



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 181 723** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) МПК<sup>7</sup> **C 07 D 417/12, A 61 K 31/54, A 61 P 25/28**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

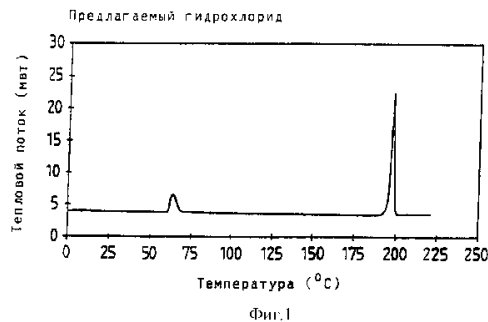
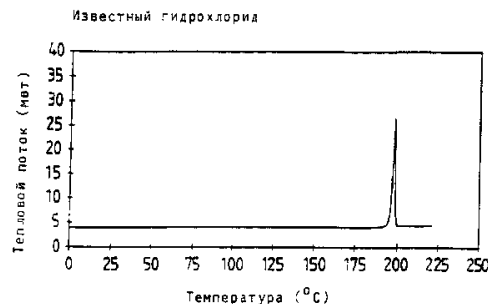
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 96122395/04, 22.11.1996  
(24) Дата начала действия патента: 22.11.1996  
(30) Приоритет: 22.11.1995 DE 195 43 478.1  
(43) Дата публикации заявки: 27.01.1999  
(46) Дата публикации: 27.04.2002  
(56) Ссылки: EP 0352613 A2, 31.01.1990. EP 0236930 A1, 16.09.1987. RU 94017851 A1, 10.01.1996.  
(98) Адрес для переписки:  
103064, Москва, ул. Казакова 16,  
НИИР-Канцелярия, "Патентные поверенные  
Квашнин, Сапельников и Партнеры", В.П.  
Квашнину

(71) Заявитель:  
БАЙЕР АГ (DE)  
(72) Изобретатель: ГРУНЕНБЕРГ Альфонс (DE),  
БРЕМ Оливер (DE), КОНРАД Михаэль  
(DE), ЗАЙДЕЛЬ Дитрих (DE)  
(73) Патентообладатель:  
БАЙЕР АГ (DE)  
(74) Патентный поверенный:  
Квашнин Валерий Павлович

(54) ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИ СТАБИЛЬНЫЙ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ГИДРОХЛОРИД  
(R)-(-)-2-{N-[4-(1,1-ДИОКСИДО-3-ОКСО-2,3-ДИГИДРО-БЕНЗИЗОТИАЗОЛ-2-ИЛ)БУТИЛ]  
АМИНОМЕТИЛ}-ХРОМАНА

(57)  
Изобретение относится к новой, более термодинамически стабильной форме кристаллического гидрохлорида (R)-(-)-2-{N-[4-(1,1-диоксидо-3-оксо-2,3-дигидро-бензизотиазол-2-ил)бутил]аминометил}-хромана. Предлагаемый гидрохлорид охарактеризован физико-химическими параметрами, приведенными в формуле изобретения. Он не превращается даже при высокой влажности воздуха (относительная влажность 85%, комнатная температура). На этом основании предложенный гидрохлорид особенно хорошо пригоден для твердых фармацевтических композиций с 5-HT<sub>1A</sub>-агонистической активностью, используемых для лечения и профилактики, например, инсульта. 6 з.п. ф-лы, 6 ил.



Фиг.1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 181 723** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07 D 417/12, A 61 K 31/54,**  
**A 61 P 25/28**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 96122395/04, 22.11.1996

(24) Effective date for property rights: 22.11.1996

(30) Priority: 22.11.1995 DE 195 43 478.1

(43) Application published: 27.01.1999

(46) Date of publication: 27.04.2002

(98) Mail address:  
103064, Moskva, ul. Kazakova 16,  
NIIR-Kantsel'arija, "Patentnye poverennye  
Kvashnin, Sapel'nikov i Partnery", V.P. Kvashninu

(71) Applicant:  
BAJER AG (DE)

(72) Inventor: GRUNENBERG Al'fons (DE),  
BREM Oliver (DE), KONRAD Mikhael'  
(DE), ZAJDEL' Ditrikh (DE)

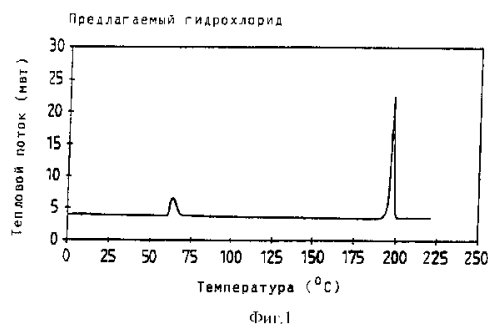
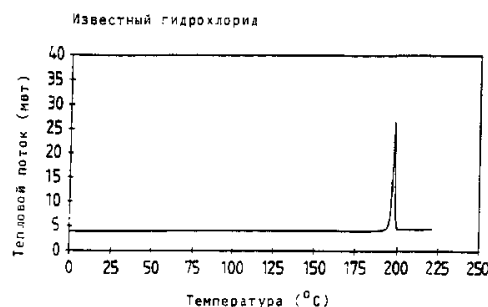
(73) Proprietor:  
BAJER AG (DE)

(74) Representative:  
Kvashnin Valerij Pavlovich

(54) THERMODYNAMICALLY STABLE CRYSTALLINE (R)-(-)-2- N-[4-(1,1- DIOXIDO-3-OXO-2,3-DIHYDROBENZISOTHAZOL-2- YL)BUTYL]AMINOMETHYL-CHROMAN HYDROCHLORIDE

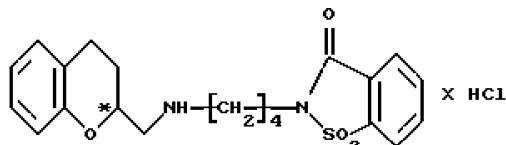
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.  
SUBSTANCE: invention relates to a novel and thermodynamically more stable form of crystalline (R)-(-)-N-[4-dioxido-3-oxo-2,3-dihydrobenzisothiazol-2-yl] aminomethyl]-chroman hydrochloride. The proposed hydrochloride is characterized by physical-chemical parameters given in the invention claim. It is not subjected any conversion being even at high air humidity (relative humidity is 85%, room temperature). On this base the proposed hydrochloride is especially useful for solid pharmaceutical compositions showing HT<sub>1A</sub>-agonistic activity used for treatment and prophylaxis, for example, insult. EFFECT: improved properties of substance. 7 cl, 6 dwg, 6 ex



Изобретение относится к солям производных аминометилхромана, в особенности к термодинамически стабильному кристаллическому гидрохлориду (R)-(-)-2-{N-[4-(1,1-диоксидо-3-оксо-2,3-дигидро-бензизотиазол-2-ил)бутил] аминометил}-хромана.

В европейском патенте 352 613 (пример 92 Н) описывается гидрохлорид (R)-(-)-2-{N-[4-(1,1-диоксидо-3-оксо-2,3-дигидро-бензизотиазол-2-ил)бутил] аминометил}хромана формулы:



Он имеет температуру плавления 192 - 194°C. На основании его свойств в качестве 5-HT<sub>1A</sub>-агониста он, между прочим, предлагается в качестве нейрозащитного активного вещества в лекарственных средствах, в особенности для лечения и профилактики нейрональных дегенераций вследствие ишемических эффектов, таких как инсульт.

Обнаружено, что известный гидрохлорид является метастабильным и при высокой влажности (относительная влажность 85%, комнатная температура) может частично превращаться. На этом основании он только ограниченно пригоден для использования в фармацевтических композициях.

Задачей изобретения является получение более стабильного кристаллического гидрохлорида известного аминометилхромана.

Эта задача решается предлагаемым термодинамически стабильным кристаллическим гидрохлоридом (R)-(-)-2-{N-[4-(1,1-диоксидо-3-оксо-2,3-дигидро-бензизотиазол-2-ил)-бутил]аминометил}хромана.

Предлагаемый согласно изобретению гидрохлорид не превращается даже при высокой влажности воздуха (относительная влажность 85%, комнатная температура). На этом основании он особенно хорошо пригоден для твердых фармацевтических композиций с 5-HT<sub>1A</sub>-агонистической активностью.

Предлагаемый согласно изобретению гидрохлорид характеризуется следующими физико-химическими параметрами:

1. Температуру плавления предлагаемой согласно изобретению кристаллической формы экспериментально определить нельзя, так как при нагревании примерно при 60°C происходит превращение в твердой фазе (эндотермический пик на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии; фиг.1). Теплота превращения составляет 24 Дж/г.

2. Рентгеновская дифрактограмма (см. фиг.2) [2θ]:

9,7; 11,5; 12,3; 12,6; 13,4; 14,5; 15,7; 16,8; 16,9; 17,5; 18,3; 19,4; 20,4; 22,5; 22,6; 23,2; 24,0; 24,4; 24,7; 24,9; 25,8; 26,0; 26,3; 26,9; 27,4; 27,9; 28,4; 27,7; 29,2; 29,3; 29,8; 30,1; 31,1; 31,8; 32,6; 33,9; 34,1; 34,3; 34,7; 35,1; 35,3; 35,7; 36,2; 36,4; 36,7; 37,0; 37,4; 37,6.

3. Инфракрасный спектр (фиг.3) [см<sup>-1</sup>]:

621, 672, 680, 716, 731, 743, 752, 783, 800, 835, 849, 876, 897, 910, 927, 940, 987, 1010, 1021, 1044, 1059, 1106, 1137, 1153, 1179, 1197, 1213, 1242, 1248, 1288, 1305, 1320, 1348, 1373, 1408, 1445, 1458, 1488, 1585, 1603, 1690, 1733, 2389, 2424, 2448, 2541, 2571, 2673, 2701, 2785, 2847, 2873, 2999, 2930, 2949, 2961, 2993, 3025, 3073, 3097, 3189, 3444.

4. <sup>13</sup>C-ЯМР-спектр твердого тела (фиг.4) [м.д.]:

159, 158, 153, 137, 135, 134, 133, 130, 128, 126, 121, 120, 118, 117, 116, 115, 72, 55, 54, 50, 49, 40, 39, 27, 26, 25, 23.

5. Спектр в дальней инфракрасной области (см. фиг.5) [см<sup>-1</sup>]:

105, 121, 152, 169, 195, 224, 247, 286, 300, 335, 345, 391, 410, 420, 426, 455, 485.

6. Раман-спектр (см. фиг.6) [см<sup>-1</sup>]:

9, 105, 119, 142, 174, 234, 286, 309, 348, 393, 419, 487, 513, 587, 595, 623, 644, 680, 739, 763, 988, 1016, 1033, 1062, 1158, 1181, 1223, 1245, 1288, 1307, 1321, 1351, 1379, 1394, 1411, 1433, 1462, 1476, 1600, 1613, 1736, 2869, 2900, 2933, 2963, 2983, 2991, 3028, 3044, 3061, 3082.

По своим физико-химическим параметрам (поведение при плавлении согласно дифференциальной сканирующей калориметрии, рентгеновская дифрактограмма, инфракрасный спектр, <sup>13</sup>C-ЯМР-спектр твердого тела, спектр в дальней инфракрасной области и Раман-спектр /см. фиг. 1-6/) предлагаемый согласно изобретению гидрохлорид отчетливо отличается от известного гидрохлорида.

Предлагаемый согласно изобретению кристаллический гидрохлорид получают, в общем, тем, что известный гидрохлорид суспендируют в воде или инертных органических веществах, таких как, например, низшие спирты, кетоны или алканы, вплоть до достижения желательной степени превращения, особенно предпочтительно вплоть до количественного превращения в предлагаемую согласно изобретению кристаллическую форму. Как правило, это превращение происходит при температурах 0-35°C, предпочтительно при 30°C. Полученные кристаллы отделяют и для удаления имеющегося растворителя высушивают при комнатной температуре в вакууме или при повышенной температуре до постоянного веса.

Предлагаемый согласно изобретению кристаллический гидрохлорид известным образом переводят в обычные лекарственные формы с 5-HT<sub>1A</sub>-агонистической активностью, причем предпочтительны лекарственные формы, в которых кристаллическое активное вещество находится в твердом состоянии, как, например, таблетки, драже, пилюли, гранулятные аэрозоли, свечи и суспензии. При этом активное вещество переводят в пригодные лекарственные формы при использовании инертных нетоксичных фармацевтически пригодных носителей и вспомогательных веществ. Предлагаемая согласно изобретению фармацевтическая композиция содержит предлагаемый согласно изобретению стабильный кристаллический гидрохлорид в эффективном количестве.

Нижеследующие примеры поясняют получение предлагаемого согласно

изобретению стабильного кристаллического гидрохлорида.

#### Пример 1

Получение затравочных кристаллов

0,5 г известного метастабильного гидрохлорида

(R)-(-)-2-[N-[4-(1,1-диоксид-3-оксо-2,3-дигидро-бензизотиазол-2-ил)бутил] аминометил] хромана суспендируют в 8 мл смеси ацетона с метанолом в соотношении 7:1 и перемешивают в течение 5 дней при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают и высушивают в вакууме при комнатной температуре до постоянного веса. Для проверки на количественное превращение снимают инфракрасный спектр.

#### Пример 2

0,5 г известного метастабильного гидрохлорида

(R)-(-)-2-[N-[4-(1,1-диоксид-3-оксо-2,3-дигидро-бензизотиазол-2-ил)бутил] аминометил] хромана суспендируют в 7 мл смеси ацетона с этанолом в соотношении 6:1. В суспензию вносят продукт примера 1 в качестве затравки и перемешивают в течение 5 дней при 0°C. Осадок отфильтровывают и высушивают в вакууме при комнатной температуре до постоянного веса. Для проверки на количественное превращение снимают термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии.

#### Пример 3

0,5 г известного метастабильного гидрохлорида

(R)-(-)-2-[N-[4-(1,1-диоксид-3-оксо-2,3-дигидро-бензизотиазол-2-ил)бутил] аминометил] хромана суспендируют в 6 мл смеси ацетона с этанолом в соотношении 2:1. В суспензию вносят продукт примера 1 в качестве затравки и перемешивают в течение 5 дней при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают и высушивают в вакууме при комнатной температуре до постоянного веса. Для проверки на количественное превращение снимают инфракрасный спектр.

#### Пример 4

1,7 г известного метастабильного гидрохлорида

(R)-(-)-2-[N-[4-(1,1-диоксид-3-оксо-2,3-дигидро-бензизотиазол-2-ил)бутил] аминометил] хромана суспендируют в 14 мл смеси ацетона с этанолом в соотношении 6:1. В суспензию вносят продукт примера 1 в качестве затравки и перемешивают в течение 6 дней при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают и высушивают в вакууме при комнатной температуре до постоянного веса. Для проверки на количественное превращение снимают рентгеновскую дифрактограмму.

#### Пример 5

0,4 г известного метастабильного гидрохлорида

(R)-(-)-2-[N-[4-(1,1-диоксид-3-оксо-2,3-дигидро-бензизотиазол-2-ил)бутил] аминометил] хромана суспендируют в 7 мл смеси ацетона с этанолом в соотношении 6:1. В суспензию вносят продукт примера 1 в качестве затравки и перемешивают в течение недели при 30°C. Осадок отфильтровывают и высушивают в вакууме при комнатной температуре до постоянного веса. Для проверки на количественное превращение снимают термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии.

#### Пример 6

0,5 г известного метастабильного гидрохлорида

(R)-(-)-2-[N-[4-(1,1-диоксид-3-оксо-2,3-дигидро-бензизотиазол-2-ил)бутил] аминометил] хромана суспендируют в 10 мл изопропанола. В суспензию вносят продукт примера 1 в качестве затравки и перемешивают в течение 6 часов при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают и высушивают в вакууме при комнатной температуре до постоянного веса. Для проверки на количественное превращение снимают термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии.

#### Формула изобретения:

1. Термодинамически стабильный кристаллический гидрохлорид (R)-(-)-2-[N-[4-(1,1-диоксид-3-оксо-2,3-дигидро-бензизотиазол-2-ил)бутил] аминометил] хромана.

2. Термодинамически стабильный кристаллический гидрохлорид по п. 1, который подвергается превращению примерно при 60 °C с теплотой превращения 24 джоуль/г.

3. Термодинамически стабильный кристаллический гидрохлорид по пп. 1 и 2, характеризующийся следующими данными рентгеновской дифрактограммы [2θ]:

9,7; 11,5; 12,3; 12,6; 13,4; 14,5; 15,7; 16,8; 16,9; 17,5; 18,3; 19,4; 20,4; 22,5; 22,6; 23,2; 24,0; 24,4; 24,7; 24,9; 25,8; 26,0; 26,3; 26,9; 27,4; 27,9; 28,4; 27,9; 29,2; 29,3; 29,8; 30,1; 31,1; 31,8; 32,6; 33,9; 34,1; 34,3; 34,7; 35,1; 35,3; 35,7; 36,2; 36,4; 36,7; 37,0; 37,4; 37,6.

4. Термодинамически стабильный кристаллический гидрохлорид по пп. 1-3, характеризующийся следующими данными инфракрасного спектра [см<sup>-1</sup>]:

621, 672, 680, 716, 731, 743, 752, 783, 800, 835, 849, 876, 897, 910, 927, 940, 987, 1010, 1021, 1044, 1059, 1106, 1137, 1153, 1179, 1197, 1213, 1242, 1248, 1288, 1305, 1320, 1348, 1373, 1408, 1445, 1458, 1488, 1585, 1603, 1690, 1733, 2389, 2424, 2448, 2541, 2571, 2673, 2701, 2785, 2847, 2873, 2999, 2930, 2949, 2961, 2993, 3025, 3073, 3097, 3189, 3444.

5. Термодинамически стабильный кристаллический гидрохлорид по пп. 1-4, характеризующийся следующими данными <sup>13</sup>C-ЯМР-спектр твердого тела (рис. 4) [м. д.]:

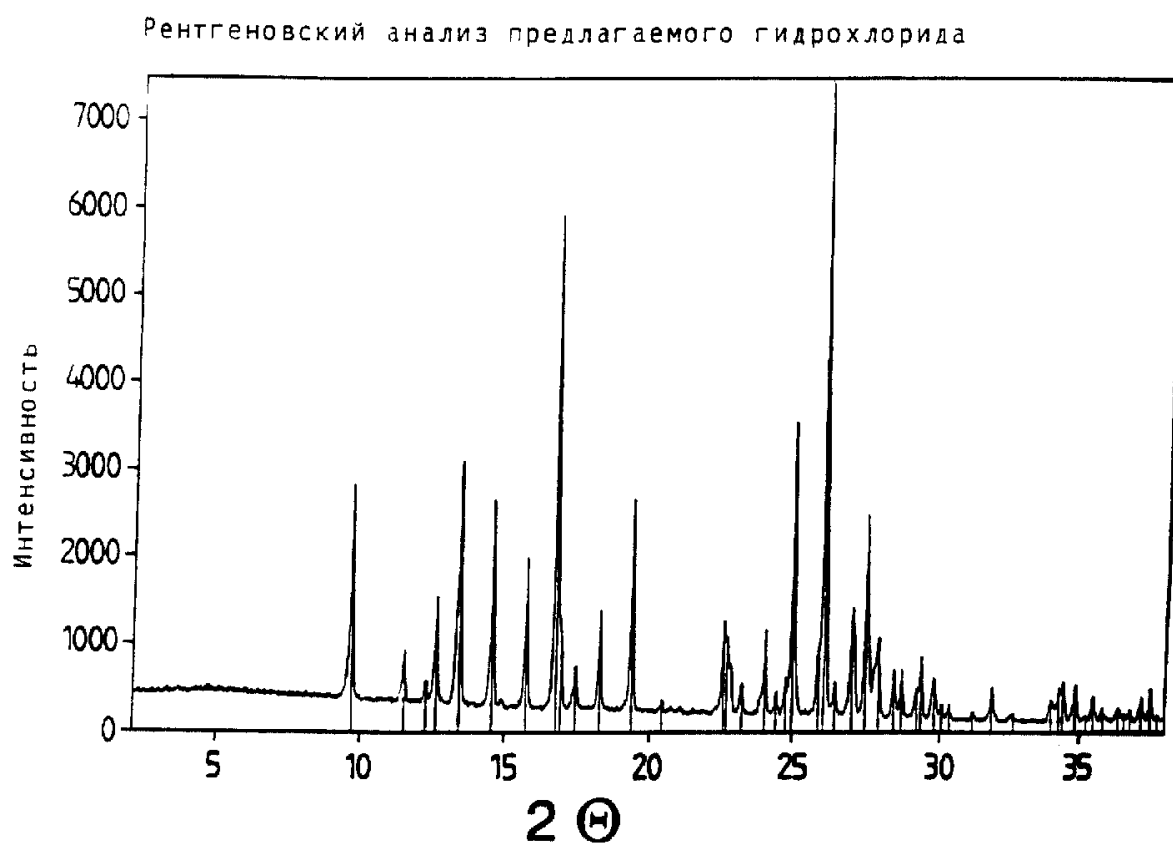
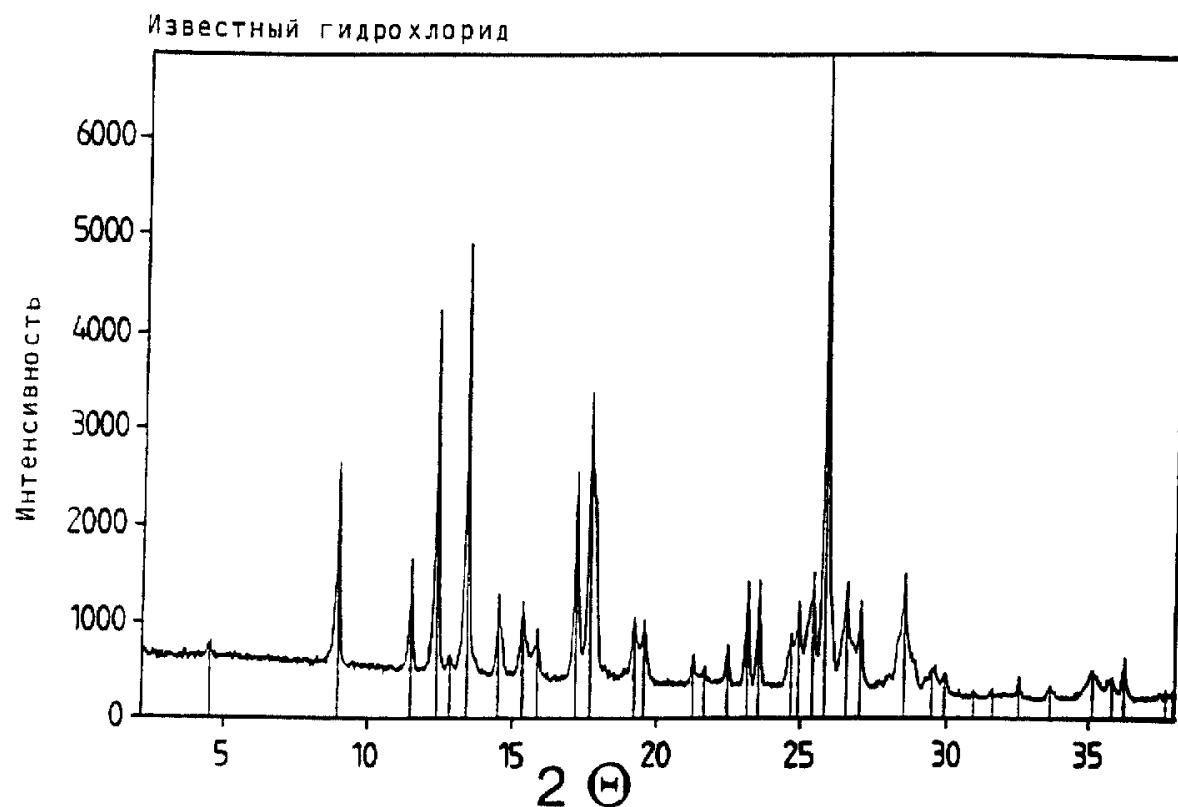
159, 158, 153, 137, 135, 134, 133, 130, 128, 126, 121, 120, 118, 117, 116, 115, 72, 55, 54, 50, 49, 40, 39, 27, 26, 25, 23.

6. Термодинамически стабильный кристаллический гидрохлорид по пп. 1-5, характеризующийся следующими данными спектра в дальней инфракрасной области [см<sup>-1</sup>]:

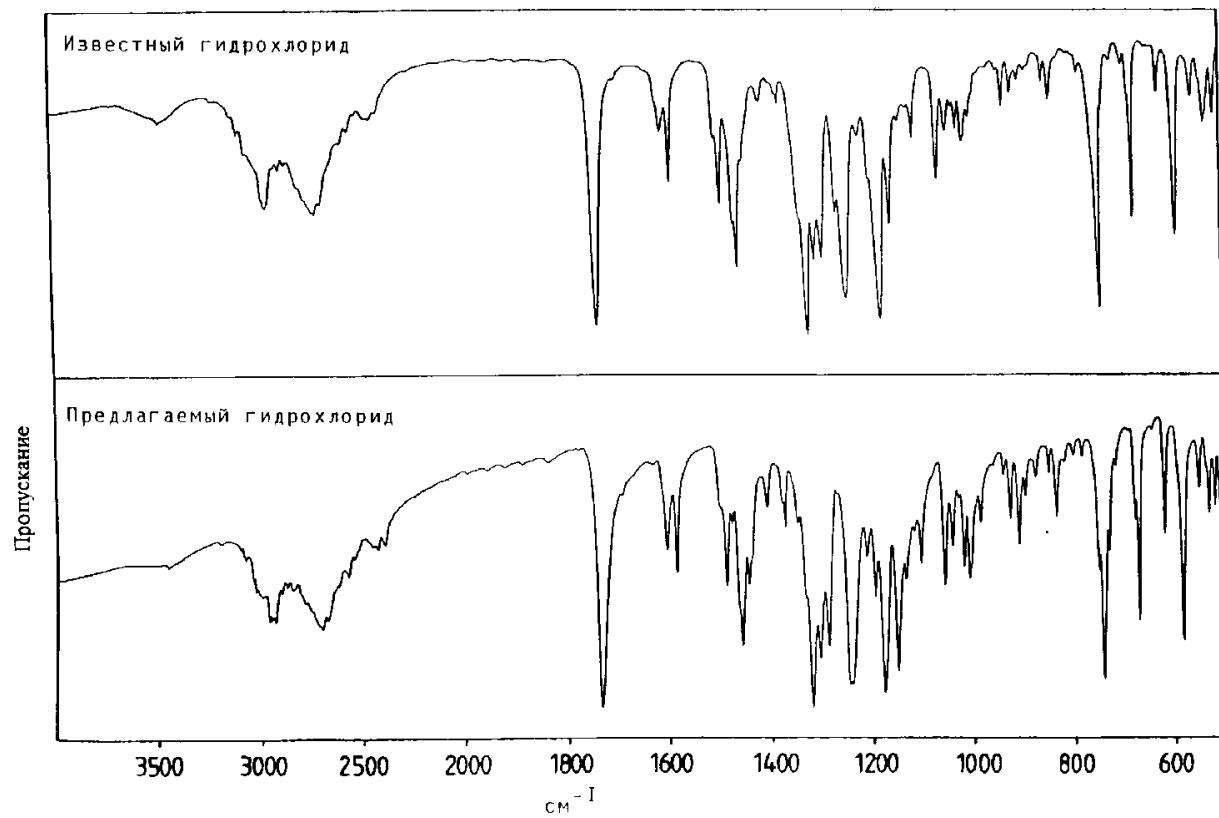
105, 121, 152, 169, 195, 224, 247, 286, 300, 335, 345, 391, 410, 420, 426, 455, 485.

7. Термодинамически стабильный кристаллический гидрохлорид по пп. 1-6, характеризующийся следующими данными Раман-спектра [см<sup>-1</sup>]:

9, 105, 119, 142, 174, 234, 286, 309, 348, 393, 419, 487, 513, 587, 595, 623, 644, 680, 739, 763, 988, 1016, 1033, 1062, 1158, 1181, 1223, 1245, 1288, 1307, 1321, 1351, 1379, 1394, 1411, 1433, 1462, 1476, 1600, 1613, 1736, 2869, 2900, 2933, 2963, 2983, 2991, 3028, 3044, 3061, 3082.

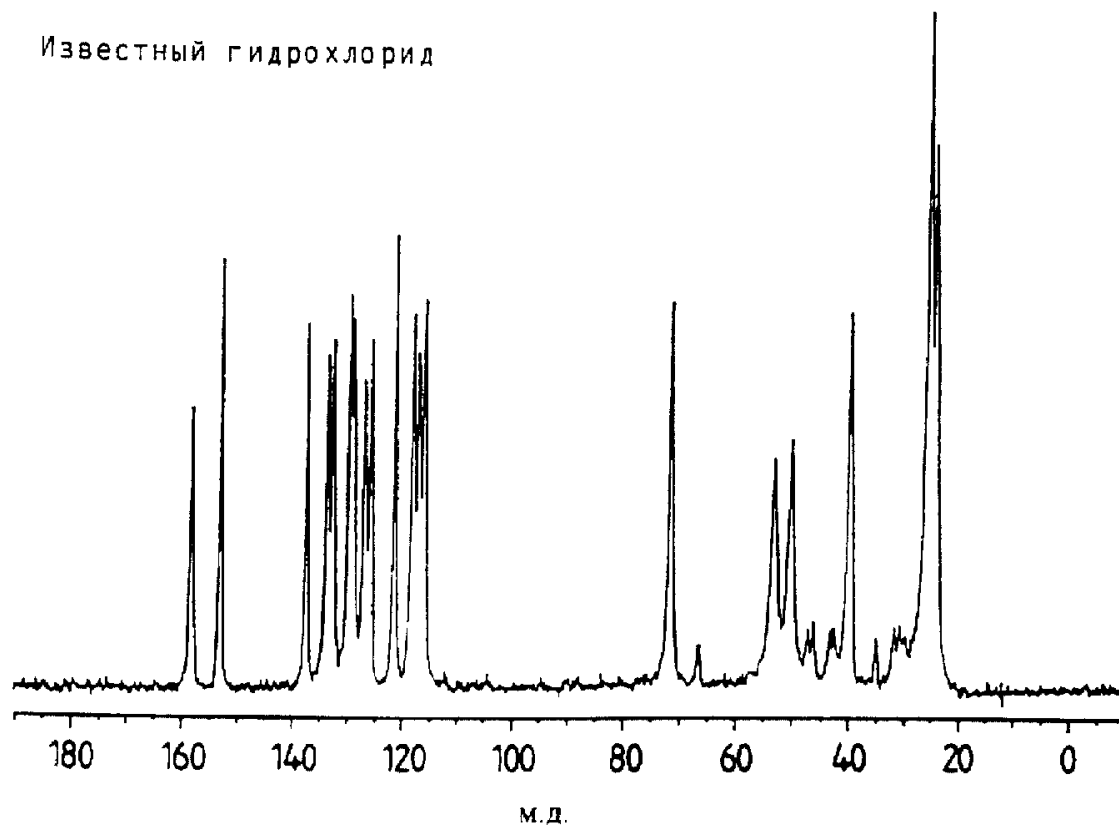


Фиг.2

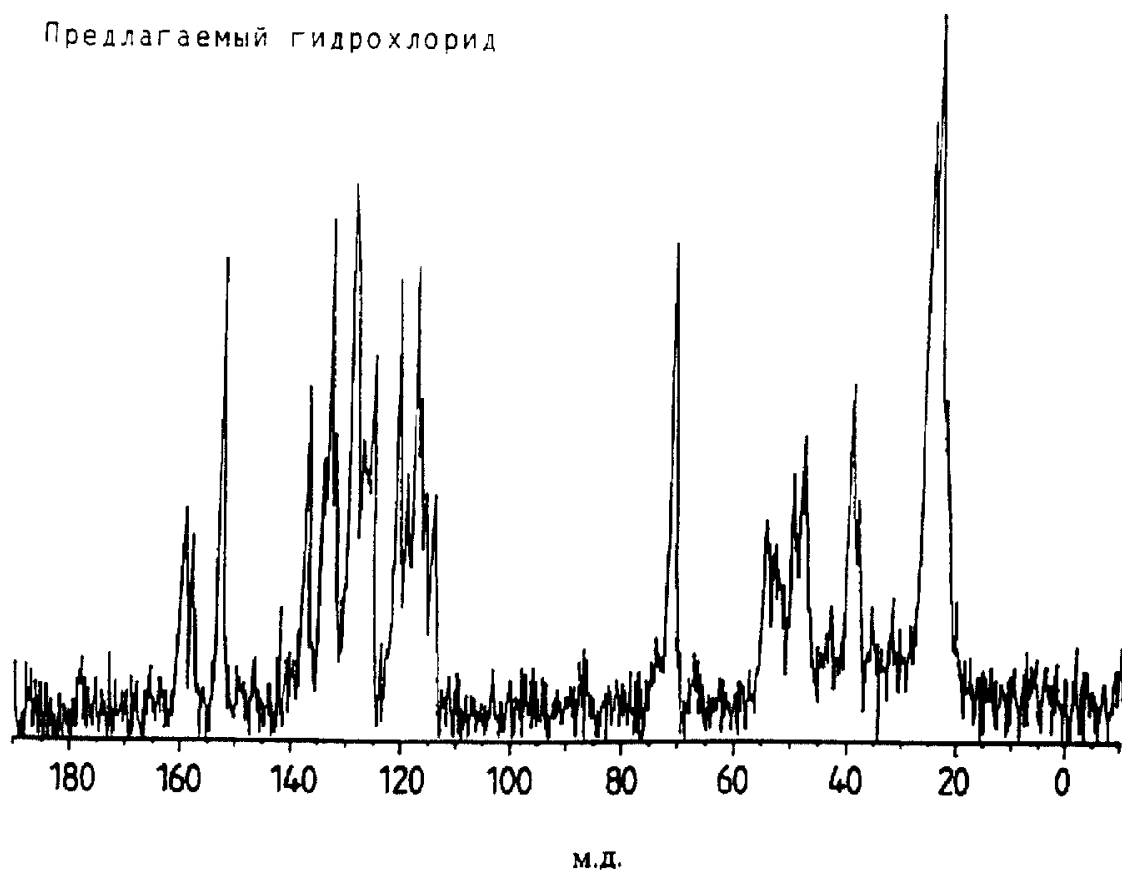


Фиг.3

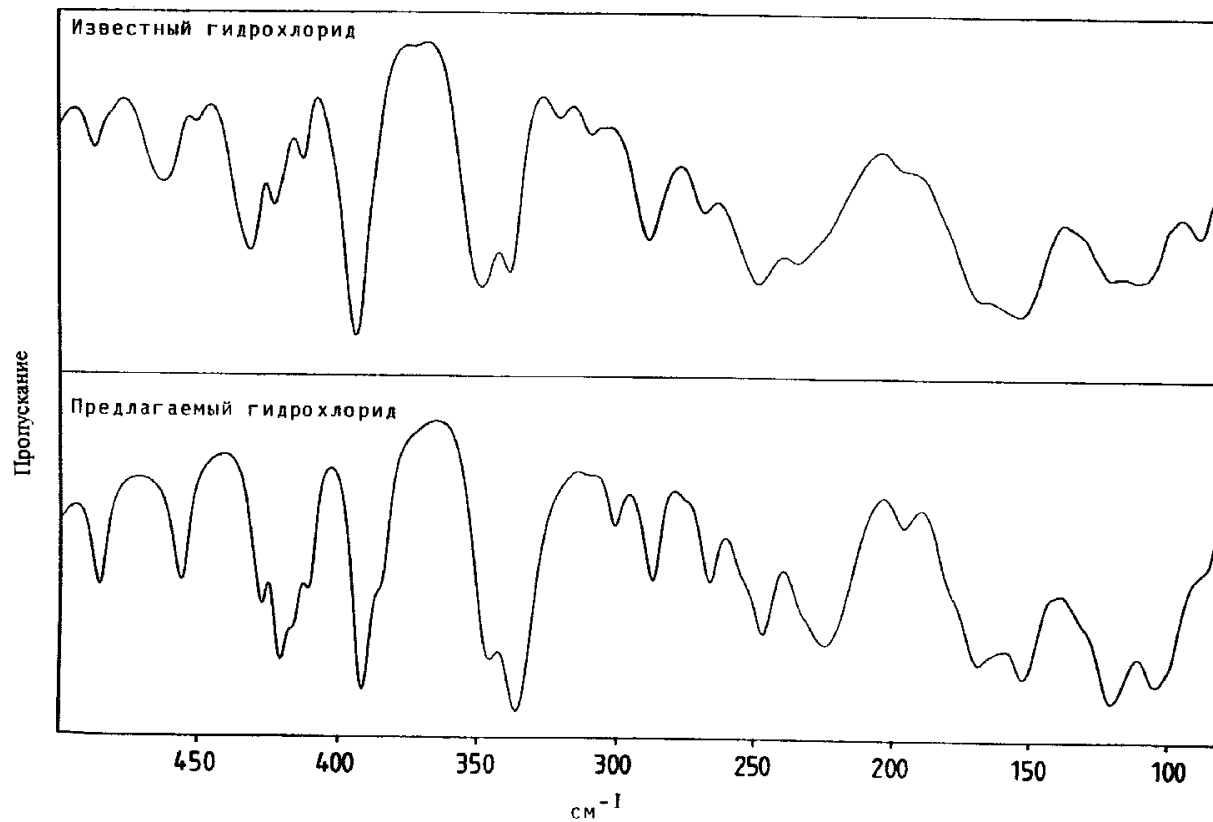
Известный гидрохлорид



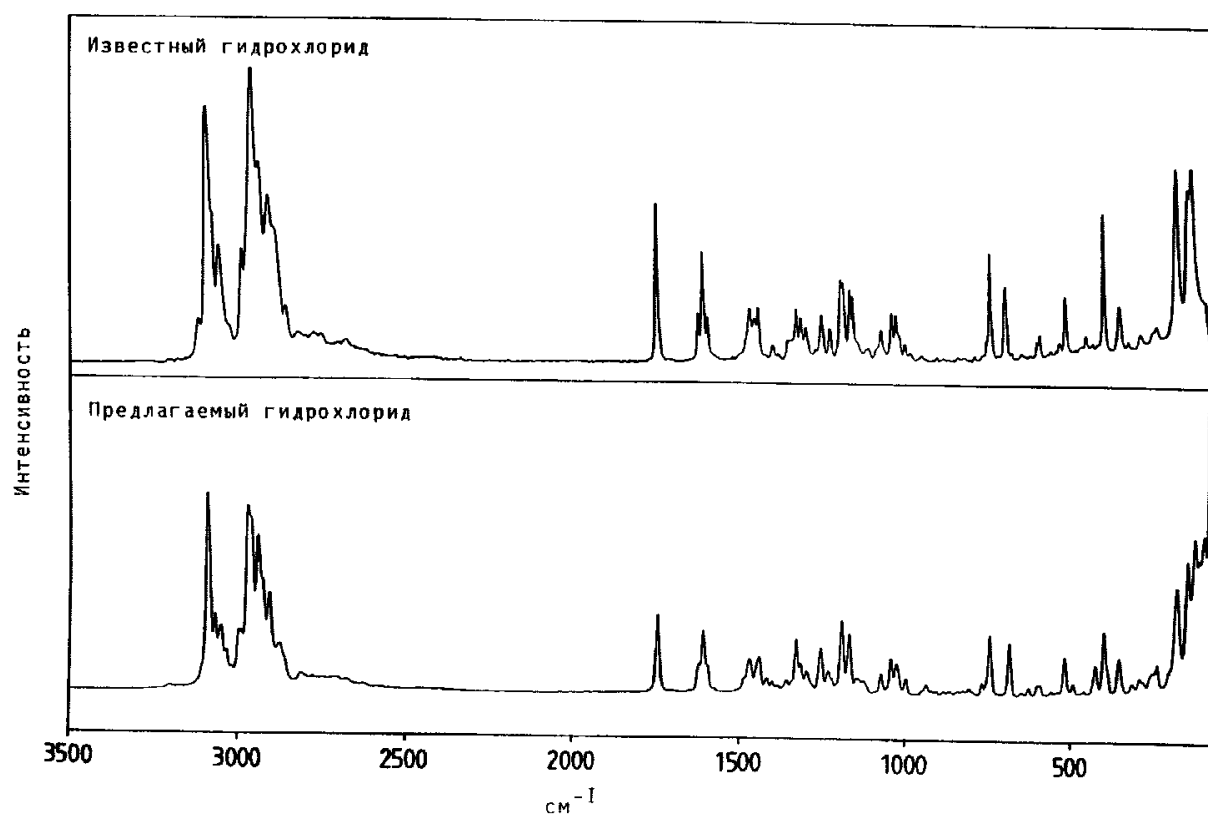
Предлагаемый гидрохлорид



Фиг.4



Фиг.5



Фиг.6