

P 0 3 0 2 8 7 4

22

22702

A2

K i v o n a t

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Eljárás

✓ Risperidon előállítására

A találmány risperidon új formáira vonatkozik amelyeket A formának, B formának és E formának neveztek el. A találmány tárgyát képezik továbbá a különböző formák előállítási eljárásai is. A találmány a risperidon előállítási eljárását is magában foglalja. A találmány az új risperidon formákat tartalmazó gyógyszerkészítményekre és azok alkalmazási módszereire is vonatkozik.

PK

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

## ELJÁRÁS RISPERIDON ELŐÁLLÍTÁSÁRA

## A TALÁLMÁNY ALKALMAZÁSI TERÜLETE

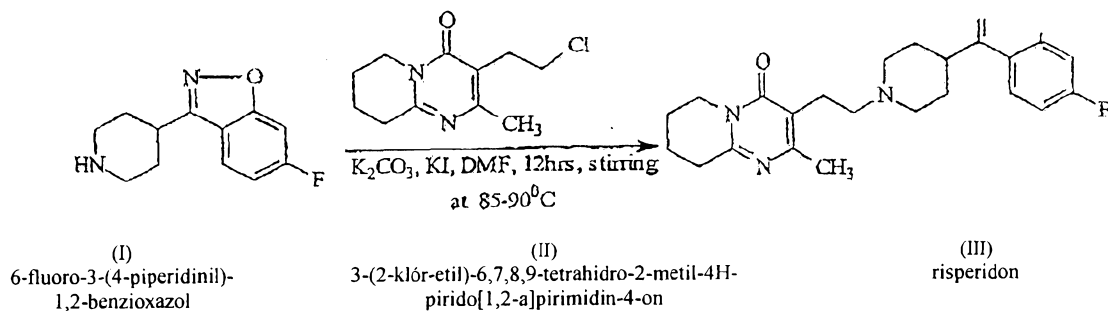
Jelen találmány a risperidon új polimorf módosulataira vonatkozik. Jelen találmány a risperidon polimorf módosulatainak előállítási eljárásaira is vonatkozik.

## A TALÁLMÁNY HÁTTERE

A RISPERDAL<sup>®</sup> (risperidon) egy olyan antipszichotikus szer, amely egy új kémiai osztályba, a benzioxazol-származékokhoz tartozik. A kémiai elnevezése 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzioxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on.

A 4,804,663 sz. amerikai szabadalom, amelyet hivatkozásként építettünk be, leírja a risperidon szintézisét. A risperidont a következő két intermedier kondenzációjával lehet előállítani dimetil-formamidban (DMF), lúgos körülmények között ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , ill.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), katalitikus mennyiségű kálium-jodid jelenlétében: 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-

benzioxazol (I vegyület) és 3-(2-klór-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on (II vegyület). A nyers risperidon terméket (III) DMF és izopropanol elegyből 46 %-os teljes hozam mellett kristályosítják át.



A polimorfia egyetlen vegyület különböző kristályformában való előfordulását jelenti, és ami jellemző tulajdonsága néhány molekulának és molekula komplexnek. Tehát a polimorf módosulatok olyan különböző szilárd anyagok, amelyeknek a molekulaszervezete azonos, mégis minden egyes polimorf módosulatnak más lehet a fizikai tulajdonsága. Egyetlen vegyület ezért számos olyan polimorf módosulatot eredményezhet, ahol minden egyes formának különböző és eltérő fizikai tulajdonságai lehetnek, mint pl. a különböző oldékonysági profil, különböző olvadásponti hőmérsékletek és/vagy különböző röntgen diffrakciós csúcsok. Miután egyes polimorf módosulatok oldékonysága különböző lehet, ezért a gyógyászati polimorf módosulatok létezésének az azonosítása rendkívül fontos amiatt, hogy olyan gyógyszereket lehessen előállítani, amelyeknek az oldódási profilját előre lehet jelezni. Szükség van arra, hogy egy gyógyszer valamennyi szilárd formáját, beleértve a polimorf módosulatokat is megvizsgáljuk, és meghatározzuk minden egyes polimorf módosulat stabilitását, oldékonyságát és folyási tulajdonságát. Egy vegyület polimorf módosulatait laboratóriumban röntgendiffrakciós spektroszkópiával és más módszerekkel, mint pl. infravörös spektroszkópiával lehet megkülönböztetni. A polimorf módosulatokra és a polimorf módosulatok gyógyászati alkalmazására vonatkozó átfogó áttekintésként ld. a következő publikációkat G.M.Wall, *Pharm Manuf.* 3, 33 (1986); J.K. Haleblan and W. McCrone, *J. Pharm. Sci.*, 58, 911 (1969), valamint J.K. Haleblan *J. Pharm. Sci.*, 64, 1269 (1975), melyeket hivatkozásként befoglaltunk a leírásba.



## A TALÁLMÁNY ÖSSZEFOGLALÁSA

Jelen találmány eljárásainak a célja az, hogy a tiszta risperidon előállítására hatékonyabb és gyorsabb módszereket biztosítson. Felismertük, hogy az I és a II vegyületekből a risperidon szintézisét acetonitrilben és izopropanolban végre lehet hajtani DMF használata nélkül oly módon, hogy az kb. 75 %-os javított és magasabb hozamot eredményezzen.

Jelen találmány eljárást ad acetonitrilben a risperidonnak a következő két intermedierből történő előállítására: 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzioxazol (I vegyület) és 3-(2-klór-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on (II vegyület).

Felismertük, hogy a nyers risperidont hatékonyan és magas hozammal lehet kristályosítani alkoholból, pl. izopropanolból, butanolból, etanolból, vagy metanolból; ketonból, pl. acetontól, vagy etil-metil-ketontól, anélkül, hogy szükség lenne DMF használatára, amely az emberre veszélyes, és az oldószer eltávolítása nehéz feladat.

A „New Drug Application” 20-272 és 20-588 „Summary Basis of Approval” (SBA) részében megemlítik a risperidon polimorf módosulatait, azonban az SBA nem azonosítja azokat a kristályszerkezetek azonosítására elfogadott módszerekkel, pl. röntgendiffrakcióval. Jelen találmány a risperidon különböző módosulatait is magában foglalja, amelyeket risperidon A formának, B formának és E formának jelölnek.

Jelen találmány továbbá eljárást ad a risperidon előállítására, amely szerint az I vegyület és a II vegyület reakciójából képződik a risperidon (III) olyan oldószerben, amelyet az acetonitrilt, izopropanolt, metil-etil-ketont és az izobutanolt tartalmazó csoportból választunk ki.

Egy másik kiviteli forma szerint a nyers risperidont alkoholból; alkoholok keverékéből; víz és alkohol keverékéből; ill. ketonból, pl. acetontól kristályosítjuk át. Egy másik kiviteli forma szerint az alkoholt a következő anyagokat tartalmazó csoportból választjuk ki: metanol, etanol, izopropanol, propanol, butanol, szekunder butanol, izobutanol és toluol. Egy másik kiviteli forma szerint az oldószer acetonitril. Egy másik kiviteli forma szerint az alkohol az izopropanol. Egy másik kiviteli forma szerint az alkohol az izobutanol. Egy másik kiviteli forma szerint a keton az aceton. Egy másik kiviteli forma szerint a keton metil-etil-keton.

Jelen találmány a risperidon A formájára is vonatkozik, amelyet a  $14,2 \pm 0,2$ ,  $21,3 \pm 0,2$ , két  $\theta$  fok por-röntgendiffrakciós csúcsokkal lehet jellemezni. Jelen találmány által biztosított risperidon A formát továbbá még a következő por-röntgendiffrakciós csúcsokkal lehet jellemezni:  $10,6 \pm 0,2$ ,  $11,4 \pm 0,2$ ,  $16,4 \pm 0,2$ ,  $18,9 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $22,5 \pm 0,2$ ,  $23,3 \pm 0,2$ ,  $25,4 \pm 0,2$ ,  $27,6 \pm 0,2$ ,  $29,0 \pm 0,2$  két  $\theta$  fok.

Jelen találmány továbbá olyan polimorf risperidonra is vonatkozik, amelyet az 1. ábrán bemutatott por-röntgendiffrakciós képpel lehet jellemezni.

Jelen találmány a risperidon B formára is vonatkozik, amelyet a  $14,0 \pm 0,2$  és  $21,7 \pm 0,2$ , két  $\theta$  fok por-röntgendiffrakciós csúcsokkal lehet jellemezni.

Jelen találmány továbbá olyan polimorf risperidont is magában foglal, amelyet a 2. ábrán bemutatott por-röntgendiffrakciós képpel lehet jellemezni.

Jelen találmány szolgáltat egy olyan risperidon B formát is, amelyet a további por-röntgendiffrakciós csúcsokkal lehet jellemezni:  $10,8 \pm 0,2$ ,  $11,9 \pm 0,2$ ,  $12,6 \pm 0,2$ ,  $14,0 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$  két  $\theta$  fok.

Jelen találmány a risperidon E formát is magában foglalja, amelyet a  $16,5 \pm 0,2$  és  $21,7 \pm 0,2$ , két  $\theta$  fok por-röntgendiffrakciós csúcsokkal lehet jellemezni.

Jelen találmány egy olyan risperidon E formát is magában foglal, amelyet a további por-röntgendiffrakciós csúcsokkal lehet jellemezni:  $16,5 \pm 0,2$ ,  $12,6 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,3 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $24,9 \pm 0,2$ ,  $27,0 \pm 0,2$  két  $\theta$  fok.

Jelen találmány továbbá olyan polimorf risperidont is szolgáltat, amelyet a 3. ábrán bemutatott por-röntgendiffrakciós képpel lehet jellemezni.

Jelen találmány tárgya a risperidon B forma előállítási eljárása is, amely a következő lépéseket tartalmazza: a risperidont egy gyakorlatilag vízdékony 1-4 szénatom számú alkoholban oldjuk fel oly módon, hogy a risperidon és az alkohol aránya kb. 1:7,5 és kb. 1:9 között legyen; a kicsapás megkönnyítése céljából vizet adagolunk; a risperidon B formát izoláljuk.

Jelen találmány tárgya a risperidon B forma előállítási eljárása is, amely a következő lépéseket tartalmazza: a risperidont kloroformban feloldjuk; a kicsapás megkönnyítése céljából ciklohexánt, vagy hexánt adagolunk; a risperidon B formát izoláljuk.



Jelen találmány a risperidon B forma előállítására olyan eljárást is szolgáltat, amely a következő lépéseket tartalmazza: a risperidont vizes HCl oldatban feloldjuk; a  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  vizes oldatát adagoljuk; a risperidon B formát izoláljuk.

Jelen találmány tárgya a risperidon A forma előállítási eljárása is, amely a következő lépéseket tartalmazza: a risperidont olyan szerves oldószerben oldjuk fel, amelyet az alábbi anyagokat tartalmazó csoportból választunk ki: dimetil-formamid, tetrahidrofurán, aceton, benzol, etil-metil-ke-ton, n-butanol, metanol, izopropanol, absz. etanol, acetonitril, toluol, dimetil-szulfoxid, izobutanol és etil-acetát, valamint mindezek keverékei; az oldatot reflux hőmérsékletre melegítjük; a leválasztás elősegítése céljából a oldatot lehűtjük; a risperidon A formát izoláljuk.

Jelen találmány a risperidon A forma előállítására olyan eljárást is szolgáltat, amely a következő lépéseket tartalmazza: a risperidont diklór-metánban feloldjuk; a kicsapás megkönnyítése céljából ciklohexánt, vagy hexánt adagolunk; a risperidon A formát izoláljuk.

Jelen találmány a risperidon A forma előállítására olyan eljárást is megad, amely a következő lépéseket tartalmazza: a risperidon B-t kb.  $25^\circ\text{C}$  és kb.  $80^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten annyi ideig melegítjük, amennyi szükséges a risperidon A képződésének indukálásához; a risperidon A formát izoláljuk. Egy másik kiviteli forma szerint a melegítést csökkentett nyomáson, ill. légköri nyomáson hajtjuk végre. Egy mási kiviteli forma szerint a hőmérséklet kb.  $80^\circ\text{C}$ . Egy másik kiviteli forma szerint a melegítés ideje kb. 15 és kb. 20 óra között van.

Jelen találmány tárgya a risperidon E forma előállítási eljárása is, amely a következő lépéseket tartalmazza: a risperidont izopropanolban oldjuk fel oly módon, hogy a risperidon és az izopropanol aránya 1:12 legyen; a kicsapás megkönnyítése céljából vizet adagolunk; a risperidon E formát izoláljuk.

## **A RAJZOK RÖVID LEÍRÁSA**

Az 1. ábra a risperidon A forma jellemző por-röntgendiffraktogrammja.

A 2. ábra a risperidon B forma jellemző por-röntgendiffraktogrammja.

A 3. ábra a risperidon E forma jellemző por-röntgendiffraktogrammja.

## A TALÁLMÁNY RÉSZLETES LEÍRÁSA

### A risperidon szintézise

Jelen találmány új eljárásokat ad risperidon előállítására a következő két intermedierből: 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzioxazol (I) és 3-(2-klór-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on (II) oly módon, hogy oldószerként acetonitrilt, izopropanolt, izobutanolt, vagy metil-etil-ketont használunk, és amely kiküszöböli a DMF, mint oldószer használatának szükségességét. Jelen találmány módszerei szerint a risperidont úgy állítjuk elő, hogy a 3-(2-klóretil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on vegyületet (II vegyület, ill. „klórszármazék”), a 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzioxazol vegyületet (I vegyület, ill. „piperidin származék”), nátrium-karbonátot és kálium-jodidot (66 mg) izopropanol, acetonitril, metil-etil-keton, vagy izobutanol oldószert tartalmazó lombikba adagoljuk be. Előnyösen az I vegyület és a II vegyület kb. 1:1 arányban van jelen. A reakcióelegyet ezután felmelegítjük a szakmában ismert módon, pl. úgy, hogy a lombikot olajfürdőbe tesszük, amelyet kb. 60°C és kb. 85°C közötti hőmérsékletre melegítünk fel, majd a reakciót annyi ideig refluxáltatjuk, amennyi szükséges a risperidon képződéséhez, azaz kb. 9 órától egy éjszakán keresztül. Előnyösen a reakcióelegyet kb. 60°C és kb. 67°C közötti hőmérsékletre melegítjük fel. Előnyösen a reakciót 9 órán át melegítjük abban az esetben, ha az oldószer izopropanol. Előnyösen a reakciót egy éjszakán át melegítjük abban az esetben, ha az oldószer metil-etil-keton, ill. izobutanol. Előnyösen a reakciót kb. 17 órán át melegítjük abban az esetben, ha az oldószer acetonitril. A reakció lejátszódása után az elegyet visszahűtjük a szakmában ismert módon abból a célból, hogy a risperidon kicsapását indukálhassuk.

A kapott risperidon csapadékot kiszűrjük, a szűrőpogácsát a szűrőben kis mennyiségű izopropanollal, acetonnal, ill. aceton és víz elegyével mossuk. Ezután a szűrőpogácsát felszuszpendáljuk, szűrjük és a szokásos módszerekkel szárítjuk. A nyers risperidont kb. 63 és 74 % közötti hozammal kapjuk. Jelen eljárás kiküszöböli a DMF nehézkes eltávolítási lépését a nyers risperidonból.

Jelen találmány a nyers risperidon új átkristályosítási eljárásaira is vonatkozik, egy alkoholból, pl. metanol, etanol, izopropanol, propanol, butanol, szekunder butanol és terciér butanol; olyan alkohol tartalmú elegyekből, amely bármilyen kombinációban tartalmaznak metanolt, etanolt, izopropanolt, propanolt, butanolt, szekunder butanolt és

tercier butanol; víz és alkohol elegyből, ahol az alkohol a következő alkoholok közül egy, vagy több féle lehet: metanol, etanol, izopropanol, propanol, butanol, szekunder butanol és tercier butanol. A jelen átkristályosítás kiküszöböli a nehezen eltávolítható, és potenciálisan veszélyes DMF oldószernek az alkalmazását. Az oldószer előnyösen izopropanol. Jelen találmány módszerei szerint a nyers risperidont úgy kristályosítjuk át, hogy a nyers risperidont a meleg oldószerben feloldjuk. Előnyösen az oldószert reflux hőmérsékletre melegítjük. Előnyösen a nyers risperidon és az oldószer kb. 10- és kb. 15-szörös arányban van jelen, még előnyösebben kb. 11- és kb. 13-szoros arányban, és a legelőnyösebben kb. 11,5- és kb. 12,5-szörös arányban. Az oldószer előnyösen az izopropanol. A meleg oldatot ezután melegen szűrjük, majd hűlni hagyjuk, hogy a tisztított risperidon kicsapódjon. Az oldatot a szokásos módszerekkel szűrjük, amelynek eredményeként nagy tisztaságú risperidont kb. 99,7 és 99,8 % közötti tisztaságban kapunk. A risperidon szintézisének és árkristályosításának jelenlegi módszere szerinti teljes hozam kb. 60 és kb. 63 % között van.

Jelen találmány továbbá új eljárásokat ad meg a nyers risperidon átkristályosítására egy oldószerből, amely keton, pl. aceton lehet. Jelen átkristályosítás kiküszöböli a DMF-nek, mint nehezen eltávolítható és gyakorlatilag veszélyes oldószernek a használatát. Előnyösen az oldószer az aceton. Jelen találmány módszerei szerint a nyers risperidont úgy kristályosítjuk át, hogy a nyers risperidont egy meleg ketonban feloldjuk. Előnyösen a ketont reflux hőmérsékletre melegítjük. Előnyösen a nyers risperidon és az oldószer kb. 25 és kb. 40 arányban van jelen, még előnyösebben az arány kb. 28 és kb. 32 között van. Az oldószer előnyösen az aceton. A meleg oldatot ezután melegen szűrjük, majd hűlni hagyjuk, amelynek az eredményeként a tisztított risperidon leválik. Az oldatot a szokásos módszerekkel szűrjük, amelynek eredményeként a nagy tisztaságú risperidont kb. 99,7 és 99,8 % közötti tisztaságban kapjuk meg. A risperidon szintézisének és árkristályosításának jelenlegi módszere szerinti teljes hozam kb. 60 és kb. 63 % között van.

### **Risperidon A forma**

Jelen találmány egy új kristályos risperidon formára is vonatkozik, amelyet A formának neveznek, valamint a risperidon A forma előállítási eljárásaira is vonatkozik. A risperidon A formát egyedi, határozott por-röntgendiffrakciós csúcsokkal lehet jellemezni  $14,2 \pm 0,2$  és  $21,3 \pm 0,2$  két  $\theta$  fok értékeknél, továbbá a következő közepes csúcsokkal:



10,6±0,2, 11,4±0,2, 16,4±0,2, 18,9±0,2, 19,9±0,2, 22,5±0,2, 23,3±0,2, 27,6±0,2, 25,4±0,2 és 29,0±0,2 két  $\theta$  fok értékeknél.

Jelen találmány tárgya a risperidon A forma előállítási eljárása. A risperidon A forma egyik előállítási módszere szerint a risperidon A formát reflux hőmérsékleten levő szerves oldószerekből kristályosítjuk át, mint pl. DMF, tetrahidrofurán (THF), aceton, benzol, etil-metil-kezon, n-butanol, metanol, izopropanol, absz. etanol, acetonitril, toluol, dimetil-szulfoxid (DMSO), izobutanol, vagy etil-acetát. Jelen találmány módszerei szerint a risperidont a szerves oldószer minimális mennyiségéhez adjuk és a risperidon oldódása megkönnyítésére az elegyet melegítjük. A risperidon teljes feloldása után a risperidon A forma kicsapódása céljából az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni. Miután az oldat elérte a szobahőmérsékletet, jégfürdőben a hűtést tovább folytatjuk, majd a risperidon A forma izolálása céljából leszűrjük. Jelen eljárásokhoz szükséges oldószer térfogatokat az alábbi 11. példában levő 1. táblázatban soroljuk fel.

Jelen találmány további tárgya a risperidon A forma, ill. az A forma és más risperidon formák, pl. a risperidon B forma keverékének előállítási eljárása, amely szerint a risperidont diklór-metánban feloldjuk, majd ciklohexánt, vagy hexánt adagolunk a kicsapás indukálásához. Jelen találmány módszerei szerint a risperidont kb. 1 és kb. 9 közötti arányban oldjuk diklór-metánban. Ezután hexánt, vagy ciklohexánt adagolunk mindaddig, amíg az oldat zavarosodása el nem kezdődik. A risperidon A formát szűréssel izoláljuk.

Jelen találmány további tárgya a risperidon A forma előállításai eljárása oly módon, hogy a risperidon B formát melegítjük. Jelen találmánynak eljárásai szerint a risperidon A formát úgy állítjuk elő, hogy a risperidon B formát, vagy az A és a B forma keverékét szobahőmérséklet fölötti hőmérsékleten, előnyösen kb. 80°C-on csökkentett, ill. atmoszférikus nyomáson néhány perc és néhány óra közötti ideig, előnyösen 16-20 óráig melegítjük. A risperidon A forma egyik jelenlegi kivitelezési módszere szerint a risperidon B formát, vagy a risperidon B forma és a risperidon A forma keverékét 80°C-on, egy éjszakán át csökkentett, vagy atmoszférikus nyomáson melegítjük, majd a kapott risperidon A forma kristályait izoláljuk. A risperidon A forma előállításának azon alternatív módszere szerint, amikor is a risperidon B formát melegítjük fel, az eljárás egy olyan lépést tartalmaz, amely szerint a risperidon B formát egy differenciál szkennig kaloriméterben 5 és 20 fok per perc sebességgel melegítjük fel abból a célból, hogy risperidon A formát kapjunk.

### **Risperidon B forma**

Jelen találmány egy új kristályos risperidon formára is vonatkozik, amelyet a risperidon B formának jelölnek. A risperidon B formát egyedi, határozott por-röntgendiffrakciós csúcsokkal lehet jellemezni  $14,0 \pm 0,2$  és  $21,7 \pm 0,2$  két  $\theta$  fok értékeknél, továbbá a következő közepes csúcsokkal:  $10,8 \pm 0,2$ ,  $11,9 \pm 0,2$ ,  $12,6 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $21,3 \pm 0,2$  két  $\theta$  fok értékeknél, amelyek jelentősen különböznek a risperidon A formáétól. A risperidon B forma jelenlétét a risperidon A formával való keverékben a  $21,7 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ -nél megjelenő legerősebb csúcsokkal lehet elsősorban kimutatni, de egyéb olyan csúcsokkal is, amelyek  $11,9 \pm 0,2$ ,  $12,6 \pm 0,2$  két  $\theta$  fok értékeknél jelennek meg.

A risperidon B forma DSC termogramjára jellemző a risperidon A formába való szilárd-szilárd átmenet, amelyet  $164^\circ\text{C}$ -nál egy kis endotermával lehet érzékelni, és amelyet egy kis exoterma, majd a risperidon A forma  $171^\circ\text{C}$ -on történő olvadásának endotermája követ.

Jelen találmány tárgya továbbá a risperidon B forma előállítási eljárása oly módon, hogy a risperidont 1-4 szénatom számú alkoholban feloldjuk, majd vizet adagolunk a risperidon B forma kicsapása céljából. A risperidon és az alkohol aránya előnyösen kb. 1:7,5 és kb. 1:9 között van.

Jelen találmány tárgya a tiszta risperidon B forma, ill. a risperidon más formájával, pl. a risperidon A formával alkotott keverékének az előállítási eljárása is, amely tartalmazza a risperidonnak vizes HCl meleg oldatában való oldását és az azt követő vizes  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  adagolását a risperidon B kicsapásának az indukálása céljából. Jelen találmány módszerei szerint a risperidont a 0,5 N HCl-hoz kb. 1:6 arányban adagoljuk. A vizet kb. olyan arányban adagoljuk, amely az alkalmazott HCl térfogatának kb. kétharmada. A risperidon oldódása céljából az oldatot melegítjük. A kicsapás céljából ezután a nátrium-karbonátot addig adagoljuk, amíg a pH a kb. 8 értéket el nem éri. Az oldatot lehűtjük, és a risperidon B formát szűrővel izoláljuk.

Jelen találmány tárgya továbbá a tiszta risperidon B forma, ill. a risperidon más formájával, pl. a risperidon A formával alkotott keverékének az előállítási eljárása, amely szerint a risperidont kloroformban feloldjuk, majd ezt követően a kicsapás elérése céljából hexánt, vagy ciklohexánt adagolunk. Jelen találmány módszerei szerint a risperidont kb. 1:6 arányban feloldjuk kloroformban, majd ezt követően hexánt, vagy

ciklohexánt olyan mennyiségben adagolunk, amennyi a zavarosodás elkezdődéséhez szükséges. A risperidon B formát szűrővel izoláljuk.

### **Risperidon E forma**

Jelen találmány a risperidon új kristályos formájára is vonatkozik, amelyet risperidon E formának jelölnek. A risperidon E formát határozott por-röntgendiffrakciós csúcsokkal lehet jellemezni  $16,5 \pm 0,2$  és  $21,7 \pm 0,2$  két  $\theta$  fok értékeknél, továbbá a következő közepes csúcsokkal:  $12,6 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,3 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $24,9 \pm 0,2$ ,  $27,0 \pm 0,2$  két  $\theta$  fok értékeknél.

Jelen találmánynak egy másik tárgya a risperidon E forma előállítási eljárása. Jelen találmány eljárásai szerint a risperidont izopropanolban kb. 1 és 12 közötti arányban oldjuk. Ezután vizet adagolunk a risperidon E forma kicsapása céljából olyan mennyiségben, amennyi az oldat zavarosodásának elkezdődéséhez szükséges. A risperidon E formát a diszperzió szűrésével izoláljuk.

A jelen találmány szerint a risperidon ezen új formái előállíthatók, mint gyógyszerkészítmények, amelyek különösen pszichotrop betegségek tüneteinek kezelésére alkalmasak. Ezen készítmények a risperidon új formáinak egyikét a szakmában jártas számára ismert gyógyszeriatilag elfogadott hordozókkal és/vagy adalékanyagokkal együtt tartalmazzák.

Előnyösen ezek a készítmények olyan gyógyszerek, amelyeket orálisan, vagy intravénásan lehet adagolni. Az orálisan adagolható alkalmas formák között vannak a tabletták, préselt, vagy bevonatos pirulák, drazsék, zacskók, kemény, ill. zselatin kapszulák, nyelv alatti tabletták, szirupok és szuszpenziók. A szakmában jártas szakember számára nyilvánvaló az, hogy az adag változhat az indikációtól, a beteg korától, stb. függően, általában azonban a jelen találmány szerinti risperidon polimorf formák napi adagolása kb. 4 és kb. 16 mg per nap közötti érték, előnyösen kb. 4 és kb. 8 mg per nap közötti érték.

### **PÉLDÁK**

Jelen találmányt a következő példákban tovább ismertetjük, anélkül, hogy oltalmi igényünket azokra korlátoznánk.

### Módszerek

A por-röntgendiffrakciós (PXRD) kép elkészítésének a körülményei: A por-röntgendiffrakciós képet az ismert módszerekkel készítettük el az alábbiak szerint: Philips röntgendiffraktométer, Philips generátor TW1830; Goniometer PW3020; MPD Control PW3710; Röntgenső Cu anóddal; monokromátor arányos számláló; divergencia rés  $1^\circ$ , érzékelő rés 0,2 mm, szóródási rés  $1^\circ$ ; 40 kW, 30 mA; szkennelés léptetési sebessége 0,05 és 2 fok/perc között.

A differenciál szkennig kalorimetriás termogramokat a szakmában ismert módszerekkel, egy DSC Mettler 821 Star műszer segítségével kaptuk. A minták tömege kb. 3-5 mg volt. A szkennelt hőmérséklet tartomány  $30^\circ\text{C}$  és  $250^\circ\text{C}$  között volt,  $10^\circ\text{C}/\text{perc}$  sebességgel végrehajtva. A mintákat nitrogéngázzal öblítettük 40 ml/perc áramlási sebesség mellett. Standard 40  $\mu\text{l}$ -es alumínium tégelyeket használtunk, amelyek három kis lyukkal ellátott fedővel rendelkeztek.

### 1. példa

#### Risperidon szintézise

Izopropanolt (20 ml), 3-(2-klór-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on-t (II vegyület) („a klórszármazék”) (2,63 g, 10 mmól, 1 ekv.), 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzioxazol-t (I vegyület) („a piperidin származék”) (2,17 g, 10 mmól, 1 ekv.), nátrium-karbonátot (3,18 g, 30 mmól, 3 ekv.) és kálium-jodidot (66 mg) adtunk egy gömblombikba és mágneses keverővel kevertettük. A lombikot egy  $80^\circ\text{C}$ -os olajfürdőbe tettük, majd 9 órán át visszaforraltuk. Ezután a lombikot jégfürdőben lehűtöttük, majd a tartalmát leszűrtük. A szűrőpogácsát a szűrőn kis mennyiségű izopropanollal mostuk. Ezt követően a szűrőpogácsát 3-szor 20 ml vízben szuszpendáltuk és szűrtük. A kapott zagyot szárítottuk és 73 % hozammal 3 g anyagot kaptunk. A zagyot 37 ml forró izopropanolban oldva átkristályosítottuk, melegen szűrtük, majd hűlni hagytuk és szűrtük. A kapott anyag tisztasága 99,7 % volt, a teljes hozam pedig 60 %.

## **2. példa**

### **Risperidon szintézise**

Az 1. példával azonos anyagokat és módszereket használtunk, azzal a különbséggel, hogy 20 ml izopropanol helyett metil-etil-ketont (MEK) (15 ml) használtunk. A lombikot egy 79-83°C-os olajfürdőbe tettük egy éjszakára, majd lehűtöttük, leszűrtük és acetonnal, majd vízzel mostuk. Az így kapott anyag 2,19 g, ami 53 % hozamot jelent.

## **3. példa**

### **Risperidon szintézise**

Az 1. példával azonos anyagokat és módszereket használtunk, azzal a különbséggel, hogy 20 ml izopropanol helyett 20 ml acetonitrilt használtunk. A lombikot egy 79-83°C-os olajfürdőbe tettük 17 órára, majd 2 órára egy fagyasztóba helyeztük, ezután leszűrtük és a szűrőpogácsát acetonnal addig mostuk, amíg a szűrlet színtelenné nem vált. Ezt követően a szűrőpogácsát 3-szor 25 ml vízben szuszpendáltuk és szűrtük, majd szárítottuk, amely a nyers risperidonból 3,03 g-ot és 74 %-os hozamot eredményezett. A nyers risperidont 35 ml izopropanolból átkristályosítottuk, az oldatot melegen szűrtük, majd hűlni hagytuk és a kivált anyagot szűrtük, szárítottuk, amelynek eredményeként 2,47 g risperidont 60 %-os hozammal és 99,8 %-os HPLC tisztaságban kaptuk meg.

## **4. példa**

### **Risperidon szintézise**

Az 1. példával azonos anyagokat és módszereket használtunk, azzal a különbséggel, hogy 20 ml izopropanol helyett 20 ml acetonitrilt használtunk. A lombikot egy 79-83°C-os olajfürdőbe tettük 17 órára, majd 2 órára egy fagyasztóba helyeztük, ezután leszűrtük és a szűrőpogácsát acetonnal addig mostuk, amíg a szűrlet színtelenné nem vált. Ezt követően a szűrőpogácsát 3-szor 25 ml vízben szuszpendáltuk és szűrtük, majd szárítottuk, amely a nyers risperidonból 3,03 g-ot és 74 %-os hozamot eredményezett. A nyers risperidont 75 ml acetonból átkristályosítottuk, az oldatot melegen szűrtük, majd hűlni hagytuk és a kivált anyagot szűrtük, szárítottuk, amelynek eredményeként 2,25 g g risperidont 60 %-os hozammal és 99,9 %-os HPLC tisztaságban kaptunk meg.

### **5. példa**

#### **Risperidon szintézise**

Az 1. példával azonos anyagokat és módszereket használtunk, azzal a különbséggel, hogy 20 ml izopropanol helyett 20 ml izobutanolt használtunk, majd ezt követően 78°C-os olajfürdőben egy éjszakán át kevertettük. A risperidont 63 %-os hozammal izoláltuk.

### **6. példa**

#### **Risperidon B forma előállítás**

Risperidont (5,3 g) kloroformban (30 ml) oldottuk. Az oldathoz lassan ciklohexánt (280 ml) adagoltunk mindaddig, amíg az oldat be nem zavarosodott. A szuszpenziót leszűrtük. PXRD-vel való elemzés szerint a szűrlet risperidon B formát tartalmazott. Csökkentett nyomáson, egy éjszakán át 80°C-on történő melegítés risperidon A formát eredményezett, amelyet PXRD elemzéssel bizonyítottunk.

### **7. példa**

#### **Risperidon B forma előállítás**

Risperidont (5,0 g) 30 ml kloroformban oldottuk. Az oldathoz ciklohexánt (250 ml) adagoltunk mindaddig, amíg az oldat be nem zavarosodott. A szuszpenziót leszűrtük. PXRD-vel való elemzés szerint az izolált szűrlet risperidon B formát tartalmazott. Csökkentett nyomáson, egy éjszakán át 80°C-on történő melegítés risperidon A formát eredményezett, amelyet PXRD elemzéssel bizonyítottunk.

### **8. példa**

#### **Risperidon B forma előállítás**

Risperidont (5,3 g) 40 ml etanolban oldottuk. Az oldathoz vizet (100 ml) adagoltunk mindaddig, amíg az oldat be nem zavarosodott. A szuszpenziót leszűrtük. PXRD-vel való elemzés szerint az izolált szűrlet risperidon B formát tartalmazott. Csökkentett nyomáson, egy éjszakán át 80°C-on történő melegítés risperidon A formát eredményezett, amelyet PXRD elemzéssel bizonyítottunk.



### **9. példa**

#### **Risperidon B forma előállítása**

Risperidont (5,0 g) metanolban (45 ml) oldottunk. Az oldathoz vizet (70 ml) adagoltunk mindaddig, amíg az oldat be nem zavarosodott. A szuszpenziót leszűrtük. PXRD-vel való elemzés szerint az izolált szűrtlé risperidon B formát tartalmazott. Csökkentett nyomáson, egy éjszakán át 80°C-on történő melegítés risperidon A formát eredményezett, amelyet PXRD elemzéssel bizonyítottunk.

### **10. példa**

#### **Risperidon B forma előállítása vízben**

Risperidont (6 g) szobahőmérsékleten 60 ml 0,5 N HCl-ben feloldottuk, majd vizet (40 ml) adtunk hozzá. Az oldatot forró vízfürdőben melegítettük és közben mágneses keverővel kevertettük. Tömény vizes nátrium-karbonát oldatot adagoltunk részletekben az oldathoz a kicsapás elősegítése érdekében mindaddig, amíg a pH kb. 8 értéket el nem ért. Csapadékképződés történt. Szobahőmérsékletre történő visszahűtés után az elegyet jégfürdőben hűtöttük, majd szűrtük és a risperidon A forma és a risperidon B forma keverékét kaptuk 82 %-os hozammal.

### **11. példa**

#### **Risperidon A forma előállítása szerves oldószerből történő kristályosítással**

Risperidont (6 g) részletekben adagolva minimális mennyiségű oldószerben feloldottuk, miközben forró vízfürdőben melegítettük (kb. 95°C). Az alkalmas oldószereket a szükséges térfogatokkal együtt az alábbi 1. táblázatban soroltuk fel. Azon oldószereket, amelyeknek a forráspontja 95°C alatt van, forráspontig melegítettük. Az oldatokat hagytuk lehűlni szobahőmérsékletre a risperidon A kicsapása érdekében. Ezt követően jégfürdőben az elegyet tovább hűtöttük, majd szűrtük. A csapadékot PXRD-vel megelemeztük, és risperidon A formának találtuk.

| <b>1. táblázat: A risperidon A forma előállításához<br/>6 g risperidonra felhasznált oldószerek térfogatai</b> |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| DMF:                                                                                                           | 40 ml  |
| Izobutanol:                                                                                                    | 35 ml  |
| THF:                                                                                                           | 40 ml  |
| Aceton:                                                                                                        | 200 ml |
| Benzol:                                                                                                        | 26 ml  |
| Metil-etil-keton:                                                                                              | 70 ml  |
| Absz. etanol:                                                                                                  | 35 ml  |
| Normál butanol:                                                                                                | 45 ml  |
| Metanol:                                                                                                       | 40 ml  |
| Toluol:                                                                                                        | 45 ml  |
| Acetonitril:                                                                                                   | 100 ml |
| DMSO:                                                                                                          | 100 ml |
| Etil-acetát:                                                                                                   | 150 ml |
| Izopropanol:                                                                                                   | 100 ml |

### **12. példa**

#### **Risperidon A forma előállításához**

Risperidont (5,6 g) 50 ml diklór-metánban oldottuk. Az oldathoz ciklohexánt (170 ml) adagoltunk mindaddig, amíg az oldat be nem zavarosodott. A kapott szuszpenziót leszűrtük. PXRD-vel való elemzés szerint az izolált szűrlet risperidon A formát és egy kis mennyiségű risperidon B formát tartalmazott.

### **13. példa**

#### **Risperidon A forma előállításához**

Risperidont (5,1 g) 30 ml diklór-metánban oldottuk. Az oldathoz normál hexánt (150 ml) adagoltunk a kicsapás elősegítése érdekében mindaddig, amíg az oldat be nem zavarosodott. A szuszpenziót leszűrtük. PXRD-vel való elemzés szerint az izolált szűrlet risperidon A formát és egy kis mennyiségű risperidon B formát tartalmazott.

### **14. példa**

#### **Risperidon E forma előállításához**

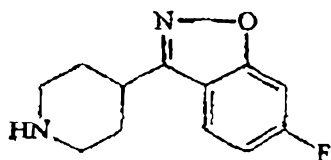
Risperidont (5 g) 60 ml izopropanolban oldottuk. Az oldathoz vizet (950 ml) adagoltunk a kicsapás elősegítése érdekében mindaddig, amíg az oldat be nem zavarosodott. A szuszpenziót leszűrtük. PXRD-vel való elemzés szerint a szűrlet risperidon E formát tartalmazott.



Bár bizonyos előnyös kiviteli formákat ezúton leírtunk, a szakmában jártas számára - akire az vonatkozik - nyilvánvaló lesz az, hogy a leírt kiviteli formában végrehajtott bármely változtatást és módosítást anélkül lehet végrehajtani, hogy a találmány szellemiségétől és a céljától eltérnénk. Ennek megfelelően az a szándékunk, hogy a találmány csak olyan mértékben legyen korlátozó érvényű, amilyen mértékben a csatolt igénypontok és az alkalmazandó jogi szabályok azt megkövetelik.

## Szabadalmi igénypontok

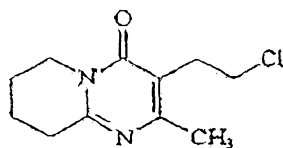
- 1.) Eljárás a risperidon előállítására, amely magában foglalja az (I) vegyület



reakcióját

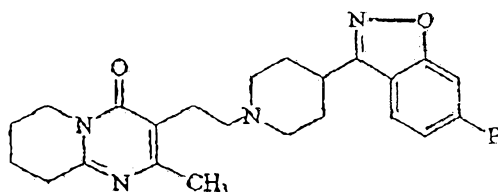
(I)

a (II) vegyülettel



(II)

a nyers risperidon (III) előállítása céljából



(III)

egy oldószerben, amelyet az acetonitrilt, izopropanolt, metil-etil-ketont és izobutanolt tartalmazó csoportból választunk ki.

- 2.) Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a nyers risperidon átkristályosítási lépéseit is tartalmazza alkoholból, alkoholok keverékéből, vagy víz és alkohol keverékéből.
- 3.) A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkoholt a metanolt, etanolt, propanolt, butanolt, szekunder butanolt és tercier butanolt tartalmazó csoportból választjuk ki.
- 4.) A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkohol izopropanol.
- 5.) Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oldószer acetonnitril.
- 6.) Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oldószer izopropanol.
- 7.) Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oldószer metil-etil-keton.
- 8.) Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy oldószer izobutanol.
- 9.) Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a nyers risperidon átkristályosítási lépéseit is tartalmazza egy ketonból.
- 10.) Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a keton aceton.
- 11.) Risperidon A forma, amelyet a  $14,2 \pm 0,2$ ,  $21,3 \pm 0,2$ , két  $\theta$  fok por-röntgendiffrakciós csúcsokkal lehet jellemezni.
- 12.) A 11. igénypont szerinti risperidon A forma, amelyet továbbá a  $10,6 \pm 0,2$ ,  $11,4 \pm 0,2$ ,  $16,4 \pm 0,2$ ,  $18,9 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $22,5 \pm 0,2$ ,  $23,3 \pm 0,2$ ,  $25,4 \pm 0,2$ ,  $27,6 \pm 0,2$ ,  $29,0 \pm 0,2$  két  $\theta$  fokkal lehet jellemezni.

- 13.) Risperidon polimorf módosulata, amelyet lényegében az 1. ábra por-röntgendiffrakciós képével lehet jellemezni.
- 14.) Risperidon B forma, amelyet a  $14,0 \pm 0,2$  és  $21,7 \pm 0,2$ , két  $\theta$  fok por-röntgendiffrakciós képével lehet jellemezni.
- 15.) A 14. igénypont szerinti risperidon B forma, amelyet továbbá a  $10,8 \pm 0,2$ ,  $11,9 \pm 0,2$ ,  $12,6 \pm 0,2$ ,  $14,0 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$  két  $\theta$  fokkal lehet jellemezni.
- 16.) Risperidon polimorf módosulata, amelyet lényegében a 2. ábra por-röntgendiffrakciós képével lehet jellemezni.
- 17.) Risperidon E forma, amelyet a  $16,5 \pm 0,2$  és  $21,7 \pm 0,2$ , két  $\theta$  fok por-röntgendiffrakciós képével lehet jellemezni.
- 18.) A 17. igénypont szerinti risperidon E forma, amelyet továbbá a  $16,5 \pm 0,2$ ,  $12,6 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,3 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $24,9 \pm 0,2$ ,  $27,0 \pm 0,2$  két  $\theta$  fokkal lehet jellemezni.
- 19.) Risperidon polimorf módosulata, amelyet lényegében a 3. ábra por-röntgendiffrakciós képével lehet jellemezni.
- 20.) Eljárás risperidon B forma előállítására, amely a következő lépéseket tartalmazza:
- a.) risperidon oldása egy vízzeloldható 1-4 szénatom számú alkoholban, ahol a risperidon és az alkohol aránya kb. 1:7,5 és kb. 1:9;
  - b.) víz adagolása a kicsapás megkönnyítése céljából;
  - c.) a risperidon B forma izolálása.
- 21.) Eljárás risperidon B forma előállítására, amely a következő lépéseket tartalmazza:
- a.) risperidon oldása kloroformban;
  - b.) ciklohexán vagy hexán adagolása a kicsapás megkönnyítése céljából;
  - c.) a risperidon B forma izolálása.

- 22.) Eljárás risperidon B forma előállítására, amely a következő lépéseket tartalmazza:
- a.) risperidon oldása vizes HCl oldatban;
  - b.) vizes  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  adagolása a csapadékképződés indukálása céljából és
  - c.) a risperidon B forma izolálása.
- 23.) Eljárás risperidon A forma előállítására, amely a következő lépéseket tartalmazza:
- a.) risperidon oldása egy szerves oldószerben, amelyet a dimetil-formamidot, tetrahidrofuránt, acetont, benzolt, etil-metil-ketont, n-butanolt, metanolt, izopropanolt, absz. etanolt, acetonitrilt, toluolt, dimetil-szulfoxidot, izobutanolt és etil-acetátot tartalmazó csoportból választunk ki;
  - b.) az oldat reflux hőmérsékletre melegítése;
  - c.) az oldat hűtése a csapadékképződés elősegítése céljából; és
  - d.) a risperidon A forma izolálása.
- 24.) Eljárás risperidon A forma előállítására, amely a következő lépéseket tartalmazza:
- a.) risperidon oldása diklór-metánban;
  - b.) ciklohexán vagy hexán adagolása a csapadékképződés megkönnyítése céljából; és
  - c.) a risperidon A forma izolálása.
- 25.) Eljárás risperidon E forma előállítására, amely a következő lépéseket tartalmazza:
- a.) risperidon oldása izopropanolban, ahol a risperidon és az izopropanol aránya kb. 1:12;
  - b.) víz adagolása a csapadékképződés megkönnyítése céljából; és
  - c.) a risperidon E forma izolálása.
- 26.) Eljárás risperidon A forma előállítására, amely a következő lépéseket tartalmazza:
- a.) risperidon B forma melegítése kb.  $25^\circ\text{C}$  és kb.  $80^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten annyi ideig, amennyi a risperidon A képződésének indukálásához szükséges; és
  - b.) a risperidon A forma izolálása.

- 27.) A 26. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a melegítést csökkentett nyomáson vagy atmoszférikus nyomáson végezzük.
- 28.) A 26. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hőmérséklet kb. 80°C.
- 29.) A 26. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az időtartam kb. 16 és kb. 20 óra között van.

3 oldal rajzzal

2008. 09. 29.

TK

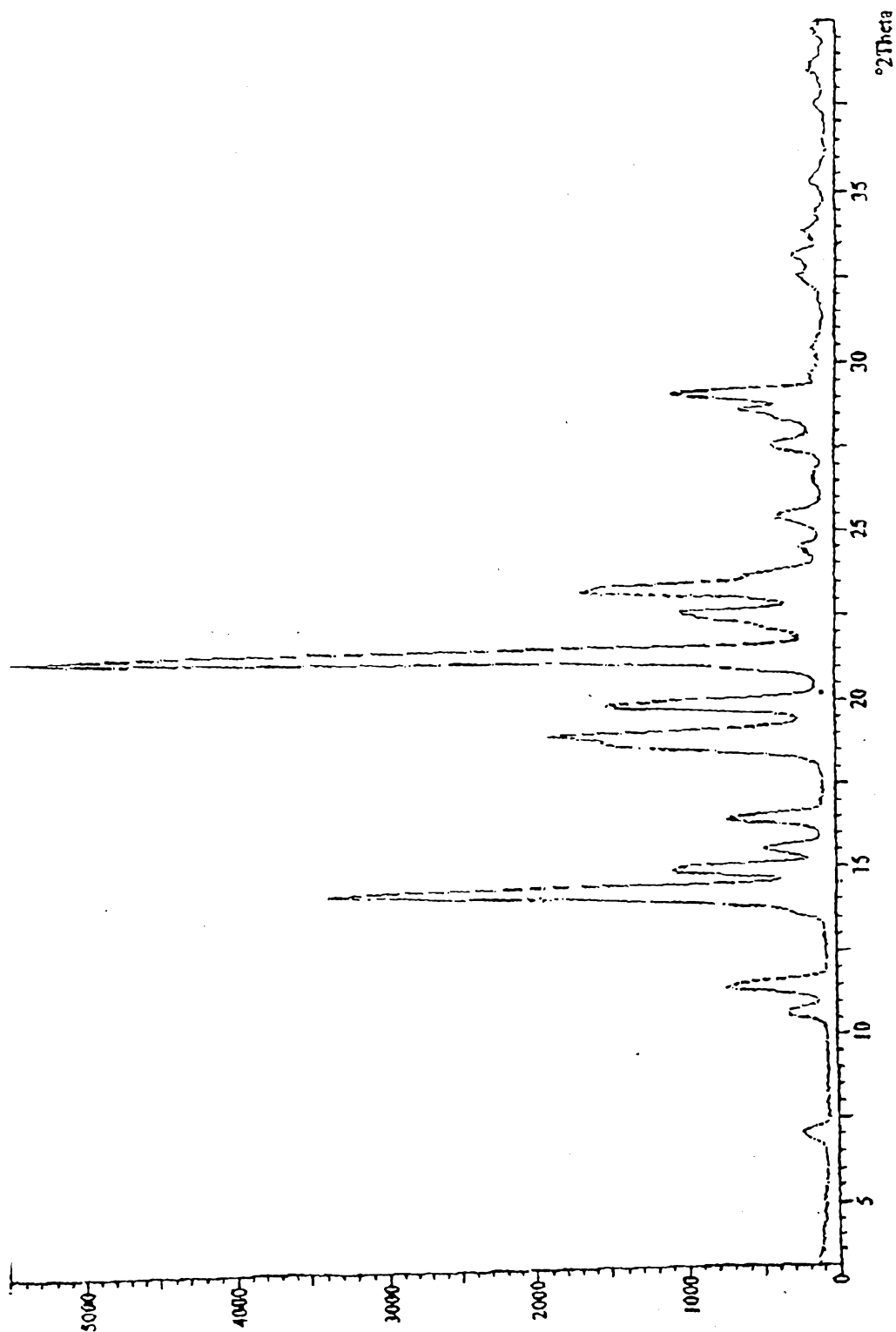
EMRI/PATENT KFT  
4032 Debrecen,  
Kartács u. 36.

P03 02874

1/3

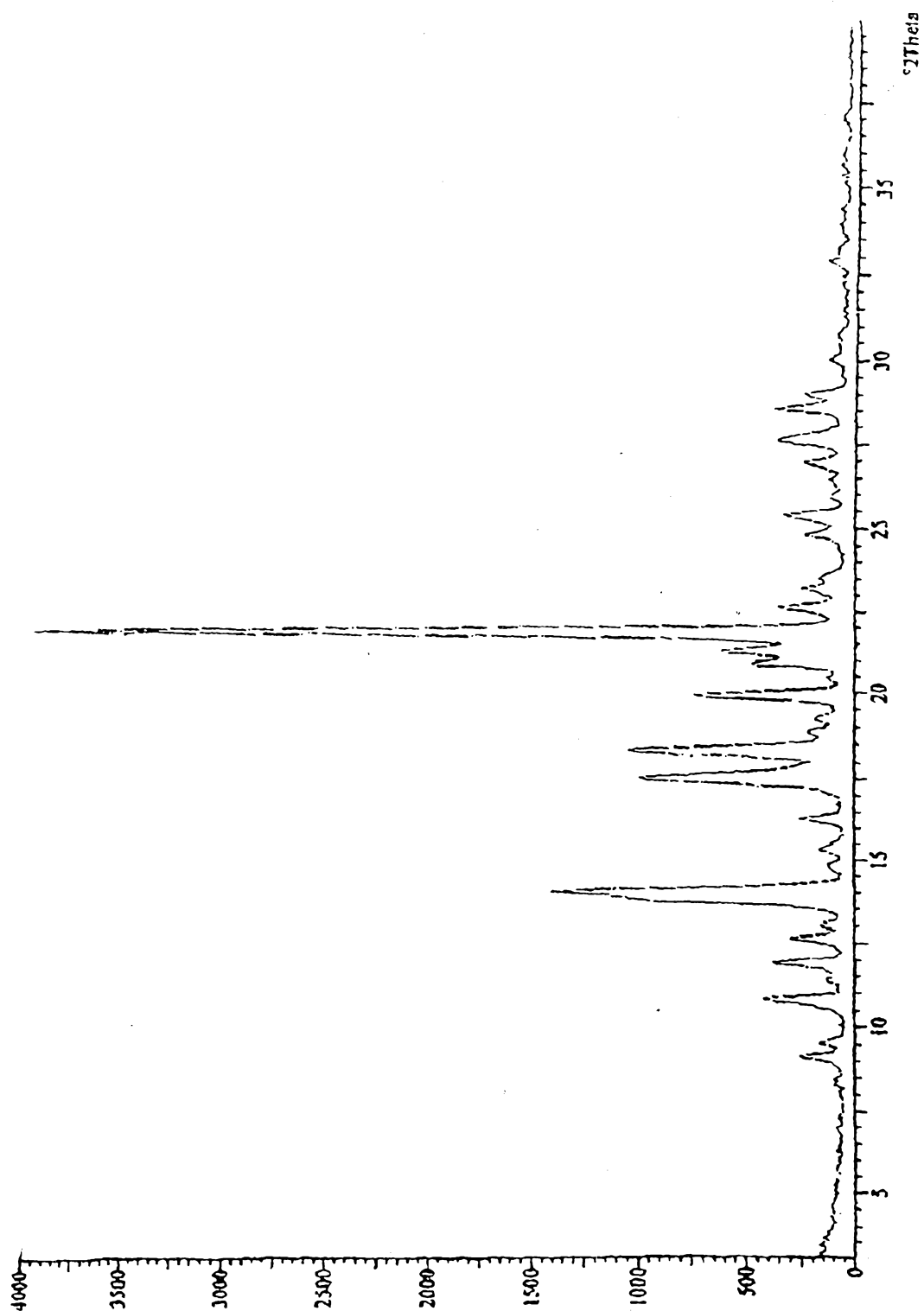
22700 A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



1. ábra

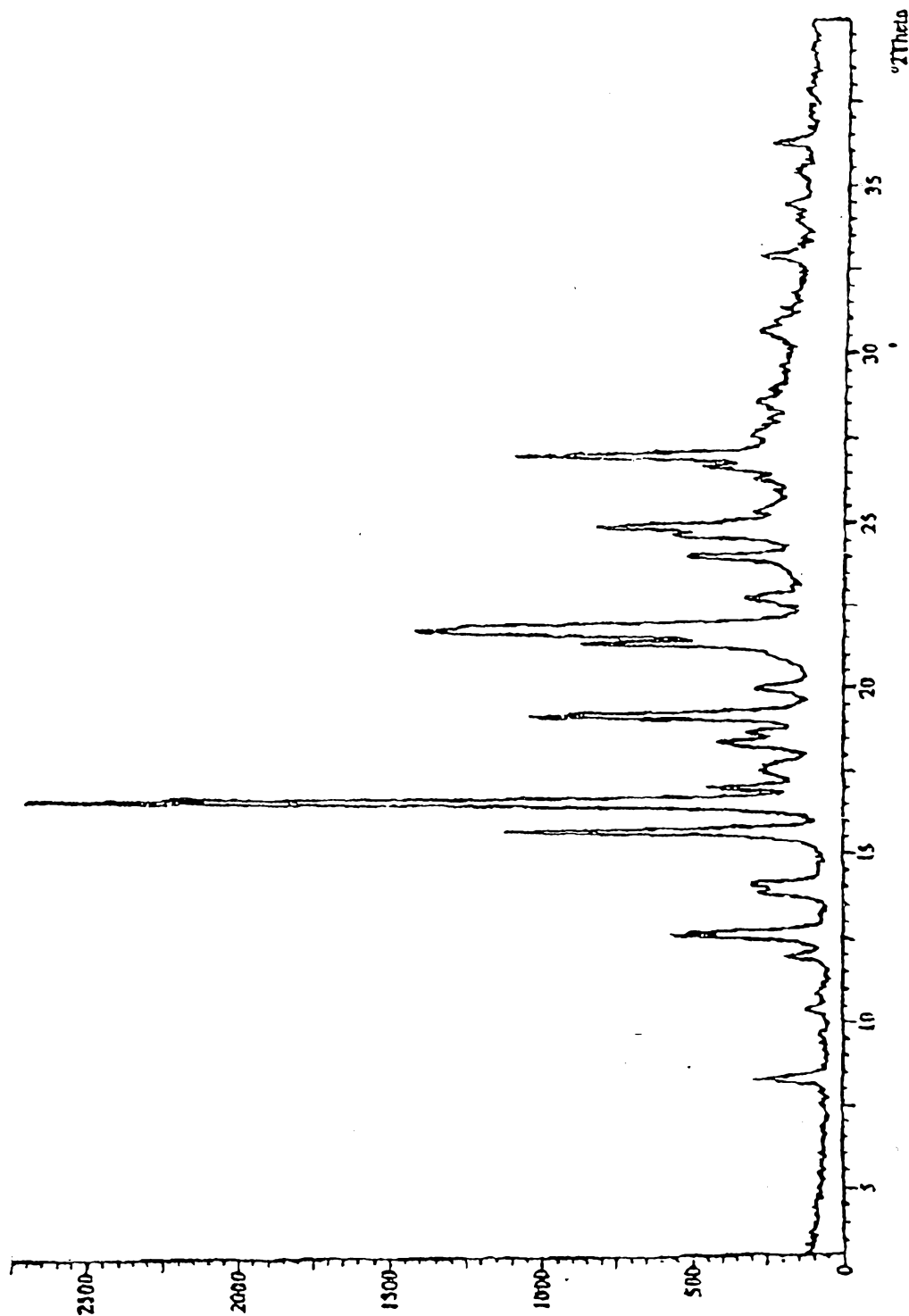
## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



2. ábra



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



3. ábra