

(11) Número de Publicação: **PT 1783118 E**

(51) Classificação Internacional:  
**C07D 239/70** (2007.10) **C07D 471/04** (2007.10)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2001.08.14**

(30) Prioridade(s): **2000.08.14 US 225361 P**  
**2000.10.25 US 243263 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.05.09**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.07.16**  
**161/2008**

(73) Titular(es):

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.**  
**5 BASEL STREET, P.O. BOX 3190 49131 PETAH**  
**TIQVA** **IL**

(72) Inventor(es):

**JUDITH ARONHIME** **IL**  
**DOV DILLER** **IL**  
**BARNABA KROCHMAL** **IL**  
**BEN-ZION DOLITZKY** **IL**

(74) Mandatário:

**PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA**  
**RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA** **PT**

(54) Epígrafe: **PREPARAÇÃO DE RISPERIDONA**

(57) Resumo:

## **RESUMO**

### **"PREPARAÇÃO DE RISPERIDONA"**

A presente invenção é dirigida às novas formas de risperidona, designadas Forma A, B e Forma E. Também são descritos processos para a sua preparação. A presente invenção também se relaciona com processos para a produção de risperidona. São também descritas composições farmacêuticas contendo as novas formas de risperidona e métodos para a sua utilização.

## **DESCRIÇÃO**

### **"PREPARAÇÃO DE RISPERIDONA"**

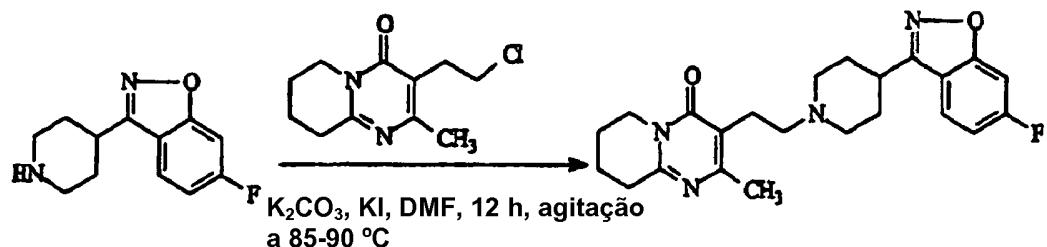
#### **CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção refere-se a uma nova forma polimórfica de risperidona. A presente invenção também se refere a processos para a produção de formas polimórficas de risperidona.

#### **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

O RISPERDAL® (risperidona) é um agente antipsicótico pertencente a uma nova classe química, os derivados de benzisoxazole. A designação química é 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetra-hidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

A Patente U.S. Nº 4804663 descreve uma síntese de risperidona. A risperidona pode ser preparada por condensação dos dois intermediários seguintes, 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzisoxazole (Composto I) e 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetra-hidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (Composto II) em dimetilformamida (DMF) em condições básicas ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ou  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) com uma quantidade catalítica de iodeto de potássio (KI). O produto risperidona em bruto (III) é cristalizado de uma mistura de DMF e isopropanol com um rendimento global de 46%.



**6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzisoxazole**

**3-(2-chloroethyl)-6,7,8,9-tetra-hidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

**risperidona**

Polimorfismo é a ocorrência de formas cristalinas diferentes de um único composto e é uma propriedade de alguns compostos e complexos. Assim, os polimorfos são sólidos distintos que partilham a mesma fórmula molecular, mas cada polimorfo pode ter propriedades físicas distintas. Consequentemente, um único composto pode dar origem a uma variedade de formas polimórficas em que cada forma tem propriedades físicas diferentes e distintas, tais como diferentes perfis de solubilidade, diferentes temperaturas do ponto de fusão e/ou diferentes picos de difracção de raios X. Uma vez que a solubilidade de cada polimorfo pode variar, a identificação da existência de polimorfos farmacêuticos é essencial para disponibilizar agentes farmacêuticos com perfis de solubilidade previsíveis. É desejável investigar todas as formas no estado sólido de um fármaco, incluindo todas as formas polimórficas e determinar a estabilidade, dissolução e propriedades de fluidez de cada forma polimórfica. As formas polimórficas de um composto podem ser distinguidas num laboratório por espectroscopia por difracção de raios X e por outros métodos, tais como espectroscopia no infravermelho. Para uma revisão geral de polimorfos e aplicação farmacêuticas de

polimorfos ver G. M. Wall, *Pharm. Manuf.* **3**, 33 (1986); J. K. Halebian e W. McCrone, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 911 (1969); e J. K. Halebian, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1269 (1975).

## **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

A presente invenção proporciona risperidona que é caracterizada por picos de difracção de raios X a  $14,0 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  e  $21,7 \pm 0,2$  graus dois teta.

Também se verificou que a risperidona em bruto pode ser cristalizada eficientemente com rendimento elevado de um álcool, por exemplo, isopropanol, butanol, etanol ou metanol; ou de uma cetona, por exemplo, acetona ou etilmetyl cetona, sem necessidade de utilizar DMF, que é nociva para os seres humanos e é um solvente muito difícil de remover.

Os polimorfos de risperidona são referidos no *Summary Basis of Approval* (SBA) da *New Drug Application* 20-272 e 20-588, contudo o SBA não os identifica por métodos reconhecidos de identificação de estruturas cristalinas como a difracção de raios X.

A presente invenção proporciona uma forma de risperidona designada Forma B de risperidona.

A Forma A de risperidona é caracterizada por picos de difracção de raios X de pós a  $14,2 \pm 0,2$ , e  $21,3 \pm 0,2$  graus dois teta. A Forma A de risperidona é adicionalmente caracterizada por picos de difracção de raios X de pós a  $10,6 \pm 0,2$ ,  $11,4 \pm 0,2$ ,  $16,4 \pm 0,2$ ,  $18,9 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $22,5 \pm 0,2$ ,  $23,3 \pm 0,2$ ,  $25,4 \pm 0,2$ ,  $27,6 \pm 0,2$ ,  $29,0 \pm 0,2$  graus dois teta.

O poliformo Forma A de risperidona é caracterizado por um padrão de difracção de raios X de pós substancialmente tal como ilustrado na Figura 1.

A presente invenção proporciona Forma B de risperidona que é caracterizada por picos de difracção de raios X de pós a  $14,0 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  e  $21,7 \pm 0,2$  graus dois teta.

A Forma B polimórfica de risperidona é caracterizada por um padrão de difracção de raios X de pós substancialmente tal como ilustrado na Figura 2.

A presente invenção também proporciona Forma B de risperidona que é adicionalmente caracterizada por picos de difracção de raios X de pós a  $10,8 \pm 0,2$ ,  $11,9 \pm 0,2$ ,  $12,6 \pm 0,2$ ,  $14,0 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$  graus dois teta.

A Forma E de risperidona é caracterizada por picos de difracção de raios X de pós a  $16,5 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$  graus dois teta.

A Forma E da risperidona é adicionalmente caracterizada por picos de difracção de raios X de pós a  $16,5 \pm 0,2$ ,  $12,6 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,3 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $24,9 \pm 0,2$ ,  $27,0 \pm 0,2$  graus dois teta.

A Forma E da risperidona é caracterizada por um padrão de difracção de raios X de pós substancialmente como ilustrado na Figura 3.

A presente invenção também proporciona um processo para a

preparação da Forma B da risperidona compreendendo os passos de: dissolver risperidona num álcool substancialmente solúvel em água com 1 a 4 átomos de carbono em que a proporção de risperidona para álcool é cerca de 1:7,5 a cerca de 1:9; adicionando água para facilitar a precipitação; e isolamento da Forma B da risperidona.

A presente invenção também proporciona um processo para a preparação de Forma B da risperidona compreendendo os passos de: dissolução de risperidona em clorofórmio; adição de ciclo-hexano ou hexano para facilitar a precipitação; e isolamento da Forma B da risperidona.

A presente invenção também proporciona um processo para a preparação de Forma B da risperidona compreendendo os passos de: dissolução de risperidona em solução aquosa de HCl; adição de uma solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ; e isolamento da Forma B da risperidona.

Um processo para a preparação da Forma A da risperidona compreende os passos de: dissolução da risperidona num solvente orgânico seleccionado do grupo consistindo em dimetilformamida, tetra-hidrofurano, acetona, benzeno, etilmetilcetona, n-butanol, metanol, isopropanol, etanol absoluto, acetonitrilo, tolueno, sulfóxido de dimetilo, iso-butanol e acetato de etilo ou as suas misturas; aquecimento do solvente a refluxo; arrefecimento do solvente para facilitar a precipitação; e isolamento da Forma A da risperidona.

Um processo para a preparação da Forma A da risperidona compreende os passos de: dissolução da risperidona em diclorometano; adição de ciclo-hexano ou hexano para facilitar a precipitação; e isolamento da Forma A da risperidona.

Um processo para a preparação da Forma A da risperidona compreende o passo de: aquecimento da Forma B da risperidona a um temperatura de cerca de 25 °C a cerca de 80 °C durante um período de tempo suficiente para induzir a formação de Forma A da risperidona; e isolamento da Forma A da risperidona. Noutra forma de realização, o aquecimento tem lugar a pressão reduzida ou à pressão atmosférica. Noutra forma de realização, a temperatura é cerca de 80 °C. Noutra forma de realização, o tempo de aquecimento é cerca de 16 a cerca de 20 horas.

Um processo para a preparação da Forma E da risperidona compreende os passos de: dissolução de risperidona em isopropanol em que a proporção de risperidona para isopropanol é cerca de 1:12; adição de água para facilitar a precipitação; e isolamento da Forma E da risperidona.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

A Figura 1 é um espectro de difracção de raios X de pós característico da Forma A da risperidona.

A Figura 2 é um espectro de difracção de raios X de pós característico da Forma B da risperidona.

A Figura 3 é um espectro de difracção de raios X de pós característico da Forma E da risperidona.

## DESCRÍÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

### Síntese de risperidona

A risperidona pode ser preparada a partir dos dois intermediários seguintes, 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzisoxazole (I) e 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetra-hidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (II) utilizando acetonitrilo, isopropanol, iso-butanol ou metiletilcetona como o solvente, que elimina a necessidade de utilizar DMF como solvente. Pelos processos aqui descritos, a risperidona é preparada por adição de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetra-hidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (Composto II ou "o derivado clorado"); 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzisoxazole (Composto I ou "o derivado de piperidina"); carbonato de sódio; e iodeto de potássio (66 mg) a um balão contendo o solvente isopropanol, acetonitrilo, metiletilcetona ou iso-butanol. De um modo preferido, o Composto I e o Composto II estão presentes numa proporção de cerca de 1:1. A mistura reacional é depois aquecida por métodos conhecidos na arte, tais como por colocação do balão num banho de óleo que é aquecido de cerca de 60°C a cerca de 85°C, e deixa-se a reacção a refluxo durante um período de tempo suficiente para completar a formação da risperidona, de cerca de 9 horas a de um dia para o outro. De um modo preferido, a mistura reacional é aquecida a cerca de 60 °C a cerca de 67 °C. De um modo preferido a reacção é aquecida durante cerca de 9 horas quando o solvente é isopropanol. De um modo preferido a mistura reacional é aquecida de um dia para o outro quando o solvente é metiletilcetona ou iso-butanol. De um modo preferido a reacção é aquecida durante cerca de 17 horas quando o solvente é acetonitrilo. Uma vez completada a reacção, a mistura é arrefecida por métodos conhecidos na técnica para induzir a precipitação da risperidona.

A risperidona precipitada resultante é filtrada e o bolo de filtração é lavado no filtro com um pequeno volume de isopropanol, acetona ou uma mistura de acetona e água. O bolo de filtração é depois suspenso, filtrado e facilmente seco por métodos convencionais para dar risperidona em bruto com um rendimento de cerca de 64 a 74%. O presente processo elimina o passo difícil de remoção da DMF da risperidona em bruto.

Também se descreve aqui processos para a recristalização de risperidona em bruto de; um álcool, tal como metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, sec-butanol e t-butanol; uma mistura de álcoois contendo qualquer combinação de metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, sec-butanol e t-butanol; ou uma mistura de água e álcool em que o álcool é um ou mais dos álcoois seguintes, metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, sec-butanol e t-butanol. A recristalização aqui descrita elimina a utilização do solvente DMF difícil de remover e potencialmente nocivo. De um modo preferido, o solvente é isopropanol. Pelos processos aqui descritos, a risperidona em bruto é recristalizada por dissolução da risperidona em bruto num solvente que está quente. De um modo preferido, o solvente é aquecido a refluxo. De um modo preferido a risperidona em bruto e o solvente estão presentes numa proporção de cerca de 10 a cerca de 15, de um modo mais preferido a proporção é cerca de 11 a 13, de um modo mais preferido ainda a proporção é cerca de 11,5 a cerca de 12,5. De um modo preferido o solvente é isopropanol. A mistura quente é depois filtrada a quente e deixada arrefecer com o que precipita a risperidona purificada. A mistura é filtrada por métodos convencionais para dar risperidona de pureza elevada com uma pureza de cerca de 99,7 a cerca de 99,8%. O rendimento global do presente processo de síntese e recristalização da risperidona é cerca de 60 a cerca

de 63%.

Também aqui são descritos processos para a recristalização de risperidona em bruto de um solvente que é uma cetona, tal como acetona. A recristalização elimina a utilização do solvente DMF difícil de remover e potencialmente nocivo. De um modo preferido, o solvente é acetona. Pelos processos aqui descritos, risperidona em bruto é recristalizada por dissolução da risperidona em bruto numa cetona, que está quente. De um modo preferido, a cetona é aquecida a refluxo. De um modo preferido a risperidona em bruto e o solvente estão presentes numa proporção de cerca de 25 a cerca de 40, de um modo mais preferido a proporção é cerca de 28 a cerca de 32. De um modo preferido o solvente é acetona. A mistura quente é depois filtrada a quente e deixada arrefecer com o que precipita a risperidona purificada. A mistura é filtrada por métodos convencionais para dar risperidona de pureza elevada com uma pureza de cerca de 99,7 a cerca de 99,8%. O rendimento global do presente processo de síntese e recristalização de risperidona é cerca de 60 a cerca de 63%.

### **Forma A da risperidona**

A Forma A da risperidona é caracterizada por picos de difracção de raios X de pós fortes e singulares a  $14,2 \pm 0,2$ , e  $21,3 \pm 0,2$  graus dois teta e picos de intensidade média a  $10,6 \pm 0,2$ ,  $11,4 \pm 0,2$ ,  $16,4 \pm 0,2$ ,  $18,9 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $22,5 \pm 0,2$ ,  $23,3 \pm 0,2$ ,  $27,6 \pm 0,2$ ,  $25,4 \pm 0,2$ , e  $29,0 \pm 0,2$  graus dois teta.

Num processo de preparação da Forma A da risperidona, A Forma A da risperidona é cristalizada de risperidona à

temperatura de refluxo de um solvente orgânico tal como DMF, tetra-hidrofuran (THF), acetona, benzeno, etilmetylceltona, n-butanol, metanol, isopropanol, etanol absoluto, acetonitrilo, tolueno, sulfóxido de dimetilo (DMSO), iso-butanol ou acetato de etilo. Pelos processos da presente invenção, a risperidona é adicionada a uma quantidade mínima de solvente orgânico por aquecimento da mistura para facilitar a dissolução da risperidona. Depois de completada a dissolução da risperidona, a solução é deixada arrefecer até à temperatura ambiente para induzir a precipitação de Forma A da risperidona. Depois de a solução ter atingido a temperatura ambiente, é adicionalmente arrefecida num banho de gelo e depois filtrada para isolar a Forma A da risperidona. Os volumes de solvente adequados necessários para os presentes processos estão listados adiante no Exemplo 11 e na Tabela 1.

Também é aqui descrito um processo de preparação de Forma A da risperidona; ou uma mistura de Forma A da risperidona e outras formas da risperidona, incluindo a Forma B da risperidona, por dissolução de risperidona em diclorometano e adição de ciclo-hexano ou hexano para induzir a precipitação. Pelos processos aqui descritos, a risperidona é dissolvida em diclorometano numa proporção de cerca de 1 a cerca de 9. Adiciona-se então hexano ou ciclo-hexano até se formar uma dispersão turva. A Forma A da risperidona é depois isolada por filtração.

Também é aqui descrito um processo de preparação da Forma A da risperidona por aquecimento da Forma B da risperidona. Pelos processos aqui descritos, a Forma A da risperidona é preparada por aquecimento da Forma B da risperidona, ou de uma mistura de Forma A e B da risperidona a temperaturas acima da temperatura ambiente, de um modo preferido a cerca de 80 °C, a pressão

reduzida ou à pressão atmosférica, durante um período de vários minutos a várias horas, de um modo preferido 16-20 horas. Uma forma de realização do processo de preparação da Forma A da risperidona é o aquecimento da Forma B da risperidona, ou de uma mistura de Forma B da risperidona e Forma A da risperidona, a 80 °C de um dia para o outro, a pressão reduzida ou à pressão atmosférica, e o isolamento dos cristais resultantes de Forma A da risperidona. Um processo alternativo de preparação da Forma A da risperidona por aquecimento da Forma B da risperidona inclui o aquecimento da Forma B da risperidona num calorímetro de varrimento diferencial, à taxa de 5 a 20 graus por minuto, para dar Forma A da risperidona.

### **Forma B da risperidona**

A presente invenção refere-se a uma nova forma cristalina da risperidona, denominada Forma B da risperidona. A Forma B da risperidona é caracterizada por picos de difracção de raios X de pós fortes e singulares a  $14,0 \pm 0,2$  e  $21,7 \pm 0,2$  graus dois teta, e picos médios a  $10,8 \pm 0,2$ ,  $11,9 \pm 0,2$ ,  $12,6 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $21,3 \pm 0,2$  graus dois teta, e distingue-se bem da Forma A da risperidona. A presença da Forma B da risperidona numa mistura com Forma A da risperidona é detectada pelo aparecimento sobretudo dos picos mais fortes a  $21,7 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ , e também pelos outros picos que surgem a  $11,9 \pm 0,2$ ,  $12,6 \pm 0,2$  graus dois teta.

O termograma de DSC da Forma B da risperidona é caracterizado por uma transição sólido-sólido para Forma A risperidona detectada numa pequena endotérmica a 164 °C seguida por uma pequena endotérmica e uma endotérmica de fusão da Forma

A da risperidona a 171 °C.

Outro aspecto desta invenção é um processo de preparação de Forma B da risperidona por dissolução de risperidona num álcool com 1 a 4 átomos de carbono, seguida pela adição de água para facilitar a precipitação da Forma B da risperidona. De um modo preferido a proporção de risperidona para álcool é cerca de 1:7,5 a cerca de 1:9. De um modo preferido o álcool é etanol ou metanol.

Outro aspecto desta invenção é um processo de preparação da Forma B da risperidona pura ou numa mistura com outra forma da risperidona, tal como Forma A da risperidona, que inclui a dissolução da risperidona numa solução quente de HCl aquoso seguida pela adição de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aquoso para induzir a precipitação da Forma B da risperidona. Pelos processos da presente invenção, a risperidona é adicionada a HCl 0,5 N numa proporção de cerca de 1:6. A água é adicionada numa quantidade igual a cerca de dois terços do volume de HCl utilizado. A solução é aquecida para induzir dissolução da risperidona. Adiciona-se, então, carbonato de sódio até ser atingido um pH de cerca de 8, para facilitar a precipitação. A solução é arrefecida e a Forma B da risperidona é isolada por filtração.

Outro aspecto desta invenção é um processo de preparação da Forma B da risperidona pura ou numa mistura com outra forma de risperidona, tal como Forma A da risperidona, em que a risperidona é dissolvida em clorofórmio seguida pela adição de ciclo-hexano ou hexano para facilitar a precipitação. Pelos processos da presente invenção, a risperidona é dissolvida em clorofórmio numa proporção de cerca de 1:6 seguida pela adição de hexano ou de ciclo-hexano numa quantidade suficiente para produzir uma dispersão turva. A Forma B da risperidona é depois

isolada por filtração.

### **Forma E da risperidona**

A Forma E da risperidona é caracterizada por picos de raios X fortes típicos a  $16,5 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$  graus dois teta, e picos de raios X de intensidade média a  $12,6 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,3 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $24,9 \pm 0,2$ ,  $27,0 \pm 0,2$  graus dois teta

Também é aqui descrito um processo de preparação da Forma E da risperidona. Pelos processos aqui descritos, a risperidona é dissolvida em isopropanol numa proporção de cerca de 1 para 12. Adiciona-se então água até se formar uma dispersão turva facilitando assim a precipitação da Forma E da risperidona. A Forma E da risperidona é isolada por filtração da dispersão.

De acordo com a presente invenção, a Forma B da risperidona pode ser preparada como composições farmacêuticas que são particularmente úteis para a gestão das manifestações de perturbações psicóticas. Essas composições compreendem a Forma B da risperidona com veículos e/ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis conhecidos pelos especialistas na técnica.

De um modo preferido, estas composições são preparadas como medicamentos para ser administrados oralmente ou intravenosamente. As formas adequadas para administração oral incluem comprimidos, pílulas comprimidas ou revestidas, drageias, saquetas, cápsulas de gelatina duras ou moles, comprimidos sublinguais, xaropes e suspensões. Embora uma pessoa com conhecimentos correntes da matéria compreenda que as dosagens vão variar de acordo com a indicação, idade do doente,

etc., geralmente as formas polimórficas da risperidona da presente invenção serão administradas numa dosagem diária de cerca de 4 a cerca de 16 mg por dia e de um modo preferido cerca de 4 a cerca de 8 mg por dia.

## **EXEMPLOS**

A presente invenção será agora adicionalmente explicada pelos exemplos seguintes. Contudo, a presente invenção não deve ser considerada como por eles limitada.

### **Métodos**

Condições para obtenção de padrões de Difracção de Raios X de pós (PXRD): Os padrões de difracção de raios X de pós foram obtidos por métodos conhecidos na técnica utilizando um difractómetro de raios X de pós Philips, Gerador Phillips TW1830; Goniómetro PW3 020; Controlo de MPD PW3710; tubo de raios X com ânodo alvo de Cu; Monocromador contador proporcional, fendas de Divergência de 1°, fenda de Recepção de 0,2 mm. Fenda de dispersão 1°; 40 KV, 30 mA; e passo de velocidade de Varrimento 0,05 graus a 2 graus/min.

Os termogramas do calorímetro de varrimento diferencial forma obtidos por métodos conhecidos na técnica utilizando um DSC Mettler 821 Star®. O peso das amostras era de cerca de 3-5 mg. A gama das temperaturas de varrimento foi 30 °C-250 °C a uma taxa de 10 °C/min. As amostras foram purgadas com azoto gasoso a um caudal de 40 mL/min. Utilizou-se cadiinhos normalizados de alumínio de 40 µL com tampas com três pequenos orifícios.

## Exemplo 1

### **Síntese de Risperidona**

Isopropanol (20 mL), 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (Composto II) ("o derivado clorado") (2,63 g, 10 mmoles, 1 eq.), 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzisoxazole (Composto I) ("o derivado de piperidina") (2,17 g, 10 mmoles, 1 eq.), carbonato de sódio (3,18 g, 30 mmoles, 3 eq.) e iodeto de potássio (66 mg) foram adicionados a um balão de fundo redondo de 100 mL e agitados com uma barra de agitação magnética. O balão foi colocado num banho de óleo a 80 °C e deixado a refluxo durante 9 horas. O balão foi depois arrefecido num banho de gelo e o conteúdo foi filtrado. O bolo de filtração foi lavado no filtro com uma pequena quantidade de isopropanol. O bolo de filtração foi então suspenso 3 vezes em 20 mL de água e filtrado. A suspensão resultante foi seca para dar 3 g de material com 73% de rendimento. A suspensão foi recristalizada por dissolução em 37 mL de isopropanol à ebulação, filtrada a quente e deixada arrefecer e filtrada para dar material que tinha uma pureza de 99,7 % e um rendimento global de 60%.

## Exemplo 2

### **Síntese de Risperidona**

Os mesmos materiais e processo que no Exemplo 1 sendo a exceção que se utilizou metiletilcetona (MEK) (15 mL) em vez de 20 mL de isopropanol. O balão foi colocado num banho de óleo a 79-83 °C de um dia para o outro, arrefecido, filtrado e lavado com acetona e água para dar 2,19 g, 53% de rendimento.

### **Exemplo 3**

#### **Síntese de Risperidona**

Os mesmos materiais e processo que no Exemplo 1 sendo a exceção que se utilizou 20 mL de acetonitrilo em vez de 20 mL de isopropanol. O balão foi colocado num banho de óleo durante 17 horas a 79-83 °C, depois colocado no congelador durante 2 horas, filtrado e o bolo de filtração foi lavado com acetona até o filtrado não ter cor. O bolo de filtração foi então suspenso em 25 mL de água 3 vezes e filtrado e seco para dar 3,03 g, 74% de rendimento, de risperidona em bruto. A risperidona em bruto foi recristalizada de 35 mL de isopropanol, filtrada a quente, arrefecida, filtrada e seca para dar 2,47 g de risperidona, 60% de rendimento global, 99,8% de pureza por HPLC.

### **Exemplo 4**

#### **Síntese de Risperidona**

Os mesmos materiais e processo que no Exemplo 1 sendo a exceção que se utilizou 20 mL de acetonitrilo em vez de 20 mL de isopropanol. O balão foi colocado num banho de óleo durante 17 horas a 79-83 °C, depois colocado no congelador durante 2 horas, filtrado, e o bolo de filtração lavado com acetona até o filtrado não ter cor. O bolo de filtração foi então suspenso em 25 mL água 3 vezes e filtrado e seco para dar 3,03 g, 74% de rendimento, de risperidona em bruto. A risperidona em bruto foi recristalizada de 75 mL de acetona, filtrada a quente, arrefecida, filtrada e seca para dar 2,25 g de risperidona, 60%

de rendimento global, 99,9% de pureza por HPLC.

### **Exemplo 5**

#### **Síntese de Risperidona**

Os mesmos materiais e processo que no Exemplo 1 sendo a exceção que se utilizou 20 mL de iso-butanol em vez de 20 mL de isopropanol seguidos por agitação num banho de óleo a 78°C de um dia para o outro. A risperidona foi isolada com 63% de rendimento.

### **Exemplo 6**

#### **Preparação da Forma B da Risperidona**

A risperidona (5,3 g) foi dissolvida em clorofórmio (30 mL). Adicionou-se lentamente ciclo-hexano (280 mL) à solução até se formar uma dispersão turva. A suspensão foi filtrada. O filtrado, analisado por PXRD, continha a Forma B da risperidona. Aquecimento adicional de um dia para o outro a 80 °C a pressão reduzida produziu a Forma A da risperidona, que foi confirmada por análise por PXRD.

### **Exemplo 7**

#### **Preparação da Forma B da Risperidona**

Risperidona (5,0 g) foi dissolvida em 30 mL de clorofórmio. Adicionou-se hexano (250 mL) à solução até se formar uma dispersão turva. A suspensão foi filtrada. O filtrado isolado, analisado por PXRD, continha Forma B da risperidona. Aquecimento adicional do filtrado de um dia para o outro a 80 °C a pressão reduzida produziu a Forma A da risperidona, que foi confirmada por análise por PXRD.

### **Exemplo 8**

#### **Preparação da Forma B da Risperidona**

Risperidona (5,3 g) foi dissolvida em 40 mL de etanol. Adicionou-se água (100 mL) à solução até se formar uma dispersão turva. A suspensão resultante foi filtrada. O filtrado isolado, analisado por PXRD, continha Forma B da risperidona. Aquecimento adicional do filtrado de um dia para o outro a 80 °C, a pressão reduzida, produziu a Forma A da risperidona, que foi confirmada por análise por PXRD.

### **Exemplo 9**

#### **Preparação da Forma B da Risperidona**

Risperidona (5,0 g) foi dissolvida em metanol (45 mL). Adicionou-se água (70 mL) à solução até se formar uma dispersão turva. A suspensão resultante foi filtrada. O filtrado isolado,

analisado por PXRD, continha Forma B da risperidona. Aquecimento adicional do filtrado de um dia para o outro a 80 °C, a pressão reduzida, produziu a Forma A da risperidona, que foi confirmada por análise por PXRD.

### **Exemplo 10**

#### **Preparação da Forma B da Risperidona em Água**

Risperidona (6 g) foi dissolvida à temperatura ambiente em 60 mL de HCl 0,5 N e adicionou-se água (40 mL). A solução foi aquecida em num banho de água à ebulação e agitada com uma barra de agitação magnética. Adicionou-se carbonato de sódio aquoso concentrado em porções à solução para facilitar a precipitação até se atingir um pH de, aproximadamente, 8. Formou-se um precipitado. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi arrefecida num banho de gelo e filtrada para dar uma mistura de Forma A da risperidona e de Forma B da risperidona com 82% de rendimento.

### **Exemplo 11 (Referência)**

#### **Preparação da Forma A da Risperidona por Cristalização em Solventes Orgânicos**

Risperidona (6 g) foi adicionada em porções e dissolvida numa quantidade mínima de solvente por aquecimento num banho de água à ebulação (cerca de 95 °C). Os solventes adequados e os correspondentes volumes adequados estão listados adiante na Tabela 1. Os solventes com um ponto de ebulação inferior a 95 °C foram aquecidos até ao seu ponto de ebulação. As soluções foram

deixadas arrefecer até à temperatura ambiente para facilitar a precipitação de Forma A da risperidona. A mistura foi então adicionalmente arrefecida num banho de gelo e depois filtrada. O precipitado foi analisado por PXRD e verificou-se que era a Forma A da risperidona.

**Tabela 1.** Preparação da Forma A da risperidona  
Os volumes de solventes utilizados por 6 gramas de  
Risperidona

DMF:	40 mL
iso-butanol:	35 mL
THF:	40 mL
Acetona:	200 mL
Benzeno:	26 mL
metiletilcetona:	70 mL
etanol absoluto:	35 mL
<i>n</i> -butanol:	45 mL
Metanol:	40 mL
Tolueno:	45 mL
Acetonitrilo:	100 mL
DMSO:	100 mL
acetato de etilo:	150 mL
Isopropanol:	100 mL

### Exemplo 12 (Referência)

#### **Preparação de Forma A da Risperidona**

Risperidona (5,6 g) foi dissolvida em 50 mL de diclorometano. Adicionou-se ciclo-hexano (170 mL) à solução até se formar uma dispersão turva. A suspensão resultante foi

filtrada. O filtrado isolado, analisado por PXRD, continha a Forma A da risperidona e uma quantidade minoritária de Forma B da risperidona.

#### **Exemplo 13 (Referência)**

##### **Preparação de Forma A da Risperidona**

Risperidona (5,1 g) foi dissolvida em 30 mL diclorometano. Adicionou-se n-hexano (150 mL) à suspensão para facilitar a precipitação até se formar uma dispersão turva. A suspensão resultante foi filtrada. O filtrado, analisado por PXRD, continha Forma A da risperidona e uma quantidade minoritária da Forma B da risperidona.

#### **Exemplo 14 (Referência)**

##### **Preparação de Forma E da Risperidona**

Risperidona (5 g) foi dissolvida em 60 mL de isopropanol. Adicionou-se água (950 mL) à solução para facilitar a precipitação até se formar uma dispersão turva. A suspensão foi filtrada. O filtrado, analisado por PXRD, continha a Forma E da risperidona.

Embora tenham sido aqui descritas certas formas de realização presentemente preferidas da invenção, será evidente para os especialistas na arte à qual diz respeito a invenção que podem ser feitas variações e modificações das formas de realização descritas sem afastamento do âmbito da invenção. Em conformidade, pretende-se que a invenção só seja limitada na

medida exigida pelas reivindicações anexas e pelas normas de direito aplicáveis.

Lisboa, 5 de Agosto de 2008

## **REIVINDICAÇÕES**

1. Risperidona que é caracterizada por picos de difracção de raios X de pós a  $14,0 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  e  $21,7 \pm 0,2$  graus dois teta.
2. Risperidona da reivindicação 1 que é adicionalmente caracterizada por picos de difracção de raios X de pós a  $10,8 \pm 0,2$ ,  $11,9 \pm 0,2$ ,  $12,6 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$  graus dois teta.
3. Processo para preparação de risperidona de acordo com qualquer das reivindicações anteriores compreendendo os passos de:
  - (a) dissolução da risperidona num álcool solúvel em água tendo 1 a 4 átomos de carbono em que a proporção de risperidona para álcool é cerca de 1:7,5 a cerca de 1:9;
  - (b) adição de água para facilitar a precipitação; e
  - (c) isolamento da risperidona.
4. Processo para a preparação de risperidona da reivindicação 1 ou reivindicação 2 compreendendo os passos de:
  - (a) dissolução da risperidona em clorofórmio;
  - (b) adição de ciclo-hexano ou hexano para facilitar a precipitação; e
  - (c) isolamento da risperidona.
5. Processo para a preparação de risperidona da reivindicação 1 ou reivindicação 2 compreendendo os passos de:

- (a) dissolução da risperidona uma solução aquosa de HCl;
- (b) adição de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aquoso para facilitar a precipitação;
- e
- (c) isolamento da risperidona.

Lisboa, 5 de Agosto de 2008

Contagens/s

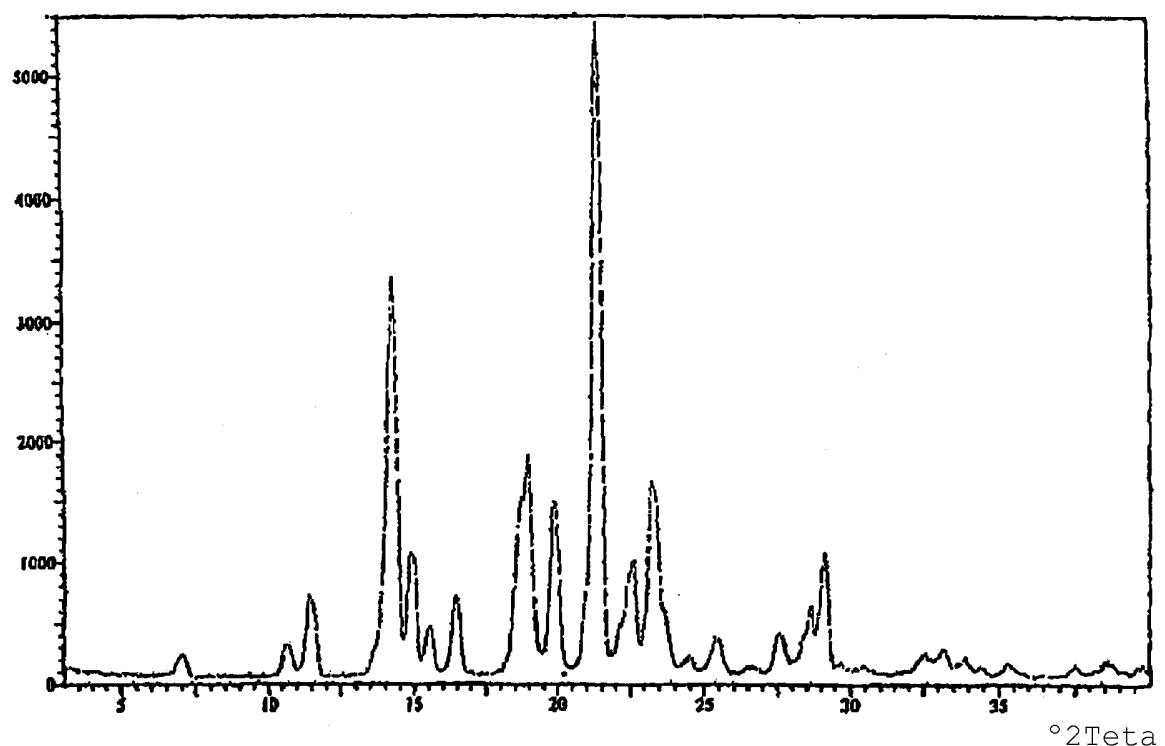


FIGURA I

Contagens/s

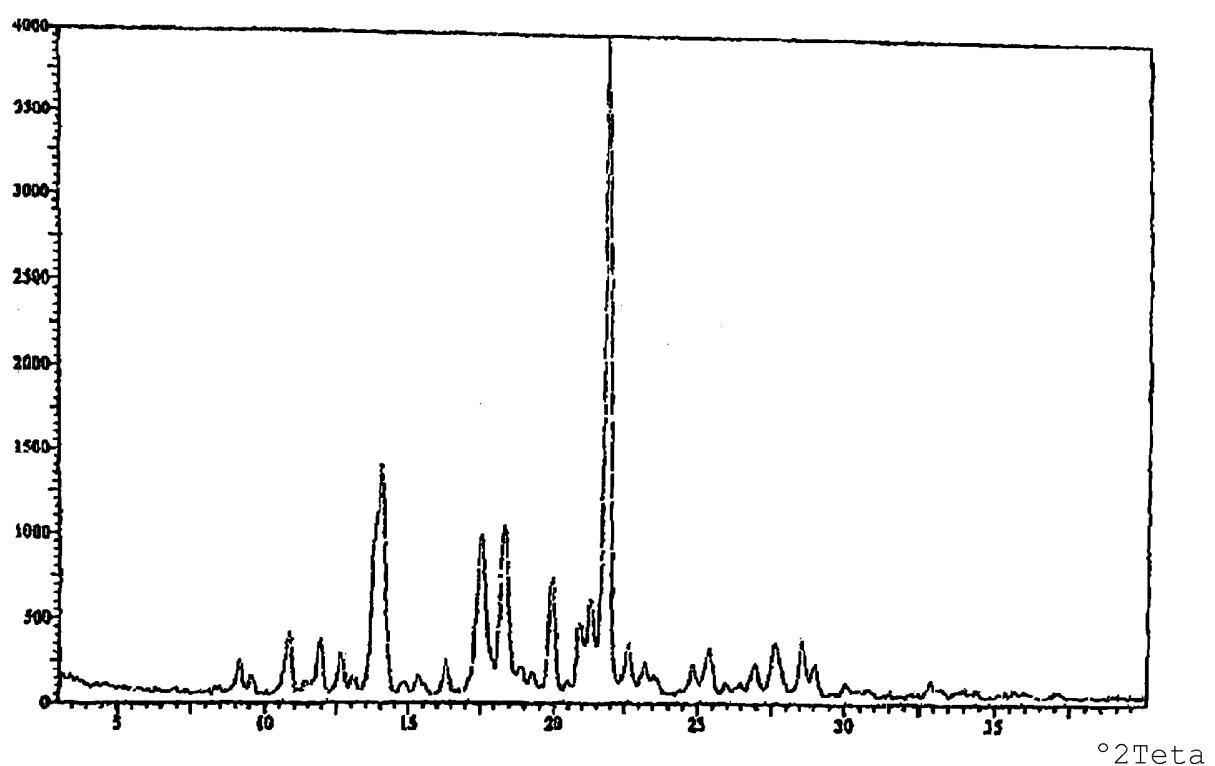


FIGURA II

Contagens/s

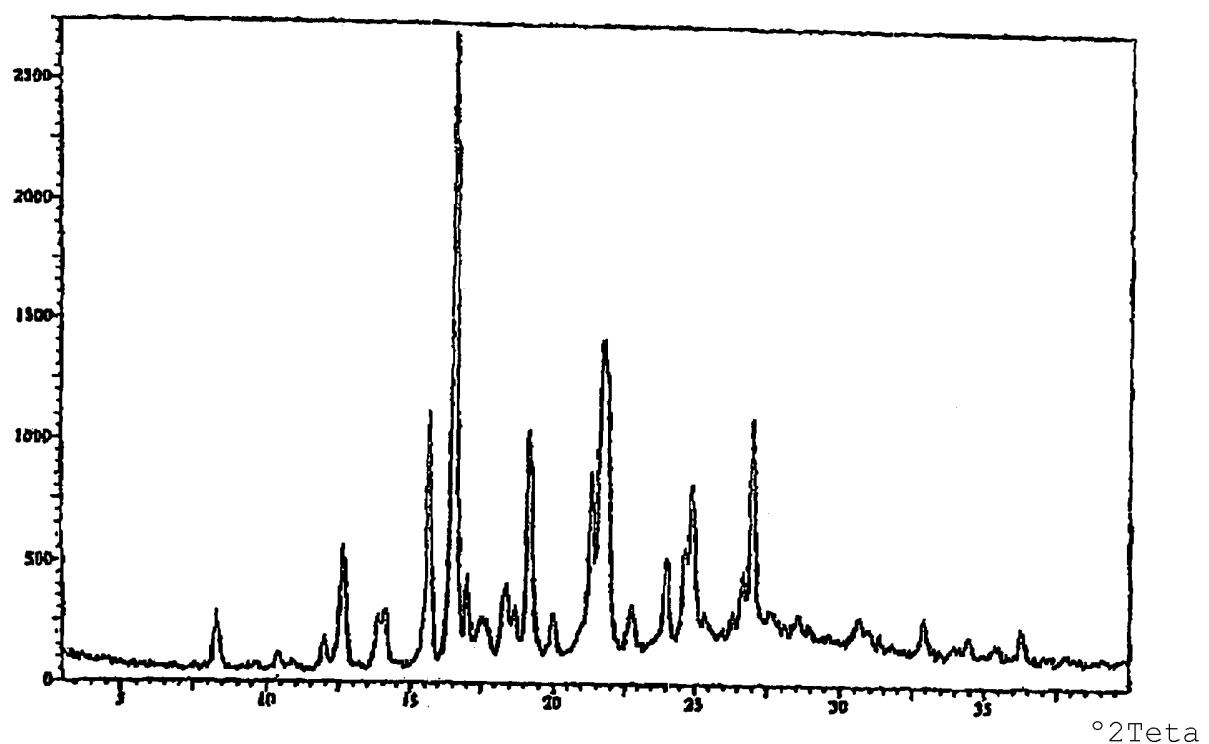


FIGURA III