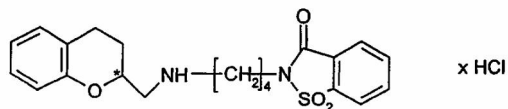


Изобретение относится к солям производных аминометилхромана, в особенности к термодинамически стабильному кристаллическому гидрохлориду (R)-(-)-2-{N-[4-(1,1-диоксидо-3-оксо-2,3-дигидро-бензизотиазол-2-ил)бутил]аминометил}-хромана.

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_{1A} - агониста он, между прочим, предлагается в качестве нейрозащитного активного вещества в лекарственных средствах, в особенности для лечения и профилактики нейрональных дегенерации 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_{1A}-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° С происходит превращение в твердой фазе (эндотермический пик на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии; фиг. 1). Теплота превращения составляет 24джоуль/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⁻¹]:
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. ¹³C-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⁻¹]:
105, 121, 152, 169, 195, 224, 247, 286, 300, 335, 345, 391, 410, 420, 426, 455, 485.

6. Раман-спектр (см. фиг. 6) [см⁻¹]:
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, ¹³C-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_{1A}-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

0,5г Известного метастабильного гидрохлорида (R)-(-)-2-{N-[4-(1,1-диоксид-3-оксо-2,3-дигидро-бензизотиазол-2-ил)бутил]аминометил}хромана суспендируют в 8мл 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

0,5г Известного метастабильного гидрохлорида (R)-(-)-2-{N-[4-(1,1-диоксид-3-оксо-2,3-дигидро-бензизотиазол-2-ил)бутил]аминометил}хромана суспендируют в 7мл 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

0,5г Известного метастабильного гидрохлорида (R)-(-)-2-{N-[4-(1,1-диоксид-3-оксо-2,3-дигидро-бензизотиазол-2-ил)бутил]аминометил}хромана суспендируют в 6мл смеси ацетона и 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

1,7г Известного метастабильного гидрохлорида (R)-(-)-2-{N-[4-(1,1-диоксид-3-оксо-2,3-дигидро-бензизотиазол-2-ил)бутил]аминометил}хромана суспендируют в 14мл 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

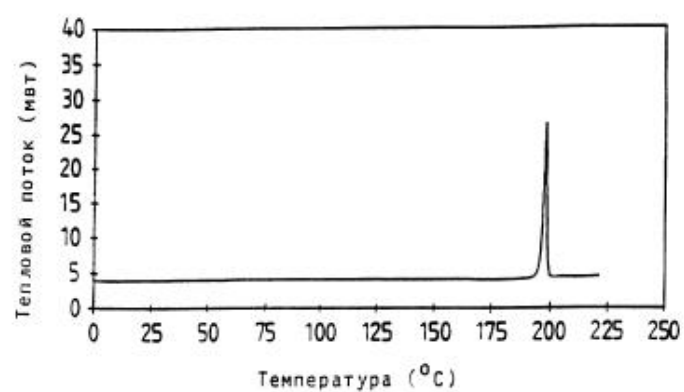
0,4г Известного метастабильного гидрохлорида (R)-(-)-2-{N-[4-(1,1-диоксид-3-оксо-2,3-дигидро-бензизотиазол-2-ил)бутил]аминометил}хромана суспендируют в 7мл смеси ацетона с этанолом в соотношении 6:1. В суспензию вносят продукт примера 1 в качестве затравки и перемешивают в течение недели при 30°C. Осадок отфильтровывают и высушивают в вакууме при комнатной температуре до постоянного веса. Для проверки на количественное превращение снимают термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии.

Пример 6

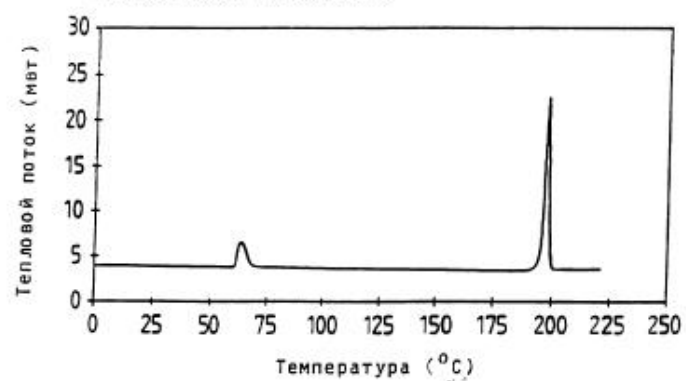
0,5г Известного метастабильного гидрохлорида (R)-(-)-2-{N-[4-(1,1-диоксид-3-оксо-2,3-дигидро-бензизотиазол-2-ил)бутил]аминометил}хромана суспендируют в 10мл изопропанола. В суспензию вносят продукт примера 1 в качестве затравки и перемешивают в течение 6 часов при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают и высушивают в вакууме при комнатной температуре до постоянного веса. Для проверки на количественное превращение снимают термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии.

Термограмма дифференциальной сканируемой калориметрии для
известного и предлагаемого гидрохлоридов

Известный гидрохлорид

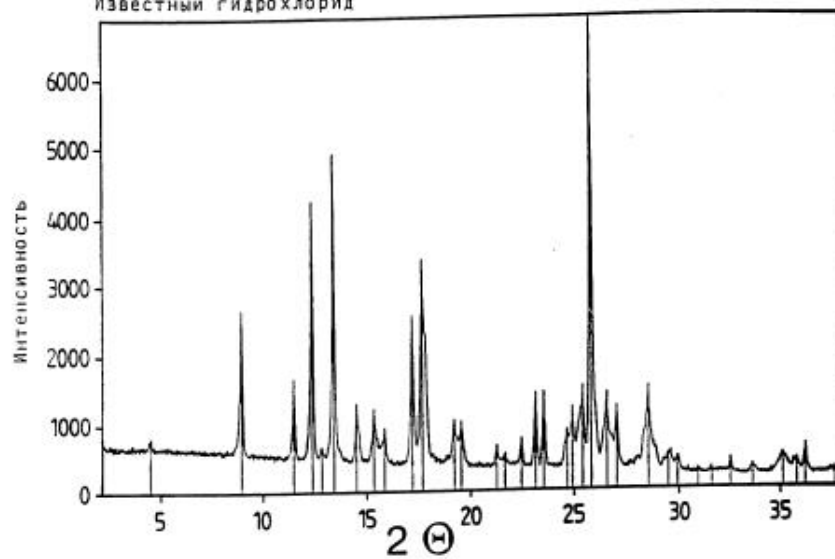


Предлагаемый гидрохлорид

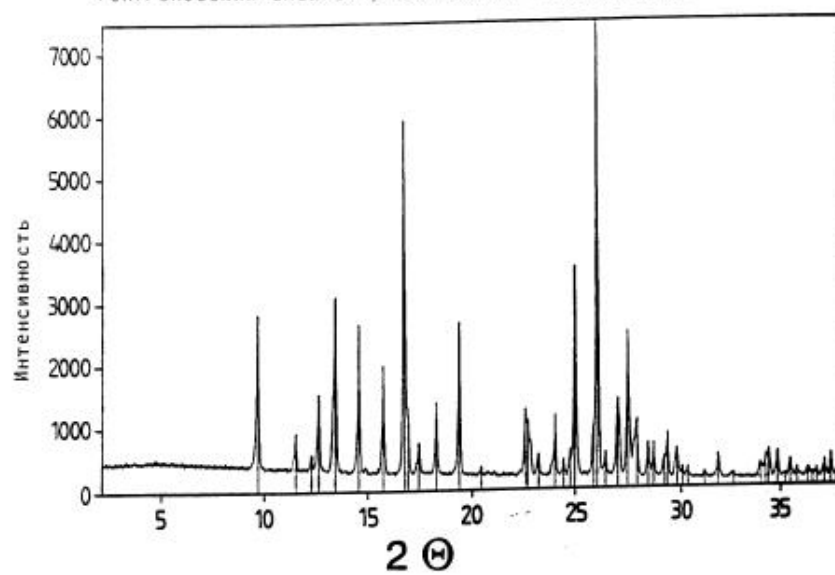


Фиг. 1

Рентгеновский анализ известного и предлагаемого гидрохлоридов
Известный гидрохлорид

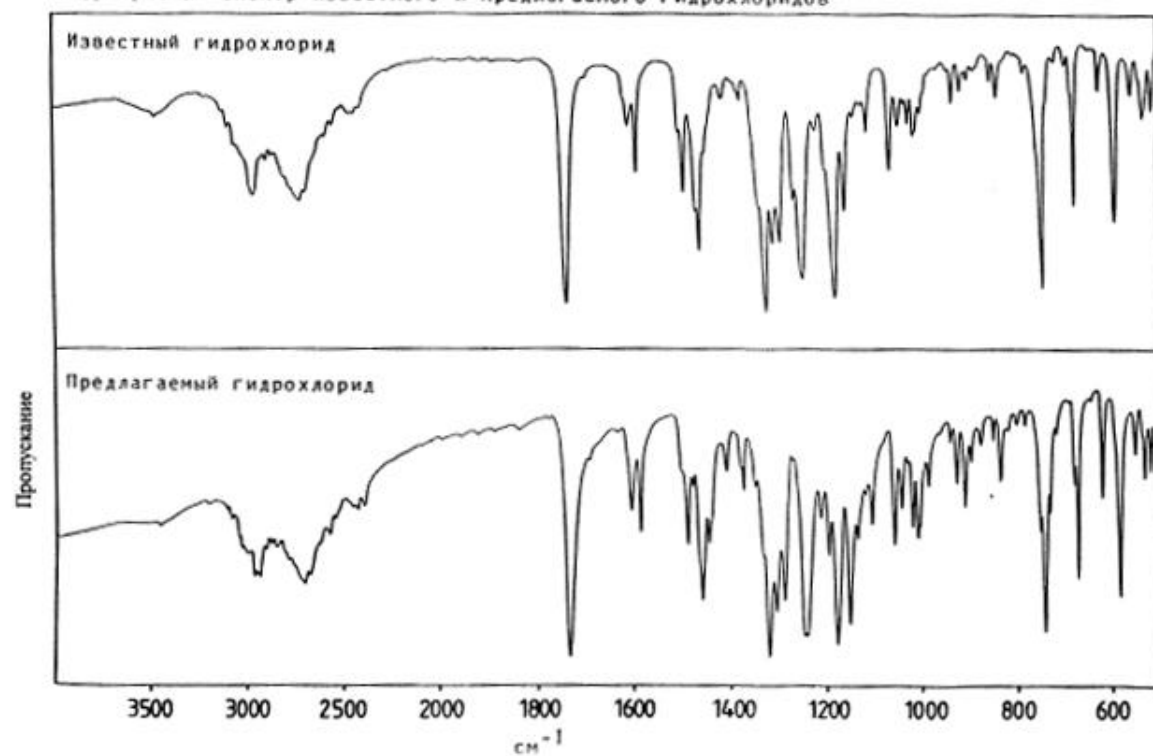


Рентгеновский анализ предлагаемого гидрохлорида



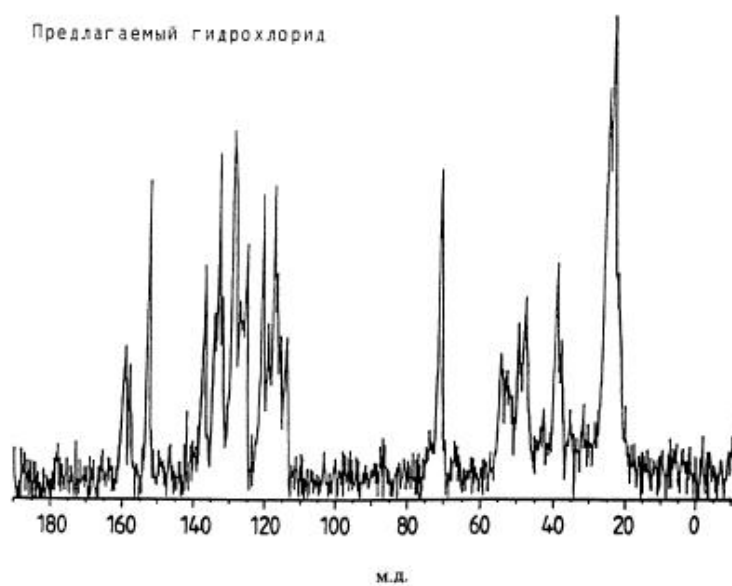
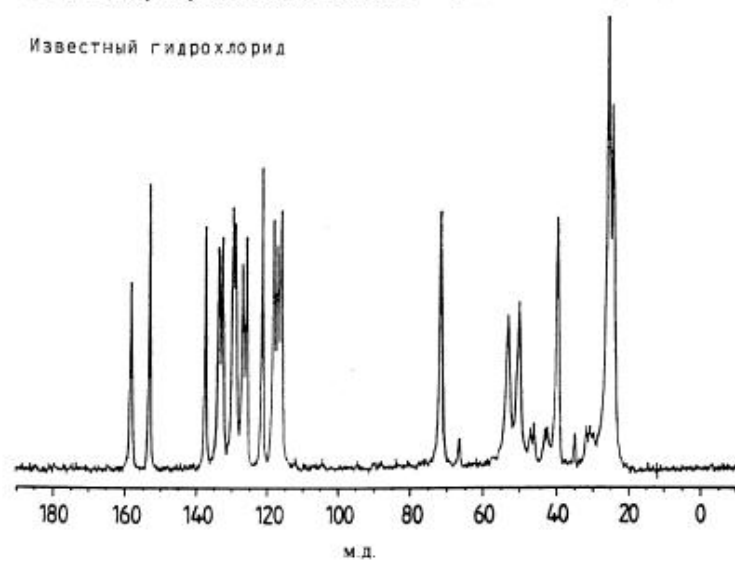
Фиг. 2

Инфракрасный спектр известного и предлагаемого гидрохлоридов



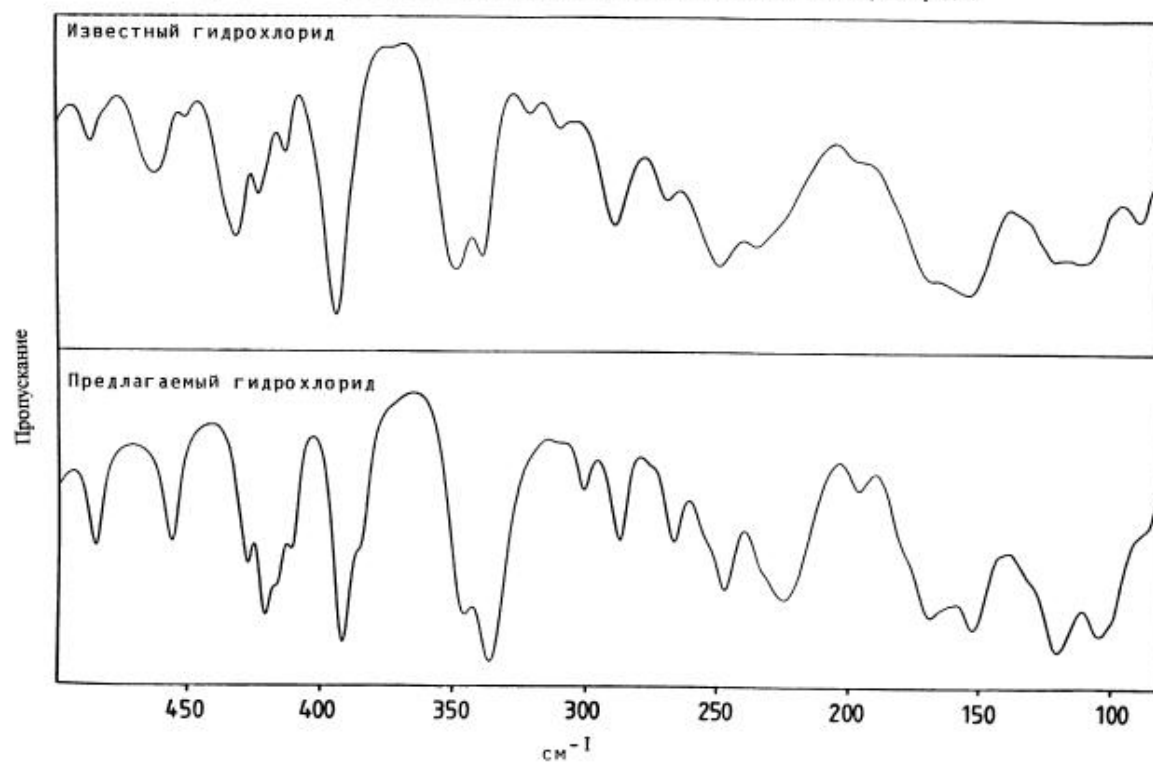
Фиг. 3

^{13}C -ЯМР-спектр твердого тела для известного и предлагаемого гидрохлоридов.



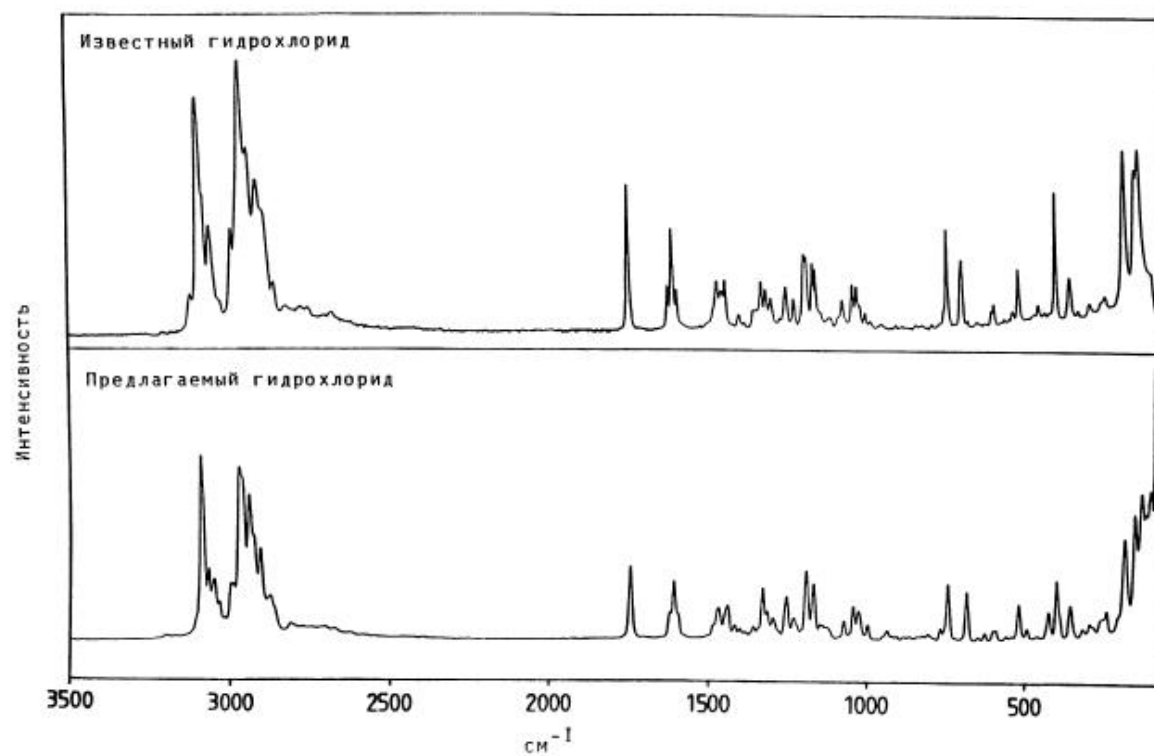
Фиг. 4

Спектр в дальней инфракрасной области для известного и предлагаемого гидрохлоридов



Фиг. 5

Раман-спектр известного и предлагаемого гидрохлоридов



Фиг. 6