

(19) österreichisches
patentamt

(10) **AT 505 929 B1** 2009-05-15

(12)

Patentschrift

(21) Anmeldenummer: A 551/2008

(51) Int. Cl.⁸: **C07D 213/74**
A61K 31/64

(22) Anmeldetag: 2008-04-07

(43) Veröffentlicht am: 2009-05-15

(73) Patentanmelder:
TECHNISCHE UNIVERSITÄT WIEN
A-1040 WIEN (AT)

(72) Erfinder:
MEREITER KURT DR.
WIEN (AT)

(54) **TORASEMID**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft neue Calciumsalze von Torasemid, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie die Verwendung der Calciumsalze von Torasemid zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Bluthochdruck, Ödemen (Wasseransammlungen) oder Ergüssen auf Grund einer Herzinsuffizienz sowie dadurch verursachter Erkrankungen.

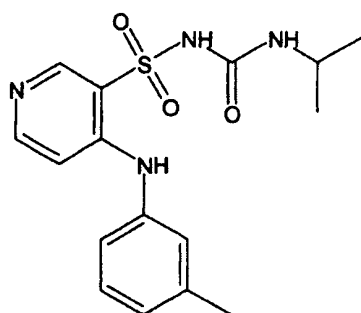
AT 505 929 B1 2009-05-15

DVR 0078018

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Salze von Torasemid sowie ihre Herstellung und Verwendung.

Unter Schleifendiuretika werden allgemein harntreibende Medikamenten verstanden, welche über kurze Zeit stark wirksam sind und deswegen auch *high ceiling diuretika* genannt werden. Bei entsprechender Flüssigkeitssubstitution ist es möglich, durch Schleifendiuretika einen Harnfluss von 35 bis 45 Liter pro Tag zu erreichen. Chemisch handelt es sich bei den Schleifendiuretika um verschiedenartige Substanzen. Sie hemmen reversibel ein Protein in der Niere, welches für den Transport von Natriumionen, Kaliumionen und Chloridionen aus dem Primärharn zurück ins Blut verantwortlich ist. Wenn dieses Transportprotein blockiert wird, verbleiben mehr Salze im Harn, was aus osmotischen Gründen zu einer vermehrten Wasserausscheidung führt. Gleichzeitig verursachen Schleifendiuretika eine vermehrte Ausscheidung von Calciumionen und Magnesiumionen.

Torasemid (Handelsname Torem®, Unat® usw.) ist als Sulfonamid, genauer als Sulfonylharnstoff, ein Wirkstoff aus der Gruppe der Schleifendiuretika, nämlich *N*-(Isopropyl-carbamoyl)-4-*m*-toluidino-3-pyridinsulfonamid,



der zumeist *per se*, also nicht in Salzform, zur Behandlung und Vorbeugung von Bluthochdruck, Ödemen (Wasseransammlungen) oder Ergüssen auf Grund einer Herzinsuffizienz eingesetzt wird. Verwandte und gängige alternative Arzneistoffe zu Torasemid sind beispielsweise Furosemid, Bumetanid, Piretanid und Etacrynsäure.

Torasemid (auch Torsemid oder Torasemide) hat zusammen mit anderen Wirkstoffen im letzten Jahrzehnt größere Bedeutung als Prophylaktikum des chronischen altersbedingten Bluthochdrucks erlangt. Torasemid zeichnet sich im Vergleich zu seinem Hauptkonkurrenten Furosemid durch hohe Bioverfügbarkeit sowie durch langsameren Wirkungsbeginn und längere Wirkungs-dauer aus. Er wird daher bei prophylaktischer peroraler Verabreichung als Antihypertonikum in Tagesdosen von nur 2,5 - 20 mg eingesetzt, während Furosemid Tagesdosen von 40 - 80 mg benötigt.

Der seit langem bekannte Wirkstoff trat in den letzten Jahren durch Änderungen in der Therapie und auch durch den Ablauf von Patenten stärker in den Vordergrund. Während das Wirkstoffmolekül als solches zum heutigen Zeitpunkt keinen Patentschutz mehr genießt, sind in den letzten Jahren verschiedene neue Formen von Torasemid bekannt geworden. In einer wissenschaftlichen Veröffentlichung hat sich Rollinger et al., Univ. Innsbruck (J.M. Rollinger, E.M. Gstrein, A. Burger: Crystal forms of torasemide: new insights; Eur.J.Pharm.Biopharm. 53(2002)75-86), ausführlicher damit auseinandergesetzt und drei verschiedene Kristallformen, genannt Form I, Form II und Form A, genauer beschrieben. Dabei stellen Form I und Form II lösungsmittelfreie polymorphe Formen und Form A ein Solvat (Wasser/Alkohol) von Torasemid dar. In der Praxis haben sich für diese Formen die Kurzbezeichnungen wie z.B. T1, T2 und T3 eingebürgert, wobei T1 = Rollinger-Form I, T2 = Rollinger-Form A und T3 = Rollinger-Form II sind. Diese Kurzbezeichnung wird nachfolgend verwendet. Derzeit werden am österreichischen und deutschen Markt alle drei Formen T1, T2 und T3 von Generikaherstellern angeboten.

Typische Dosierung pro Tablette sind 5 mg und 10 mg Torasemid.

Die 3 Festformen von Torasemid T1, T2 und T3, besonders aber die seit 2006 nicht mehr geschützte Form T1, haben unter physiologischen Bedingungen eine relativ geringe Löslichkeit. Daher sind neue, feste Salze von Torasemid prinzipiell wünschenswert, da sie eine höhere Löslichkeit aufweisen und nicht zuletzt durch eine wünschenswerterweise einfache und vollständige Fällung eine verbesserte Reinigung des rohen Wirkstoffes herbeiführen können.

Der Einfachheit halber wird im Folgenden das Torasemid-Anion mit der Summenformel $C_{16}H_{19}N_4O_3S$ kurz mit „T“ bezeichnet, entsprechend wäre also CaT_2 die Kurzform für das (hemi) Calciumsalz von Torasemid.

Die vorliegende Erfindung betrifft demgemäß neue Calciumsalze von Torasemid (*N*-(Isopropylcarbamoyl)-4-*m*-toluidino-3-pyridinsulfonamid), insbesondere das Hemicalciumtorasemidat CaT_2 ($T = C_{16}H_{19}N_4O_3S$), genauer Calciumtorasemidathydrat $CaT_2 \cdot xH_2O$ (mit $x \leq 5$), speziell das Calciumtorasemidathydrat $CaT_2 \cdot 5H_2O$ sowie das durch Erhitzen der Calciumtorasemidathydrate erhältliche Calciumtorasemidat CaT_2 (wasserfrei bis praktisch wasserfrei). Das genannte Calciumtorasemidathydrat $CaT_2 \cdot 5H_2O$ bezeichnet dabei nicht nur einen kristallinen Festkörper der angegebenen Zusammensetzung sondern auch die mit ihm isostrukturellen partiellen Desolvate des Zusammensetzungsbereichs $CaT_2 \cdot 3-5H_2O$, die durch eine gleitende Abgabe von zwei nicht an Calcium gebundene Wassermoleküle unter Aufrechterhaltung des Kristallgitters entstehen. Die genannten Calciumsalze von Torasemid zeichnen sich gegenüber Torasemid *per se* durch eine verbesserte Handhabbarkeit und Löslichkeit aus. Weiters können die Calciumtorasemidhydrate leicht aus Torasemidlösungen gefällt werden, ohne dass dabei die Festformen des Torasemids T1, T2 und/oder T3 auftreten. Das Endprodukt der Fällung ist ein phasenreines Kristallinat des Calciumsalzes von Torasemid. Weiters ist bekannt, dass Schleifend利尿tika eine vermehrte Ausscheidung von Calciumionen und Magnesiumionen verursachen. Durch die Verwendung eines Calciumsalzes von Torasemid als Wirkstoff eines Arzneimittels kann gleichzeitig auch eine balancierte Calcium-Zufuhr zur Kompensation der renalen Calciumausscheidung vorgesehen werden.

Calciumsalze von Torasemid weisen die Summenformel $Ca(C_{16}H_{19}N_4O_3S)_2$ auf, wozu im Fall der Calciumtorasemidathydrate noch 3 bis 5 H_2O kommen. Die Calciumtorasemidathydrate besitzen ein orthorhombisches Kristallsystem, Raumgruppe Pbcn, mit Gitterkonstanten bei Raumtemperatur von $a = 14,8 \text{ \AA}$, $b = 7,4 \text{ \AA}$, $c = 37,4 \text{ \AA}$, und einem charakteristischen Röntgenpulverdiagramm (vgl. Fig. 1). Das Kristallgitter von Calciumtorasemidathydrat $CaT_2 \cdot 5H_2O$ enthält dabei einen neutralen Chelat-Komplex der Zusammensetzung $CaT_2 \cdot 3H_2O$, in welchem das Calciumkation von zwei Torasemidanionen durch je zwei Sauerstoffatome (ein Sulfonsäure-O und ein Harnstoff-O) sowie von drei endständigen Wassermolekülen (nur an ein Ca und nicht mehrere Ca gebunden) koordiniert wird (vgl. auch die beiliegende Fig. 3). Die Kristallstruktur wird durch zwei weitere, nicht an Ca gebundene Wassermoleküle pro Formeleinheit vervollständigt. Diese zwei nicht an Ca gebundenen Wassermoleküle sind über Wasserstoffbrücken im Gitter verankert und in frisch kristallisiertem Salz vollständig vorhanden, womit letzteres der chemischen Formel $CaT_2 \cdot 5H_2O$ entspricht. Durch partielle Entwässerung können diese beiden Wassermoleküle unter Aufrechterhaltung der oben angegebenen Gitterstruktur kontinuierlich entfernt werden, wodurch wasserärmere Varianten von $CaT_2 \cdot 5H_2O$ im Zusammensetzungsbereich $CaT_2 \cdot 3-5H_2O$ entstehen, die in Kristallographie und Röntgenpulverdiagrammen alle Hauptmerkmale von $CaT_2 \cdot 5H_2O$ beibehalten. Durch eine weitergehende Entwässerung bricht das Gitter von $CaT_2 \cdot 5H_2O$ bzw. $CaT_2 \cdot 3-5H_2O$ zusammen und es entsteht ein wasserfreies Salz CaT_2 , welches nach Ausweis seines Pulverdiagramms (vgl. Fig. 2) mikrokristallin-amorphen Charakter besitzt. Diese Form ist bei Raumtemperatur und gewöhnlicher Luftfeuchtigkeit stabil, sie geht jedoch bei Behandlung mit Wasser unverzüglich in Calciumtorasemidathydrat $CaT_2 \cdot 5H_2O$ über. In der nachfolgenden Beschreibung steht, wenn nicht anders vermerkt, $CaT_2 \cdot 5H_2O$ auch für das teilweise entwässerte Salzhydrat $CaT_2 \cdot 3-5H_2O$ gleichen Gitterbaues.

$\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ist in kaltem Wasser nur mäßig löslich und zwar bei 25 °C ca. 2 g/Liter H_2O . Der pH-Wert einer derartigen Lösung beträgt 7,8. Die Löslichkeit steigt mit der Temperatur und erreicht bei 85 °C ca. 7 g/Liter H_2O . Aus solchen Lösungen kristallisiert bei Erkalten das $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ wieder unzersetzt aus. Wesentlich größer ist die Löslichkeit in niedrigen Alkoholen und Alkohol/Wasser-Mischungen, wobei die Löslichkeit in der Reihenfolge $\text{MeOH} < \text{EtOH} < 1-/2\text{-PrOH}$ und vor allem mit der Temperatur steigt (so erreicht die Löslichkeit von $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in heißem 2-PrOH sogar um 300 g/Liter). Die aus solchen Lösungsmitteln erhaltenen Produkte ($\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) sind gewöhnlich feinkristalline weiße Mehle. $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ist weiters auch in anderen polaren organischen Lösungsmitteln wie beispielsweise DMF, DMSO, Aceton, Ethylmethyleton, THF, 1,4-Dioxan und Propylencarbonat sowie deren Mischungen mit wenig Wasser in der Hitze gut löslich. Durch Erkalten solcher Lösungen oder durch Zumischen von Wasser erhält man kristallines $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ wieder zurück.

Weiters betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von neuen Calciumsalzen von Torasemid, wobei eine Lösung umfassend Torasemidanionen in einem polaren Lösungsmittel mit Calciumionen, vorzugsweise in Form einer Lösung von Calciumsalzen, versetzt wird, worauf die Calciumsalze von Torasemid aus der Lösung abgetrennt werden. Ausgehend von verschiedenen Torasemid-Formen (T1, T2, T3 oder aber auch nicht kristallines Torasemid) und Calciumsalzen, wie beispielsweise Calciumnitrat, Calciumchlorid oder Mischungen hiervon, können z.B. in wässrigen Lösungen so wohldefinierte kristalline Calciumsalze von Torasemid als Festkörper gebildet werden. Vorzugsweise durch Zugabe einer Base, wie beispielsweise NH_4OH , NaOH , KOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, CaO , oder auch einer organischen Base, wie Isopropylamin, Triethylamin oder Hünig-Base (N,N-Diisopropylethylamin) zu Lösungen oder Suspensionen von Torasemid wird das Torasemid am Sulfonamid-NH deprotoniert, wird dadurch anionisch und geht im Fall von anfänglichen Suspensionen rasch vollständig in Lösung. Durch Zugabe eines Calciumsalzes (beispielsweise CaCl_2 , besonders jedoch $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ bzw. $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) erhält man Lösungen, aus denen das weniger lösliche Calciumsalz von Torasemid als Hydrat entweder schon während der Ca-Salz-Zugabe oder aber durch Temperaturabsenkung oder durch Wasserzugabe (im Fall der Verwendung organischer, mit Wasser mischbarer Lösungsmittel) ausfällt. Bei Verwendung von CaO und $\text{Ca}(\text{OH})_2$ als Base kann selbstverständlich die Calciumsalz-Zugabe entfallen.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft diese auch die Verwendung von Calciumsalzen von Torasemid als Arzneimittel zur oralen Verabreichung sowie die Verwendung von Calciumsalzen von Torasemid zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Bluthochdruck, Ödemen (Wasseransammlungen) oder Ergüssen auf Grund einer Herzinsuffizienz sowie dadurch verursachter Erkrankungen.

Die vorliegende Erfindung wird nun anhand einiger speziellen Ausführungsbeispiele, auf die sie jedoch keinesfalls beschränkt ist, näher erläutert.

Bei den nachstehenden Herstellungsverfahren wurde, falls nicht anders angegeben, allgemein Calciumtorasemidathydrat $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ hergestellt. Aus dem $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ist, wie bereits erwähnt, durch Erhitzen (z.B. auf 140 °C) einfach und rasch das Calciumtorasemidat CaT_2 erhältlich, wasserfrei bis praktisch wasserfrei, überwiegend amorph. Mäßiges Erhitzen (z.B. auf 70 °C) führt dagegen auch zu dem Calciumtorasemidathydrat $\text{CaT}_2 \cdot 3\text{-}5\text{H}_2\text{O}$, welches die gleiche Gitterstruktur aufweist wie das Calciumtorasemidathydrat $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Das Entwässerungsverhalten von $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ wird durch das in Fig. 4 angegebene TG-Thermogramm dargelegt. In diesem Zusammenhang sei nochmals angemerkt, dass die genaue Anzahl an Wassermolekülen des Calciumtorasemidathydrats nicht immer exakt angegeben werden kann, der Gegenstand der vorliegenden Erfindung umfaßt daher Calciumtorasemidathydrate $\text{CaT}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ mit $x \leq 5$.

Das amorphe CaT_2 verhält sich als mehlfeines Pulver normal, besitzt aber auch die besondere Lösungseigenschaften amorpher bis überwiegend amorpher Stoffe und kann daher mit Lösungsmitteln wie 2-Propanol, DMSO, DMF u.a.m. konzentrierte zähe Lösungen bilden, während

es mit Wasser sofort wieder in das kristalline $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ übergeht.

In den beiliegenden Figuren werden typische experimentelle Röntgenpulverdiagramme von Calciumtorasemidathydrat $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Fig. 1) und Calciumtorasemidat CaT_2 (Fig. 2) gezeigt, ein simuliertes Röntgenpulverdiagramm von Calciumtorasemidathydrat $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Fig. 1a) sowie ein charakteristischer Ausschnitt aus der Kristallstruktur von Calciumtorasemidathydrat $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Fig. 3).

Die Röntgenpulverdiagramme wurden aufgenommen auf einem Diffraktometer Panalytical (Philips) X'Pert MPD PW3040, Bragg-Brentano-Geometrie, Instrumenten-Radius=215 mm, fixer Divergenzspalt $0,5^\circ$, Empfangsspalt 0,3 mm, Cu-K α -Strahlung $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, Röhrenbetriebsbedingungen 40 kV und 40 mA, sekundärer Graphitmonochromator, Proportionalzählrohr, kontinuierliche Abtastung in $0,02^\circ$ -Schritten, Drehprobenträger mit runder Maske von 25 mm Durchmesser.

Fig. 1 zeigt das Röntgenpulverdiagramm von Calciumtorasemidathydrat $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, einem kristallinen weißen Festkörper mit charakteristischen Peaks. Die 2θ -Werte (Cu-K α -Strahlung) der 6 stärksten Peaks bis $2\theta = 15^\circ$ lauten $4,72^\circ$, $7,60^\circ$, $11,92^\circ$, $12,84^\circ$, $13,34^\circ$ und $14,20^\circ$, jeweils mit einer Abweichung von $\pm 0,2^\circ$. Fig. 1a zeigt ein simuliertes Röntgenpulverdiagramm von Calciumtorasemidathydrat $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (berechnet aus den Kristallstrukturdaten mit Hilfe des Programms MERCURY, The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK), wobei die Übereinstimmung mit dem experimentell ermittelten Röntgenpulverdiagramm evident ist.

Fig. 2 zeigt das Röntgenpulverdiagramm von Calciumtorasemidat CaT_2 , wobei zur Erlangung von CaT_2 Calciumtorasemidathydrat $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ thermisch entwässert wurde (Entwässerung 1 Stunde bei 150°C). Die 2θ -Werte (Cu-K α -Strahlung) der 3 stärksten Peaks lauten $5,15 \pm 0,2^\circ$, $5,8 \pm 0,2^\circ$ und $19,5 \pm 1^\circ$.

Aus Fig. 3 ist ersichtlich, dass kristallographisch die beiden Torasemidanionen und zwei der drei Wassermoleküle des Chelat-Komplexes $\text{Ca}(\text{Torasemidat})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ äquivalent sind. Ebenso sind die beiden freien Wassermoleküle symmetrisch äquivalent. Das Calcium und ein Wassermolekül (O1w) treten kristallographisch nur einfach auf, weil sie auf einer zweizähligen Drehachse liegen, während alle anderen Konstituenten abseits davon zweifach auftreten. Daraus resultiert eine chemische Summenformel $\{\text{Ca}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{S})_2\}(\text{H}_2\text{O})_2$ bzw. $\text{Ca}(\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_5$. Der Zusammenhalt dieser Bausteine im Kristallgitter erfolgt außer über van-der-Waalskräfte durch Wasserstoffbrückenbindungen, die von den beiden Stickstoffatomen N(1) und N(4) sowie von den Wassermolekülen ausgehen (H-Donatoren) und die entweder Stickstoffatome (N(3) und N(2) oder Sauerstoffatome (O(1), O(2)) oder Sauerstoffatome von Wassermolekülen (O(1w), O(3w) als H-Brückenakzeptoren haben (Abbildung 3). Aufgrund der röntgenographisch bestimmten Kristallstruktur verhalten sich die beiden freien Wassermoleküle (O(3w) und O(3wa)) zeolithisch (also 2 der 5 Wassermoleküle pro Formeleinheit), d.h. sie können teilweise abgegeben werden ohne dass sich die Kristallstruktur nennenswert ändert. So hatte der für die Einkristallstrukturanalyse verwendete Kristall, der sich lange Zeit an trockener Luft befand, laut Kristallstrukturverfeinerung einen derartigen Wasserdefizit und deshalb die chemische Summenformel $\text{Ca}(\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{S})_2 \cdot 4,27\text{H}_2\text{O}$. Beim Erhitzen des Calciumtorasemidathydrat $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ gehen zuerst unter Beibehaltung der Kristallstruktur diese beiden Wassermoleküle teilweise oder ganz verloren. Erst danach werden auch die an Ca gebundenen Wassermoleküle abgegeben und das Kristallgitter bricht schlagartig zusammen, das wasserfreie Calciumtorasemidat CaT_2 entsteht. Dieser Übergang ist für eine Pulverprobe durch das Thermogramm von Fig. 4 wiedergegeben, das Endprodukt der Entwässerung, CaT_2 , ist durch sein Röntgenpulverdiagramm (Fig. 2) belegt.

Beispiele:

1) Herstellung aus Wasser mit $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ und Ammoniumhydroxid:

Ein 1-Liter Dreihalskolben mit Rührwerk wurde mit 40 g Torasemid (0,1148 m) und 400 ml H_2O beladen. Der Suspension wurde bei Raumtemperatur (30 °C) unter starkem Rühren im Laufe von 10 Minuten 12 ml Ammoniumhydroxyd (20-25 % NH_3) in 30 ml H_2O zugetropft und so eine klare Lösung erhalten, die filtriert wurde. Dem Filtrat wurde im Laufe von 30 Minuten unter starkem Rühren eine Lösung von 8,45 g $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 40 ml H_2O zugetropft. Es entstand ein weißer feinkristalliner Niederschlag von $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Zur Vervollständigung der Fällung wurde noch eine weitere Stunde gerührt und danach der Niederschlag mit einer Nutsche abfiltriert, in 150 ml H_2O aufgeschlämmt und nochmals über eine Nutsche abfiltriert. Das feuchte Produkt wurde bei 60 °C im Trockenschrank 12 Stunden getrocknet und ergab ein feinkristallines weißes Salz, Ausbeute 43,6 g = 92 % der Theorie. Eine Überprüfung mit Röntgenpulverdiffraktion ergab das Vorliegen von phasenreinem $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

2) Herstellung aus Wasser mit $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ und Natriumhydroxid:

Ein 1-Liter Dreihalskolben mit Rührwerk wurde mit 40 g Torasemid (0,1148 m) und 400 ml H_2O beladen. Der Suspension wurde bei Raumtemperatur (30 °C) unter starkem Rühren im Laufe von 10 Minuten 4,60 g NaOH in 30 ml H_2O zugetropft und so eine klare Lösung erhalten, die filtriert wurde. Dem Filtrat wurde im Laufe von 30 Minuten unter starkem Rühren eine Lösung von 8,45 g $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 40 ml H_2O zugetropft. Es entstand ein weißer feinkristalliner Niederschlag von $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Zur Vervollständigung der Fällung wurde noch eine weitere Stunde gerührt und danach der Niederschlag mit einer Nutsche abfiltriert, in 150 ml H_2O aufgeschlämmt und nochmals über Nutsche abfiltriert. Das feuchte Produkt wurde bei 60 °C im Trockenschrank 12 Stunden getrocknet und ergab ein feinkristallines weißes Salz, Ausbeute 42,6 g $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ = 90 % der Theorie. Eine Überprüfung mit Röntgenpulverdiffraktion ergab das Vorliegen von phasenreinem $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

3) Herstellung aus Wasser/Ethanol (vv=1/1) mit $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ und Ammoniumhydroxid:

250 ml Wasser/Ethanol (vv 1:1) wurden in einem Erlenmeyerkolben mit Magnetrührer auf 70 °C erhitzt, 20 g Torasemid zugegeben, danach unter intensivem Rühren im Laufe einer Minute 6 ml Ammoniumhydroxid (20-25 % NH_3) zugetropft und schließlich noch mehrere Minuten bis zur Bildung einer klaren Lösung gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 6,80 g $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in 20 ml H_2O im Laufe von 2 Minuten zugetropft. Diese Lösung wurde unter beständigem Rühren langsam auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, wobei $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ auskristallisierte. Nach einer Stunde wurde das gebildete $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ abfiltriert, mit 50 ml eiskaltem Wasser gewaschen und 24 Stunden an Luft getrocknet. Ausbeute 21,10 g = 89 % der Theorie als feinkristallines weißes Salz. Eine Überprüfung mit Röntgenpulverdiffraktion ergab phasenreines $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

4) Herstellung aus Wasser/2-Propanol (v/v=1/1) mit $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ und Ammoniumhydroxid:

250 ml Wasser/2-Propanol (v/v 1:1) wurden in einem Erlenmeyerkolben mit Magnetrührer auf 70 °C erhitzt, 20 g Torasemid zugegeben, danach unter intensivem Rühren im Laufe einer Minute 6 ml Ammoniumhydroxid (20-25 % NH_3) zugetropft und schließlich noch mehrere Minuten bis zur Bildung einer klaren Lösung gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 6,80 g $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in 20 ml H_2O im Laufe von 2 Minuten zugetropft. Diese Lösung wurde unter beständigem Rühren langsam auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, wobei $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ auskristallisierte. Nach einer Stunde wurde das gebildete $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ abfiltriert, mit 50 ml eiskaltem Wasser gewaschen und 24 Stunden an Luft getrocknet. Ausbeute 15,9 g = 67 % der Theorie als feinkristallines weißes Salz. Die röntgenographische Prüfung ergab phasenreines $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Aus der Mutterlauge kristallisierten nach 24 Stunden noch weitere 3,7 g $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

5) Herstellung aus Wasser/Aceton (vv=1/1) mit $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ und Ammoniumhydroxid:

250 ml Wasser/Aceton (v/v=1:1) wurden in einem Erlenmeyerkolben mit Magnetrührer auf 70 °C erhitzt, 20 g Torasemid zugegeben, danach unter intensivem Rühren im Laufe einer Minute 6 ml Ammoniumhydroxid (20-25 % NH_3) zugetropft und schließlich noch mehrere Minuten bis zur Bildung einer klaren Lösung gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 6,80 g $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in 20 ml H_2O im Laufe von 2 Minuten zugetropft. Diese Lösung wurde unter beständigem Rühren langsam auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, wobei $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ auskristallisierte. Nach einer Stunde wurde das gebildete $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ abfiltriert, mit 50 ml eiskaltem Wasser gewaschen und 24 Stunden an Luft getrocknet. Ausbeute 20,6 g = 87 % der Theorie als feinkristallines weißes Salz. Die röntgenographische Prüfung ergab phasenreines $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Aus der Mutterlauge kristallisierten nach 24 Stunden noch weitere 0,8 g $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

6) Herstellung aus Wasser mit $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ und Triethylamin:

Ein Erlenmeyerkolben wurde mit 10 g Torasemid (0,0287 mol) und 100 ml H_2O beladen. Der Suspension wurde bei Raumtemperatur (25 °C) unter starkem Rühren 3 g Triethylamin zugesetzt, noch 5 Minuten weiter gerührt und die beinahe klare Lösung filtriert. Dem Filtrat wurden unter starkem Rühren im Lauf von 30 Minuten 2,15 g $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,0585 mol) zugesetzt. Der entstandene weiße Brei wurde mit einer Nutsche abfiltriert, der Feststoff in 100 ml Wasser aufgeschlämmt, mit Nutsche abfiltriert und 24 Stunden an der Luft getrocknet. Ausbeute 11,1 g = 94 % der Theorie als feinkristallines weißes Salz. Die röntgenographische Prüfung ergab phasenreines $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

7) Herstellung aus Wasser mit $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ und Isopropylamin:

Ein Erlenmeyerkolben wurde mit 10 g Torasemid (0,0287 mol) und 100 ml H_2O beladen. Der Suspension wurde bei Raumtemperatur (25 °C) unter starkem Rühren 2 g Isopropylamin (0,0338 mol) zugesetzt, noch 5 Minuten weiter gerührt und die beinahe klare Lösung filtriert. Dem Filtrat wurden unter starkem Rühren im Lauf von 30 Minuten 2,15 g $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,0585 mol) zugesetzt. Der entstandene weiße Brei wurde mit einer Nutsche abfiltriert, der Feststoff in 100 ml Wasser aufgeschlämmt, mit Nutsche abfiltriert und 24 Stunden an der Luft getrocknet. Ausbeute 11,0 g = 93 % der Theorie als feinkristallines weißes Salz. Die röntgenographische Prüfung ergab phasenreines $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

8) Herstellung aus Wasser mit $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und Hünig-Base (N,N-Diisopropylethylamin):

Ein Erlenmeyerkolben wurde mit 10 g Torasemid (0,0287 mol) und 100 ml H_2O beladen. Der Suspension wurde bei Raumtemperatur (25 °C) unter starkem Rühren 3,9 g Hünig-Base zugesetzt, noch 5 Minuten weiter gerührt und die beinahe klare Lösung filtriert. Dem Filtrat wurden unter starkem Rühren im Lauf von 30 Minuten 2,15 g $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,0585 mol) zugesetzt. Der entstandene weiße Brei wurde mit einer Nutsche abfiltriert, der Feststoff in 100 ml Wasser aufgeschlämmt, mit Nutsche abfiltriert und 24 Stunden an der Luft getrocknet. Ausbeute 11,0 g = 93 % der Theorie als feinkristallines weißes Salz. Die röntgenographische Prüfung ergab phasenreines $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

9) Herstellung aus 2-Propanol/Wasser (v/v=4/1) und $\text{Ca}(\text{OH})_2$:

In einem Erlenmeyerkolben (500 ml) wurden 2,55 g $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (zur Analyse Merck #2047, min 96 % $\text{Ca}(\text{OH})_2$, CaCO_3 max 3 %) in 80 ml 2-Propanol und 20 ml Wasser aufgeschlämmt und zum Sieden erhitzt. Der Suspension wurden 10 g Torasemid (0,0287 mol) zugesetzt und 5 Minuten in Hitze intensiv gerührt. Die trübe Lösung wurde filtriert und dem noch heißen klaren Filtrat unter intensivem Rühren und Abkühlung auf Raumtemperatur im Laufe von 30 Minuten 200 ml Wasser zugetropft. Danach wurde unter anhaltendem Rühren im Eisbad auf 10 °C

abgekühlt und schließlich das gefällte Salz mit einer Nutsche abfiltriert und 24 Stunden an Luft getrocknet. Ausbeute 9,4 g $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ als feinkristallines weißes Salz. Die röntgenographische Prüfung ergab phasenreines $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

5 10) Rekristallisation aus Ethanol/Wasser:

Ein Rundkolben mit Rührer und Rückflußkühler wurde mit 100 ml Ethanol (96 %, 4 % H_2O) und 24 g $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ beschickt und die Mischung unter kräftigem Rühren zum Sieden erhitzt. Die beinahe klare Lösung wurde filtriert, dem erkaltenden Filtrat im Laufe von 30 Minuten 500 ml kaltes H_2O unter beständigem Rühren zugetropft und anschließend noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde ein feinweißer Niederschlag erhalten, der abgenutscht und im Trockenschrank bei 50 °C für 12 Stunden getrocknet wurde. Ausbeute: 19,2 g $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (80 % der Theorie). Die röntgenographische Prüfung ergab phasenreines $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

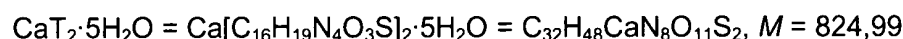
15 11) Rekristallisation aus 2-Propanol/Wasser:

Ein Rundkolben mit Rührer und Rückflußkühler wurde mit 100 ml 2-Propanol beschickt und dieses zum Sieden erhitzt. Danach wurden 30 g $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ zugefügt und unter kräftigem Rühren in wenigen Minuten eine nahezu klare Lösung erhalten, die filtriert wurde. Dem Filtrat wurden unter beständigem Rühren in 30 Minuten 500 ml kaltes Wasser zugetropft, wodurch $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ausfiel. Zur Vervollständigung der Fällung wurde noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde ein feinweißer Niederschlag erhalten, der abgenutscht und im Trockenschrank bei 50 °C 12 Stunden getrocknet wurde. Ausbeute: 25,7 g $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (86 % der Theorie). Die röntgenographische Prüfung ergab phasenreines $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

25 12) Entwässerung von kristallinem $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ zu CaT_2 :

10,00 g $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ wurden in eine Glasschale von 10 cm Durchmesser ausgebreitet und 6 Stunden bei 140 °C in einem Trockenschrank getrocknet. Der Gewichtsverlust betrug 10,82 % der Einwaage. Der theoretische Wassergehalt von $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ beträgt 10,92 %. Das reinweiße feinkörnige Produkt von wasserfreiem CaT_2 zeigte im Röntgenpulverdiagramm (Cu-K α -Strahlung) zwei sehr breite Peaks bei 5,9° mit Halbwertsbreite ca. 2,5° und bei 19,8° mit Halbwertsbreite ca. 8°. Das so erhaltene CaT_2 ist an Luft stabil und nur schwach hygroskopisch (Gewichtszunahme von 5,3 g offen aufbewahrt CaT_2 im Laufe von 7 Tagen 1,2 %). Mit Wasser vermischt geht es in wenigen Minuten in kristallines $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ über.

Elementaranalyse von $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$



Chemische Zusammensetzung:

	Berechnet %	Gefunden
C	46,59	46,70
H	5,86	5,74
Ca	4,86	4,72
N	13,58	13,73
O	21,33	(21,62, aus Differenz auf 100)
S	7,77	7,49
H_2O	10,92	10,82 (Hydratwasser, durch Trocknung bei 140 °C)

Die gefundenen Werte für C, H, N, und S beruhen auf einer Doppelanalyse.

55 **Röntgenpulverdiagramm von $\text{CaT}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$**

Instrument: Panalytical (Philips) X'Pert MPD PW3040, Bragg-Brentano-Geometrie, Instrumenten-Radius=215 mm, fixer Divergenzspalt 0,5°, Empfangsspalt 0,3 mm, Cu-K α -Strahlung $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, Röhrenbetriebsbedingungen 40 kV und 40 mA, sekundärer Graphitmonochromator, Proportionalzählrohr, kontinuierliche Abtastung in 0,02°-Schritten, Drehprobenträger mit runder Maske 25 mm.

Kristalliner weißer Festkörper mit charakteristischem Röntgenpulverdiagramm (Fig. 1):

Die 2 θ -Werte (Cu-K α -Strahlung) der 6 stärksten Peaks bis 2 θ =15° lauten: 4,72, 7,60, 11,92, 12,84, 13,34, 14,20 $\pm$ 0,2°.

Röntgenpulverdiagramm von CaT₂

Instrument: Panalytical (Philips) X'Pert MPD PW3040, Bragg-Brentano-Geometrie, Instrumenten-Radius=215 mm, fixer Divergenzspalt 0,5°, Empfangsspalt 0,3 mm, Cu-K α -Strahlung $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, Röhrenbetriebsbedingungen 40 kV und 40 mA, sekundärer Graphitmonochromator, Proportionalzählrohr, kontinuierliche Abtastung in 0,02°-Schritten, Drehprobenträger mit runder Maske 25 mm.

Kristalliner weißer Festkörper mit charakteristischem Röntgenpulverdiagramm (Fig. 2):

Die 2 θ -Werte (Cu-K α -Strahlung) der 3 Peaks lauten: 5,15 $\pm$ 0,2°, 5,8 $\pm$ 0,2° und 19,5 $\pm$ 1°.

Thermogravimetrieanalyse von CaT₂·5H₂O

Instrument: DuPont 9900 Thermobalance, Aufheizgeschwindigkeit 5 °C/min, Spülgas N₂, Einwage 11,770 mg CaT₂·5H₂O.

Die Probe von CaT₂·5H₂O zeigt ab 40 °C einen kontinuierlich zunehmenden Wasserverlust, der bei ~90 °C zwei H₂O pro Formeleinheit entspricht. Danach folgt eine steile Gewichtsabnahme bis ~110 °C, welche der vollständigen Entwässerung zu CaT₂ entspricht.

Patentansprüche:

1. Calciumsalze von Torasemid *N*-(Isopropyl-carbamoyl)-4-*m*-toluidino-3-pyridinsulfonamid.
2. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich das Hemicalciumsalz von Torasemid *N*-(Isopropyl-carbamoyl)-4-*m*-toluidino-3-pyridinsulfonamid.
3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, nämlich Hemicalciumtorasemidathydrate CaT₂·xH₂O (mit x $\leq$ 5).
4. Verbindung nach Anspruch 3, nämlich Hemicalciumtorasemidathydrat CaT₂·5H₂O.
5. Verbindung nach Anspruch 3, nämlich Hemicalciumtorasemidathydrat CaT₂·3-5H₂O.
6. Verbindung nach Anspruch 2, nämlich Calciumtorasemidat CaT₂ (wasserfrei bis praktisch wasserfrei).
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, *gekennzeichnet durch* ein orthorhombisches Kristallsystem, Raumgruppe Pbcn, mit Gitterkonstanten bei Raumtemperatur von a = 14,8 Å, b = 7,4 Å, c = 37,4 Å.
8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, *gekennzeichnet durch* ein Röntgenpulver-

diagramm umfassend 2θ -Werte (Cu-K α -Strahlung) der Peaks bis $2\theta=15^\circ$ mit 4,72, 7,60, 11,92, 12,84, 13,34, 14,20 $\pm 0,2^\circ$.

- 5 9. Verbindung nach Anspruch 6, *gekennzeichnet durch* ein Röntgenpulverdiagramm umfassend 2θ -Werte (Cu-K α -Strahlung) der Peaks mit 5,15, 5,8 und $19,5 \pm 0,2^\circ$.
- 10 10. Verfahren zur Herstellung von Calciumsalzen von Torasemid, *dadurch gekennzeichnet*, dass eine Lösung umfassend Torasemidionen in einem polaren Lösungsmittel mit Calciumionen versetzt wird, worauf die Calciumsalze von Torasemid aus der Lösung abgetrennt werden.
11. Verfahren nach Anspruch 10, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Calciumionen in Form einer Lösung von Calciumsalzen zugesetzt werden.
- 15 12. Verfahren nach Anspruch 11, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Calciumsalze ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Calciumnitrat und Calciumchlorid, insbesondere $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ bzw. $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$; sowie Mischungen hiervon.
- 20 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 12, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Torasemidionen durch Zugabe einer Base zu der Lösung erhalten werden.
- 25 14. Verfahren nach Anspruch 13, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Base ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend anorganische Basen, wie NH_4OH , NaOH , KOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, CaO , und organische Basen, wie Isopropylamin, Triethylamin und Hünig-Base (N,N-Diisopropylethylamin).
- 30 15. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 14, *dadurch gekennzeichnet*, dass Torasemidionen durch Zugabe von NaOH zu einer Lösung von Torasemid in einem polaren Lösungsmittel erhalten werden, worauf diese Lösung mit CaCl_2 oder einer Lösung hiervon versetzt wird, worauf die Calciumsalze von Torasemid aus der Lösung abgetrennt werden.
16. Verwendung von Calciumsalzen von Torasemid als Arzneimittel zur oralen Verabreichung.
- 35 17. Verwendung von Calciumsalzen von Torasemid zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Bluthochdruck, Ödemen (Wasseransammlungen) oder Ergüssen auf Grund einer Herzinsuffizienz sowie dadurch verursachter Erkrankungen.

Hiezu 3 Blatt Zeichnungen

40

45

50

55



Fig. 1

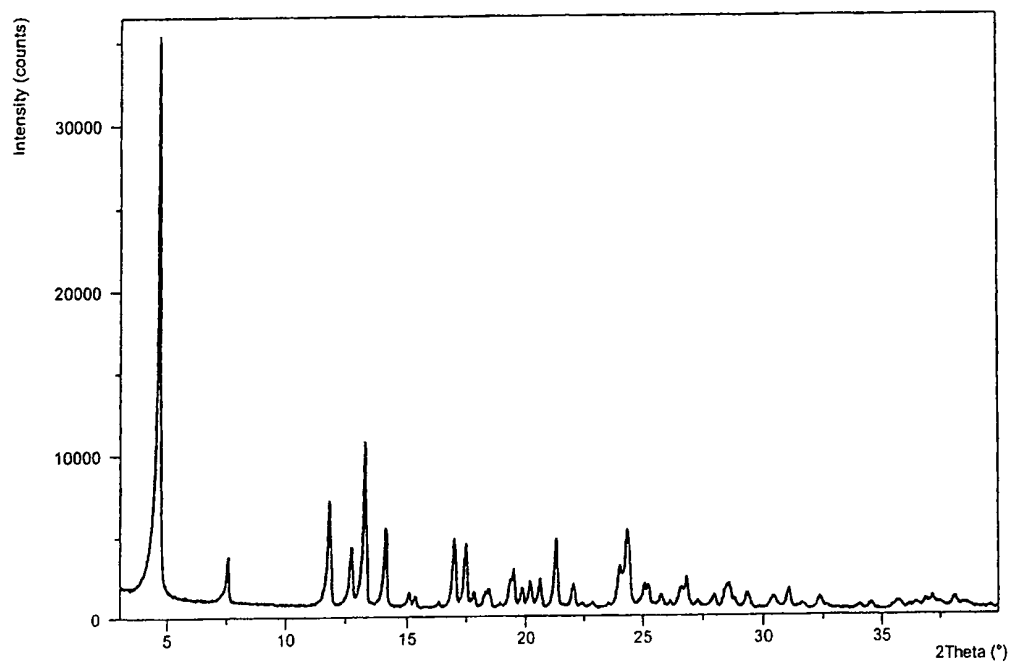


Fig. 1a

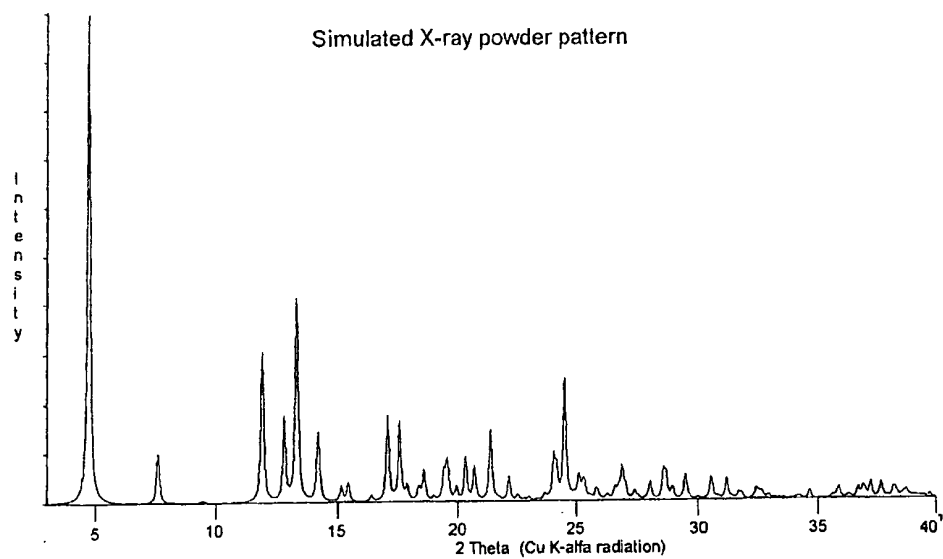
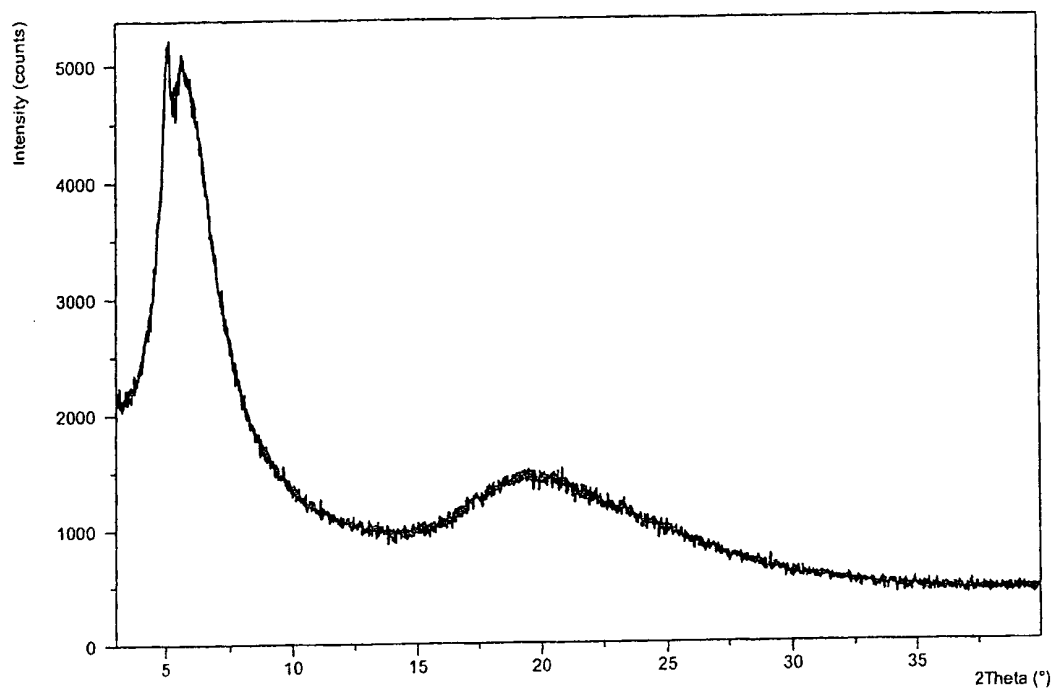




Fig. 2



ORTEP diagram of the crystal structure of the title compound, showing the central Ca1 atom coordinated by two water molecules (O2W, O3W) and two pyridine rings (N1, N2). The structure is shown with thermal ellipsoids at the 50% probability level. Displacement ellipsoid coefficients are provided in the table below.

Atom	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ¹²	U ¹³	U ²³
Ca1	0.012	0.012	0.012	0.000	0.000	0.000
N1	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
N2	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O1	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O2	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O3	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O4	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O5	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O6	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O7	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O8	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O9	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O10	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O11	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O12	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O13	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O14	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O15	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O16	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O17	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O18	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O19	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O20	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O21	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O22	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O23	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O24	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O25	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O26	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O27	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O28	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O29	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O30	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O31	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O32	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O33	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O34	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O35	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O36	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O37	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O38	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O39	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O40	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O41	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O42	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O43	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O44	0.015	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000
O45	0.015	0.				

The TGA plot shows the thermal stability of poly(2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxane). The y-axis represents the remaining mass as a percentage of the original sample (TG / %), ranging from 88 to 100. The x-axis represents the temperature in degrees Celsius, ranging from 40 to 160. The curve remains at 100% mass until approximately 80 °C, after which it begins to decline. A tangent line is drawn at the point where the mass loss begins, labeled 'Onset: 93.4 °C'. The mass continues to decrease, reaching a plateau of approximately 89% mass around 120 °C. A vertical double-headed arrow indicates the total mass change from 100% to approximately 89%, labeled 'Mass Change: -10.82 %'.

Temperature / °C	TG / %
40	100.0
60	100.0
80	100.0
93.4	Onset of mass loss
100	~95.0
120	~89.0
140	~89.0
160	~88.5