmaximum des 2 Theta Winkels bei 9,6 zeigt.

3. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Raman-Spektrum der Verbindung ein Peakmaximum bei 2930 cm⁻¹ zeigt.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung von Krankheiten.

5. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 und keine größeren Anteile einer anderen Form der Verbindung der Formel (I).

6. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 in mehr als 90 Gewichtsprozent bezogen auf die Gesamtmenge der enthaltenen Verbindung der Formel (I).

7. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, indem die Verbindung der Formel (I) in einem inerten Lösungsmittel suspendiert und bis zur quantitativen Umwandlung in die Modifikation I bei einer Temperatur von 10°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels gerührt oder geschüttelt wird.

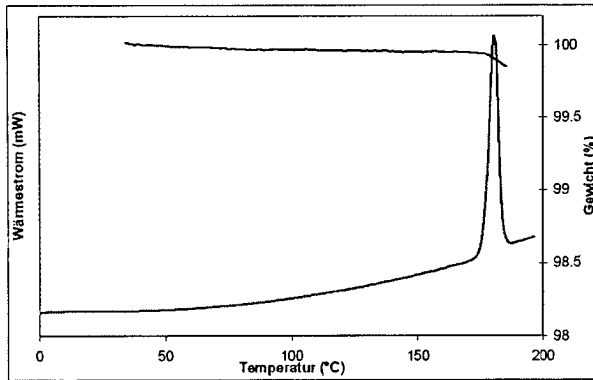
8. Verwendung der Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen.

9. Methode zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen durch Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3.

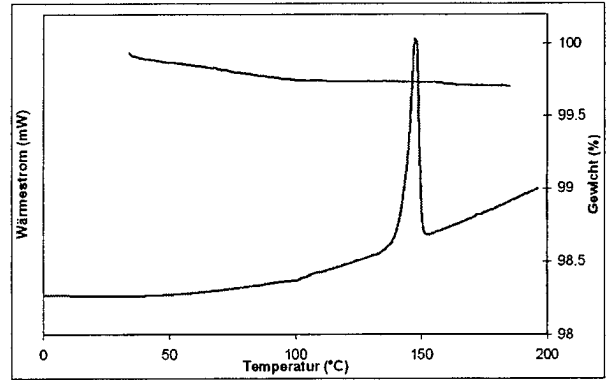
Es folgen 8 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

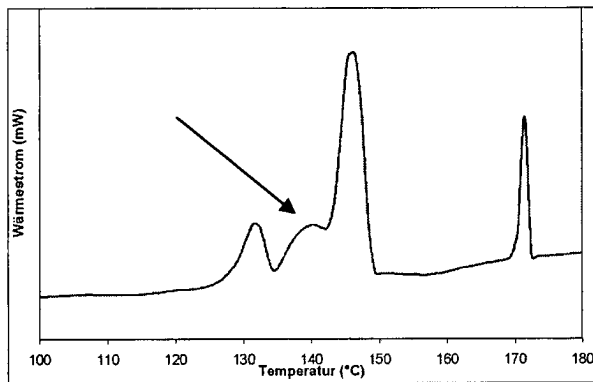
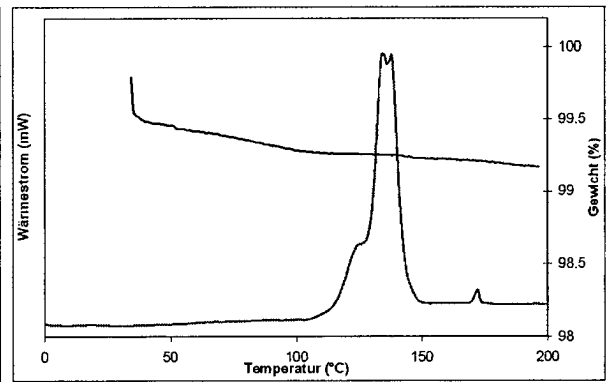
Abb. 1: DSC- und TGA-Thermogramm der Modifikationen I-V und der amorphen Form



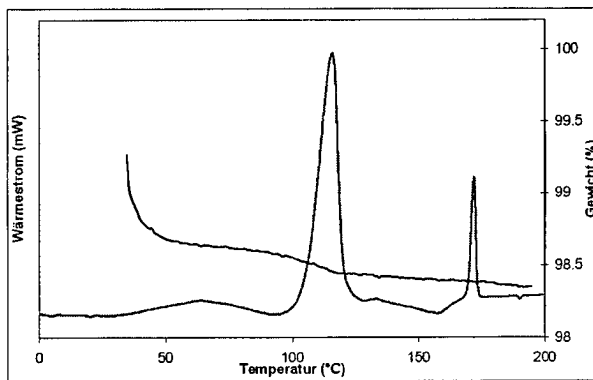
a) Modifikation I



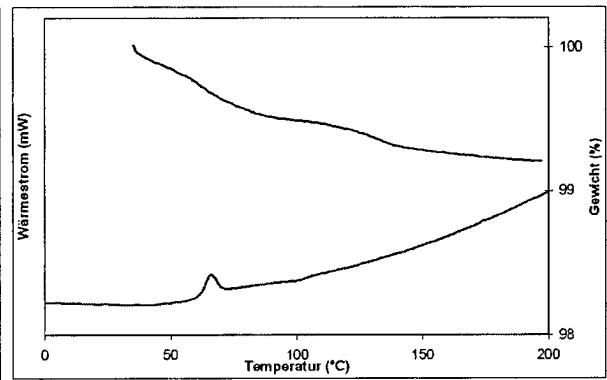
b) Modifikation II

c) Modifikation III (DSC Heizrate 2 Kmin⁻¹)

d) Modifikation IV



e) Modifikation V



f) amorphe Form

DSC Heizrate = 20 Kmin⁻¹ (falls nicht anders vermerkt)

TGA Heizrate = 10 Kmin⁻¹

Abb. 2: Röntgendiffraktogramme der Modifikationen I, II, IV, V und der amorphen Form (von oben nach unten)

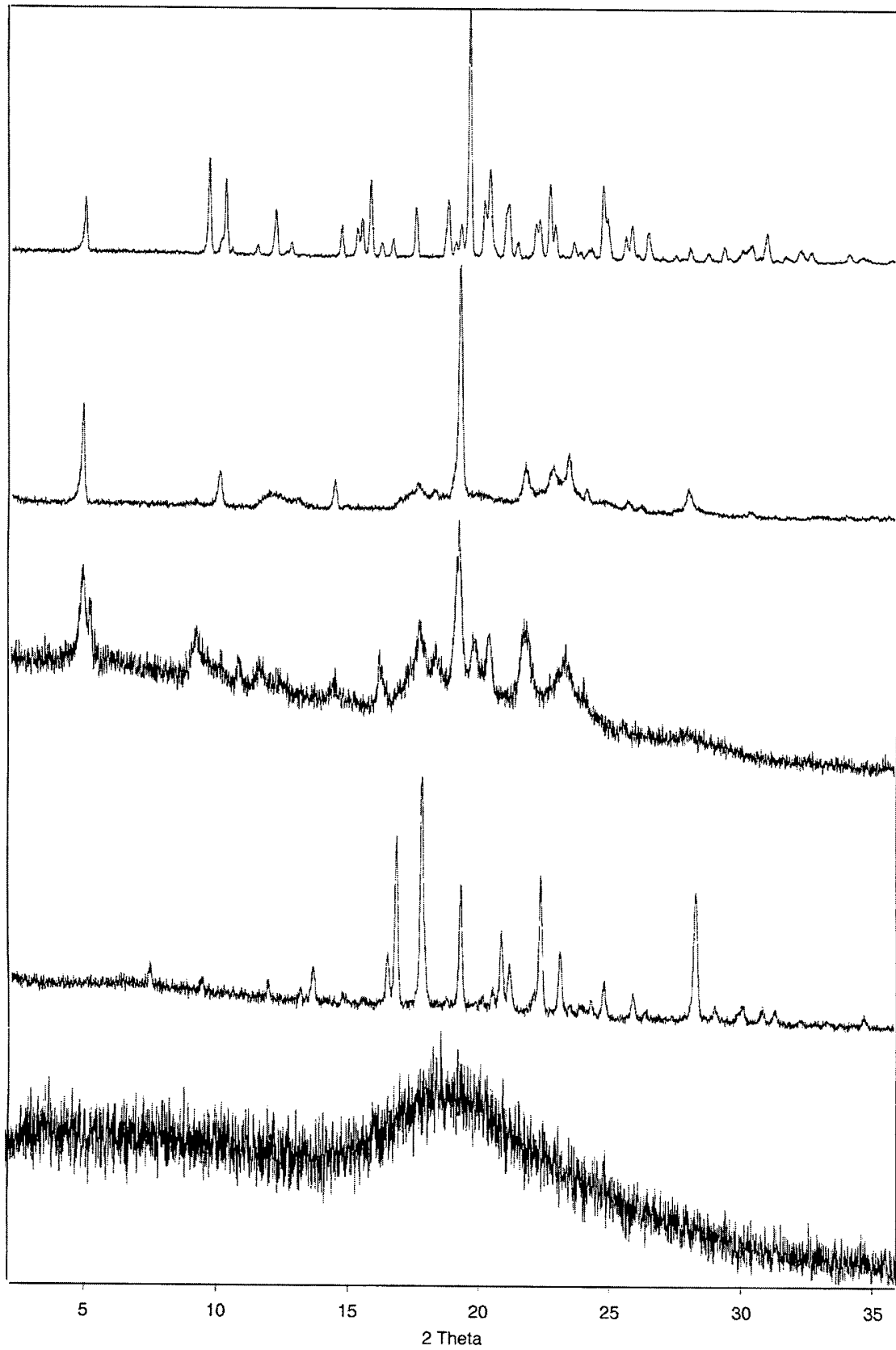


Abb. 3: IR-Spektren der Modifikationen I, II, IV, V und der amorphen Form (von oben nach unten)

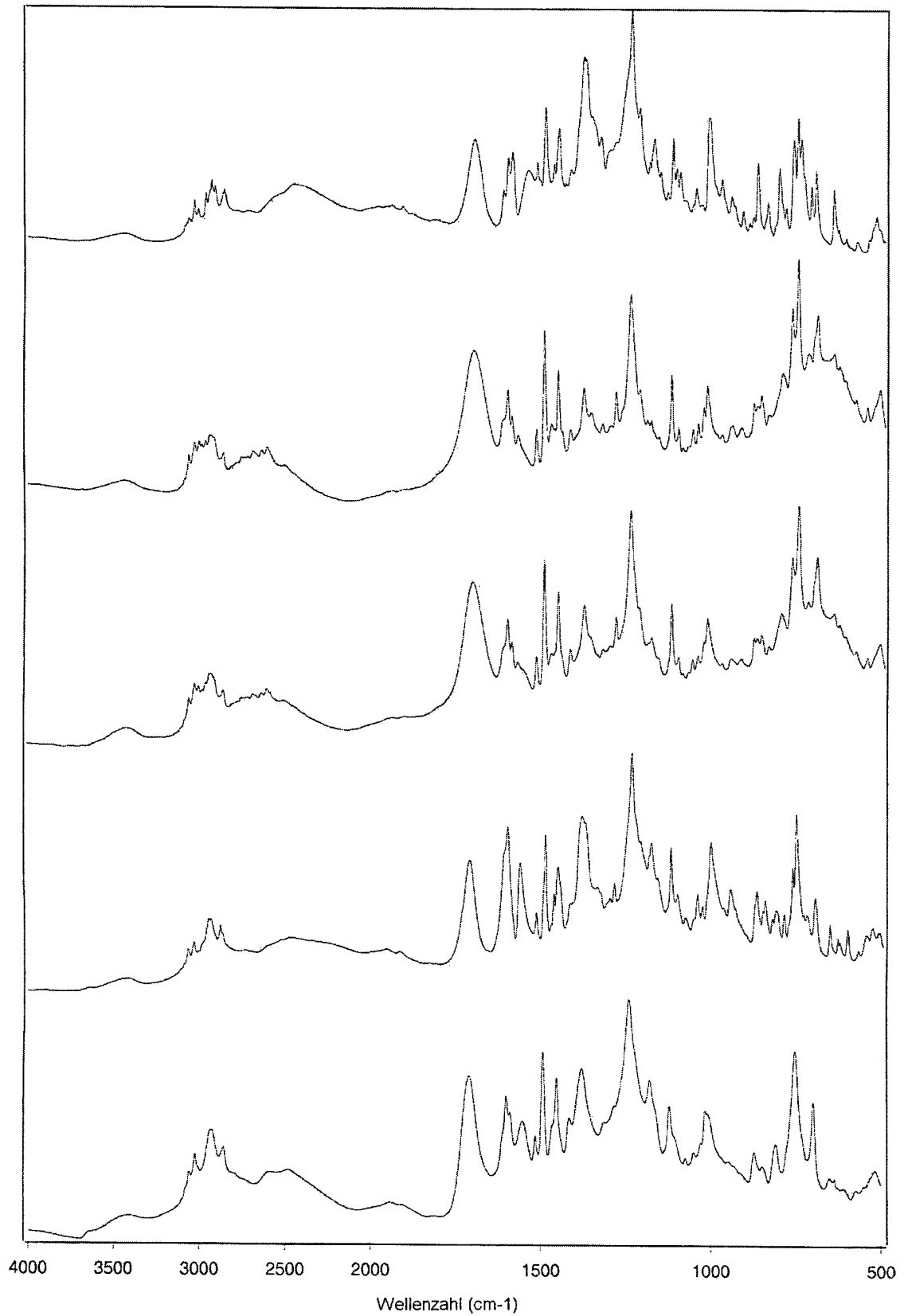


Abb. 4: Raman-Spektren der Modifikationen I, II, IV, V und der amorphen Form (von oben nach unten)

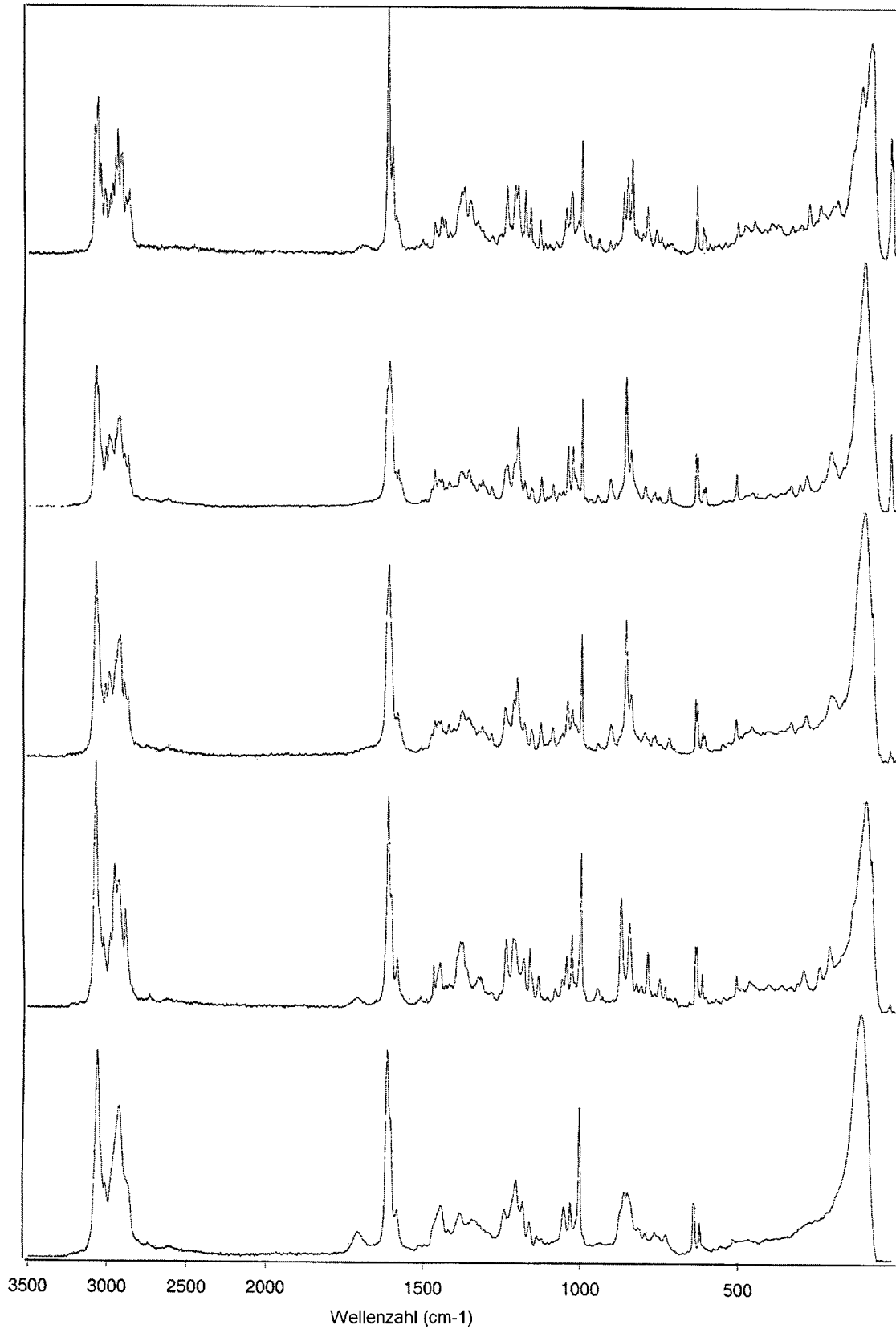


Abb. 5: FIR-Spektren der Modifikationen I, II, IV, V und der amorphen Form (von oben nach unten)

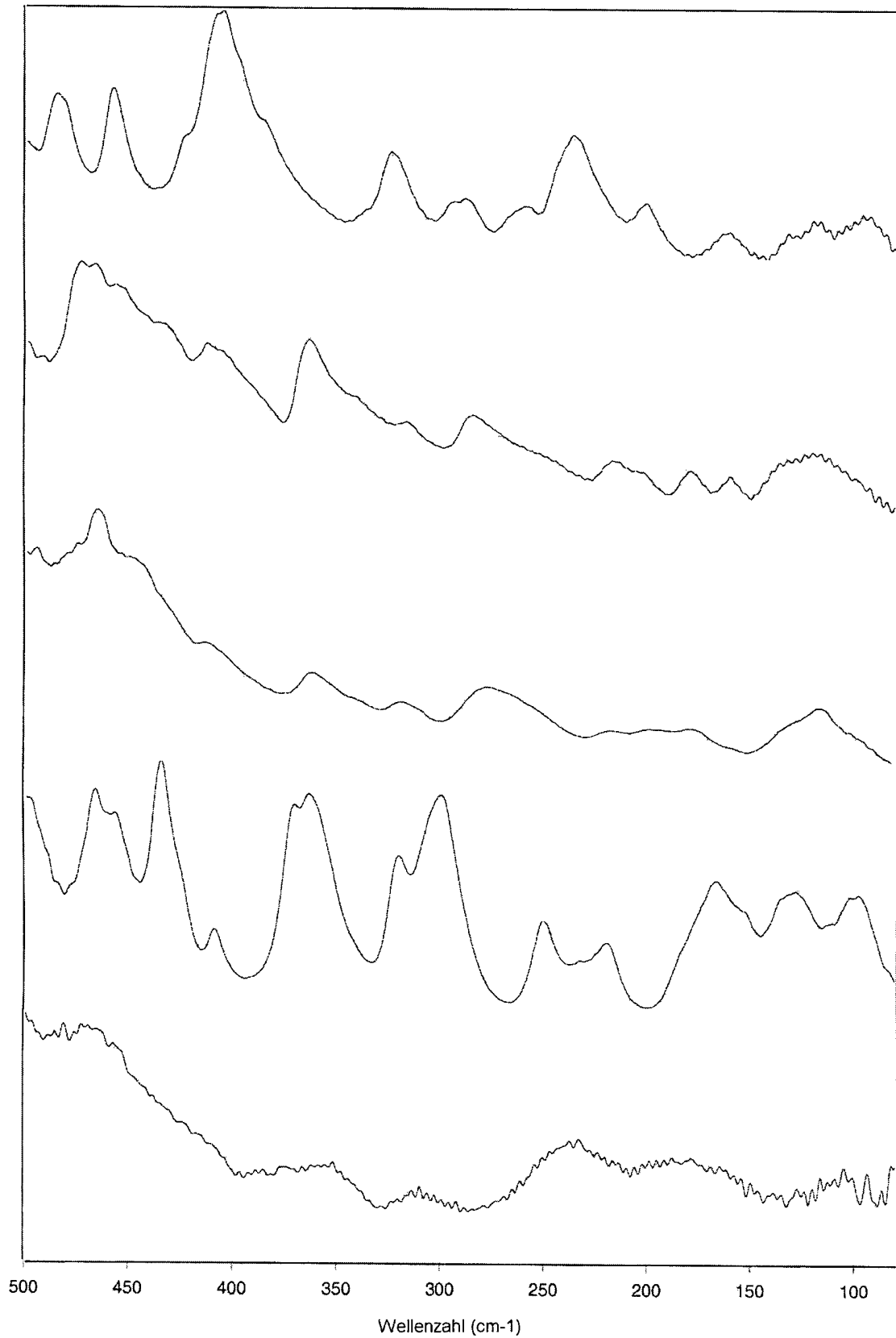


Abb. 6: NIR-Spektren der Modifikationen I, II, IV, V und der amorphen Form (von oben nach unten)

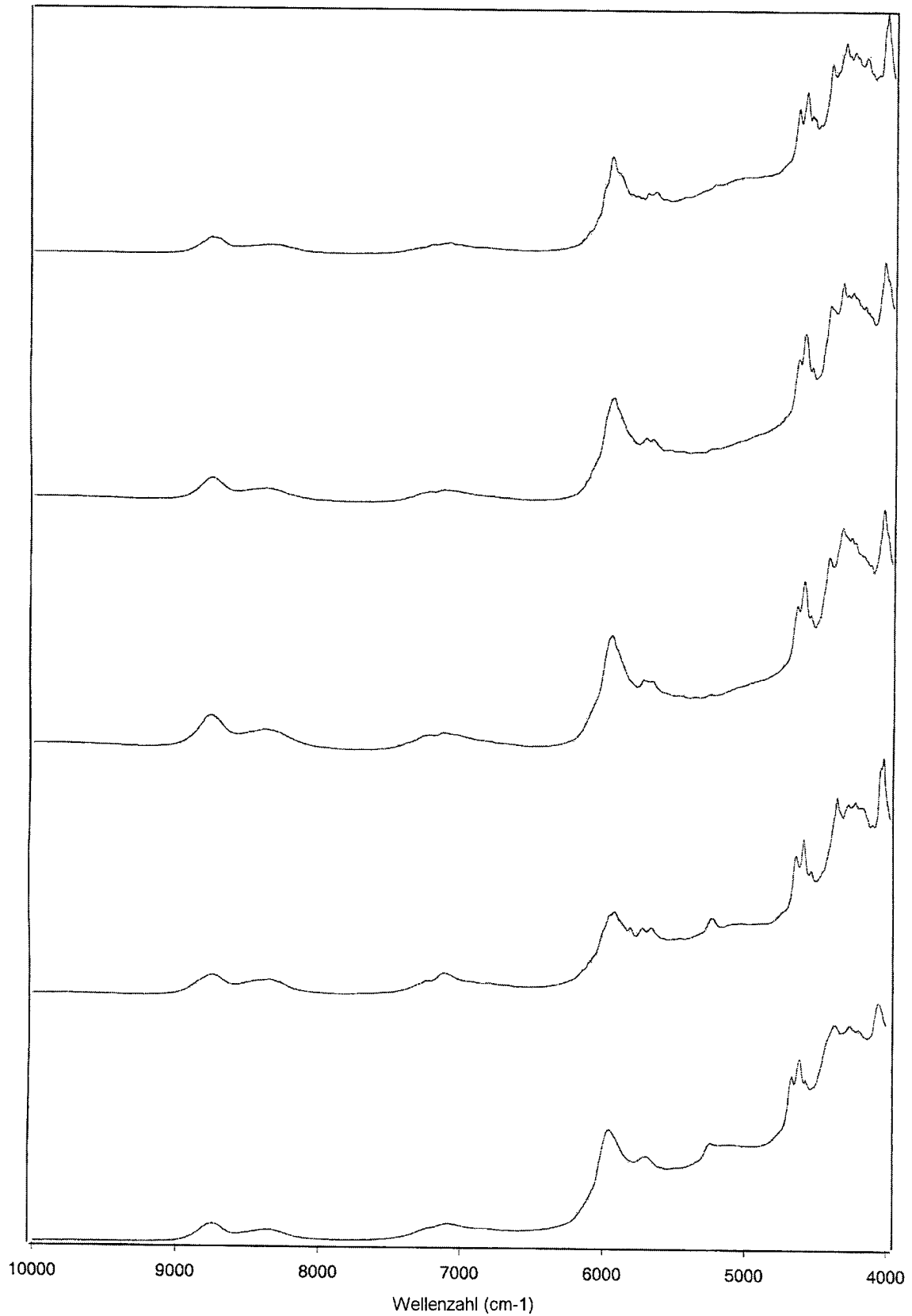


Abb. 7: ^{13}C -Festkörper-NMR-Spektren der Modifikationen I, II, IV, V und der amorphen Form (von oben nach unten)

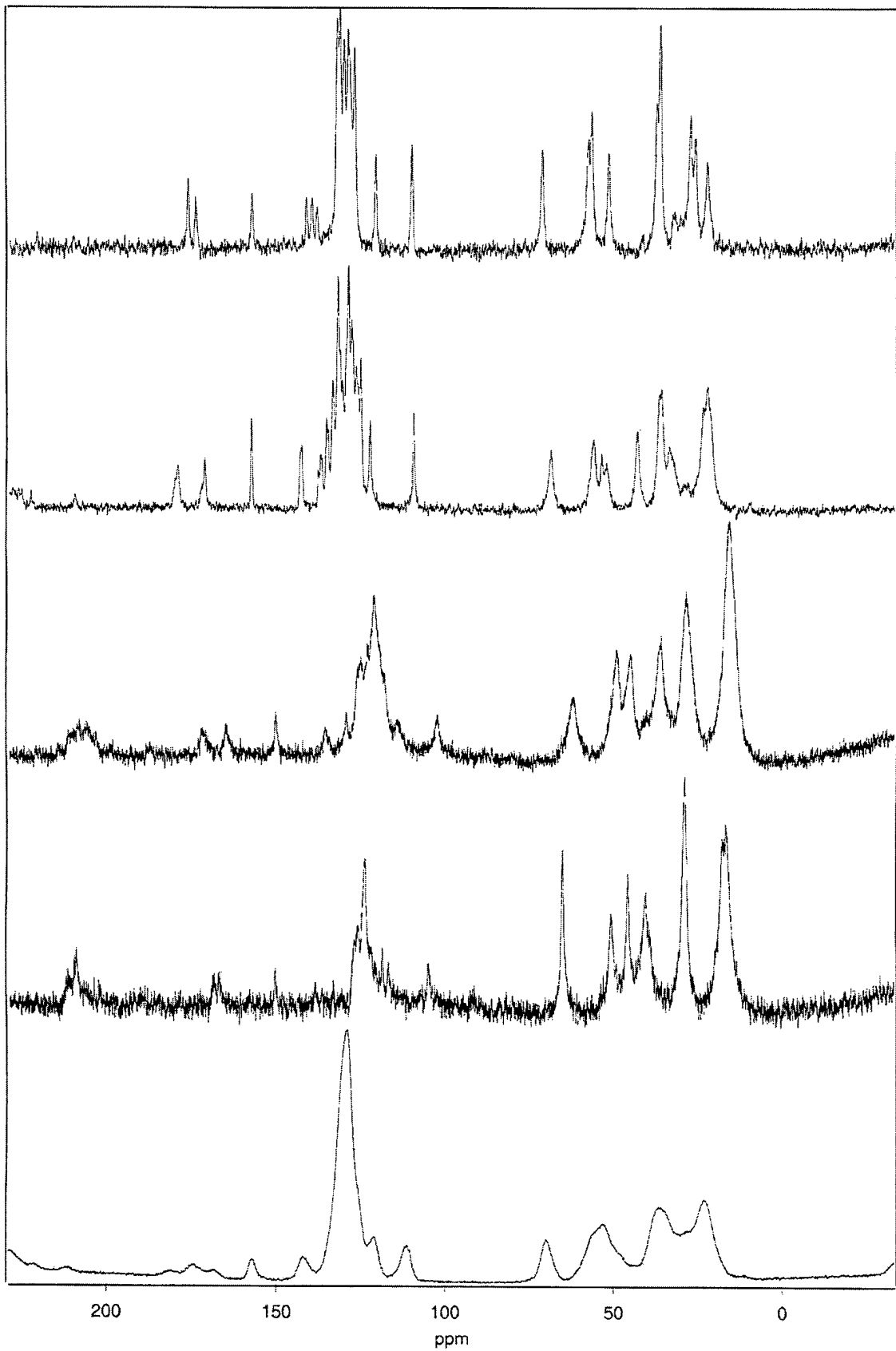


Abb. 8: Berechnetes Röntgendiffraktogramm und Molekülgeometrie der Modifikation I

