

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.08.2001**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.08.2000 25.10.2000**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/225361 2000/243263**
(33) Země priority: **US US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 4/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/US2001/025387**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/014286**

(21) Číslo dokumentu:

2003-668

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

C 07 D 413/14

\\(C 07 D 413/14, C 07 D 239:88, C 07 D 261:20, C 07 D 295:155)

(71) Přihlašovatel:

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.,
Petah Tiqva, IL, US

(72) Původce:

Krochmal Barnaba, Jerusalem, IL
Diller Dov, Jerusalem, IL
Dolitzky Ben-Zion, Petach Tiqva, IL

(74) Zástupce:

Čermák Karel jr., JUDr. Ph.D., Národní 32, Praha 1,
11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby rispenidonu

(57) Anotace:

Formy risperidonu A, B a E, způsob jejich přípravy a
farmaceutické prostředky, které tyto formy obsahují.

CZ 2003 - 668 A3

01-319-03-Če

Způsob přípravy risperidonu

Přehled příbuzných přihlášek vynálezu

Tato přihláška si nárokuje právo přednosti přihlášky vynálezu číslo 60/225,361, podané 14. srpem 2000, a přihlášky vynálezu číslo 60/243,263, podané 25. října 2000.

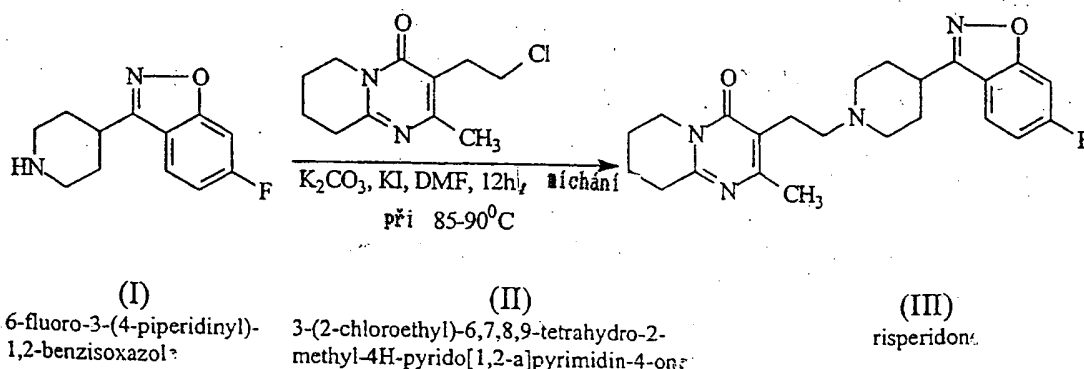
Oblast techniky

Vynález se týká nových polymorfních forem risperidonu a způsobů jejich přípravy.

Dosavadní stav techniky

RISPERDAL[®] (risperidon) je antipsychoticky účinná látka patřící do chemické třídy derivátů benzisoxazolu. Chemicky jde o 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on.

V americkém patentovém spise číslo US 4,804663 je popsán způsob přípravy risperidonu. Risperidon se dá připravit kondenzací 6-fluor-3-(4-piperidinyl)-1,2-benzisoxazolu (sloučenina vzorce I) a 3-(2-chlorethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onu (sloučenina vzorce II) v dimethylformamidu (DMF) v zásaditém prostředí (uhličitán sodný nebo draselný K₂CO₃) v přítomnosti katalytického množství jodidu draselného (KI). Surový risperidon (vzorec III) krystalizuje ze směsi DMF a isopropanolu v celkovém výtěžku 46%.

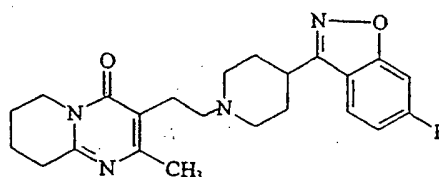


Polymorfismus se vyskytuje v různých krystalických formách jediné sloučeniny a je to vlastnost některých sloučenin a komplexů. Polymorfy jsou tedy odlišné pevné látky mající stejný molekulový vzorec, avšak každý polymorf může mít odlišné fyzikální vlastnosti. Proto může jediná sloučenina mít řadu polymorfních forem, kde každá forma má různé a odlišné fyzikální vlastnosti, jako jsou profily rozpustnosti, různé teploty tání a/nebo různé píly rentgenové difrakce. Jelikož se rozpustnost každé polymorfní formy může být odlišná, je identifikace existence farmaceutických polymorfů nezbytná pro zajištění léčiv s předvídatelným profilem rozpustnosti. Je žádoucí prozkoumat všechny formy drogy v pevném stavu, včetně polymorfních forem a stanovit stabilitu, rozpustnost a tekutost každé polymorfní formy. Polymorfní formy sloučeniny je možno rozlišit v laboratoři rentgenovou difrakční spektroskopií a dalšími způsoby například infračervenou spektrometrií. Obecný přehled polymorfů a farmaceutických aplikací polymorfů je popsán v literatuře (G.M. Wall Pharm. Manuf. 3, str. 33, 1986; J.K. Haleblan a W.McCrone, J. Pharm. Sci. 58, str. 911, 1969; a J.K. Haleblan, J. Pharm. Sci. 64, str. 1269, 1975).

Úkolem vynálezu je poskytnout účinnější a rychlejší způsob přípravy čistého risperidonu. Zjistilo se, že příprava risperidonu ze sloučenin vzorce I a vzorce II se může provádět v acetonitrilu a v isopropanolu bez použití dimethylformamidu s lepším a vyšším výtěžkem přibližně 75%.

Podstata vynálezu

Způsob přípravy risperidonu vzorce III



(III)

spočívá podle vynálezu v tom, že se nechává reagovat 6-fluor-3-(4-piperidiny)-1,2-benzisoxazol vzorce I



se 3-(2-chlorethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onem vzorce II



v rozpouštědle ze souboru zahrnujícího acetonitril, isopropanol, methylethylketon a isobutanol.

Zjistilo se také, že surový risperidon se může účinně překrystalovat s velkým výtěžkem z alkoholu, jako je například isopropanol, butanol, ethanol nebo methanol; nebo z ketonu, jako je například aceton, nebo ethylmethylethylketon; bez nutnosti použít dimethylformamid, který je zdraví škodlivým a jen velmi těžko odstranitelným rozpouštědlem.

Polymorfy risperidonu se uvádějí ve směrnici Summary Basis of Approval (SBA) of New Drug Application 20-272 a 20-588, avšak SBA je neidentifikuje uznanými způsoby identifikace krystalové struktury, jako je rentgenová difrakce.

Vynález se také týká forem risperidonu označovaných jako risperidon formy A, formy B a formy E.

Vynález se dále týká způsobu přípravy risperidonu, při kterém se nechává reagovat sloučenina vzorce I se sloučeninou vzorce II k vytvoření surového risperidonu vzorce III v roz-

pouštídle voleném ze souboru zahrnujícího acetonitril, isopropanol, methylethylketon a iso-butanol.

Vynález se také týká surového risperidonu překrystalovaného z alkoholu, ze směsi alkoholů, ze směsi vody a alkoholu, nebo z ketonu, například z acetonu. V jednom provedení je alkohol volen ze souboru zahrnujícího methanol, ethanol, isopropanol, propanol, butanol, sek-butanol, iso-butanol a terc-butanol. V jiném provedení je alkoholem isopropanol. Ještě v jiném provedení je alkoholem iso-butanol. Podle jiného provedení je rozpouštídlem acetonitril. V ještě jiném provedení je rozpouštídlem keton jako aceton nebo methylethylketon.

Vynález se týká také risperidonu formy A, která je charakterizována píky rentgenové práškové difrakce při $14,2 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$ stupních dvě-theta. Vynález se týká také risperidonu formy A, která je dále charakterizována píky rentgenové práškové difrakce při $10,6 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $27,6 \pm 0,2$, $29,0 \pm 0,2$ stupních dvě-theta.

Vynález se týká také polymorfu risperidonu, který je charakterizován obrazcem rentgenové práškové difrakce v podstatě na obr.1.

Vynález se týká také risperidonu formy B, která je charakterizována píky rentgenové práškové difrakce při $14,0 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ stupních dvě-theta.

Vynález se týká také polymorfu risperidonu, který je charakterizován obrazcem rentgenové práškové difrakce v podstatě na obr.2.

Vynález se týká také risperidonu formy B, která je dále charakterizována píky rentgenové práškové difrakce při $10,8 \pm 0,2$,

11,9±0,2, 12,6±0,2, 14,0±0,2, 17,5±0,2, 18,3±0,2, 19,9±0,2, 21,0±0,2, 21,7±0,2, stupních dvě-theta.

Vynález se týká také risperidonu formy E, která je charakterizována píky rentgenové práškové difrakce při 16,5±0,2, 21,7±0,2 stupních dvě-theta.

Vynález se týká také risperidonu formy E, která je dále charakterizována píky rentgenové práškové difrakce při 16,5±0,2, 12,6±0,2, 21,7±0,2, 15,6±0,2, 17,0±0,2, 18,4±0,2, 19,1±0,2, 21,3±0,2, 24,0±0,2, 24,9±0,2, 27,0±0,2 stupních dvě-theta.

Vynález se týká také polymorfu risperidonu, který je charakterizován obrazcem rentgenové práškové difrakce v podstatě na obr.3.

Vynález se týká také způsobu přípravy risperidonu formy B, při kterém se rozpouští risperidon v alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku v podstatě rozpustném ve vodě za poměru risperidonu k alkoholu v rozmezí v rozmezí přibližně 1:7,5 až přibližně 1:9, přidává se voda k usnadnění vysrážení a izoluje se risperidon formy B.

Vynález se týká také způsobu přípravy risperidonu formy B, při kterém se rozpouští risperidon v chloroformu, přidává se cyklohexan nebo hexan k usnadnění vysrážení a izoluje se risperidon formy B.

Vynález se týká také způsobu přípravy risperidonu formy B, při kterém se rozpouští risperidon ve vodném roztoku kyseliny chlorovodíkové, přidává se vodný roztok uhličitanu sodného a izoluje se risperidon formy B.

Vynález se týká také způsobu přípravy risperidonu formy A, při kterém se rozpouští risperidon v organickém rozpouštědle voleném ze souboru zahrnujícího dimethylformamid, tetrahydro-

furan, aceton, benzen, ethylmethyleketon, n-butanol, methanol, isopropanol, absolutní ethanol, acetonitril, toluen, dimethylsulfoxid, isobutanol a ethylacetát nebo jejich směsi, roztok se udržuje na teplotě zpětného toku, rozpouštědlo se ochladí k usnadnění vysrážení a izoluje se risperidon formy A.

Vynález se týká také způsobu přípravy risperidonu formy A, při kterém se rozpouští risperidon v dichlormethanu, přidává se cyklohexan nebo hexan k usnadnění vysrážení a izoluje se risperidonu formy A.

Vynález se týká také způsobu přípravy risperidonu formy A, při kterém se zahřívá risperidon formy B na teplotu v rozmezí přibližně 25, až přibližně 80 °C po dobu postačující k vytvoření risperidonu formy A a izoluje se risperidon formy A. V jiném provedení ohřev probíhá za sníženého tlaku nebo za tlaku okolí. V jiném provedení je teplota 80 °C. Ještě v jiném provedení je prodleva na teplotě přibližně 16 až přibližně 20 hodin.

Vynález se týká také způsobu přípravy risperidonu formy E, při kterém se rozpouští risperidon v isopropanolu za poměru risperidonu k isopropanolu je přibližně 1:12, přidává se voda k usnadnění vysrážení a izoluje se risperidon formy E.

Vynález blíže objasňuje následující podrobný popis za použití přiložených obrázků.

Přehled obrázků na výkresech

Na obr. 1 je charakteristické spektrum rentgenové práškové difrakce risperidonu formy A. Na ose x jsou úhly 2-theta a na ose y je čtení za sekundu.

Na obr. 2 je charakteristické spektrum rentgenové práškové difrakce risperidonu formy B. Na ose x jsou úhly 2-theta a na

ose y je čtení za sekundu.

Na obr. 3 je charakteristické spektrum rentgenové práškové difrakce risperidonu formy E. Na ose x jsou úhly 2-theta a na ose y je čtení za sekundu.

Způsob přípravy risperidonu

Vynález se týká nových způsobů přípravy risperidonu ze dvou následujících meziproductů: 6-fluor-3-(4-piperidiny)-1,2-benzisoxazol vzorce I a 3-(2-chlorethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyridol[1,2-alpyrimidin-4-on vzorce II s použitím acetonitrilu, isopropanolu, iso-butanolu nebo methylethylketonu jako rozpouštědla, tedy bez nutnosti použití dimethylformamidu jako rozpouštědla. Při způsobech podle vynálezu se risperidon připravuje vnášením 3-(2-chlorethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyridol[1,2-alpyrimidin-4-onu vzorce II, neboli "derivátu chloru", 6-fluor-3-(4-piperidiny)-1,2-benzisoxazolu vzorce I, neboli "derivátu piperidinu", uhličitanu sodného a jodidu draselného (66 mg) do baňky obsahující jako rozpouštědlo isopropanol, acetonitril, methylethylketon nebo iso-butanol. S výhodou je poměr sloučeniny vzorce I ke sloučenině vzorce II přibližně 1:1. Reakční směs se zahřívá způsobem obvyklým v oboru, jakým je umístění baňky do olejové lázně zahřívané na teplotu v rozmezí přibližně 60 až přibližně 85 °C a reakce se nechá probíhat pod zpětným chladičem po dobu postačující k vytvoření risperidonu, přibližně 9 hodin nebo přes noc. S výhodou se reakční směs zahřeje na teplotu v rozmezí přibližně 60 až 67 °C. Výhodně je prodleva reakční směsi na uvedeném teple 9 hodin, pokud je rozpouštědlem isopropanol. S výhodou se reakční směs udržuje na uvedené teplotě přes noc, pokud je rozpouštědlem methylethylketon nebo isobutanol. S výhodou se reakční směs udržuje na uvedené teplotě přibližně 17 hodin, pokud je rozpouštědlem acetonitril. Po ukončení reakce se reakční směs ochladí způsoby známými v oboru k vyvolání vysrážení risperidonu.

Výsledný vysrážený risperidon se odfiltruje a filtrační koláč se promyje na filtru malým množstvím isopropanolu, acetonu nebo směsí acetonu a vody. Filtrační koláč se pak suspenduje, zfiltruje a snadno vysuší obvyklými způsoby, čímž se získá surový risperidon ve výtěžku přibližně 63 až 74%. Při tomto způsobu odpadá obtížný stupeň odstraňování dimethylformamidu ze surového risperidonu.

Vynález se týká také nového způsobu překrystalování surového risperidonu z alkoholu, jako je methanol, ethanol, isopropanol, propanol, butanol, sek-butanol a terc-butanol, směs alkoholů obsahující v jakékoli kombinaci methanol, ethanol, isopropanol, propanol, butanol, sek-butanol a terc-butanol nebo ze směsi vody a alkoholu, kde alkoholem je jeden nebo několik z následujících alkoholů, methanol, ethanol, isopropanol, propanol, butanol, sek-butanol a terc-butanol. Tato překrystalování vylučují použití dimethylformamidu, který je zdraví škodlivým a jen velmi těžko odstranitelným rozpouštědlem. Výhodným rozpouštědlem je isopropanol. Způsobem podle vynálezu se surový risperidon překrystaluje za rozpuštění surového risperidonu v horkém rozpouštědle. Rozpouštědlo se s výhodou zahřeje na teplotu zpětného toku. Poměr surového risperidonu a rozpouštědla je s výhodou v rozmezí přibližně 10 až přibližně 15, výhodněji v rozmezí přibližně 11 až 13, nejvýhodněji v rozmezí přibližně 11,5 až přibližně 12,5. Výhodným rozpouštědlem je isopropanol. Horká směs se pak za horka zfiltruje a nechá se vychladnout, přičemž se vyčištěný risperidon vysráží. Směs se zfiltruje obvyklým způsobem, čímž se získá vysoce čistý risperidon, o čistotě přibližně 99,7 až 99,8%. Celkový výtěžek uvedeného způsobu přípravy a překrystalování risperidonu je přibližně 60 až přibližně 63%.

Vynález se týká také nového způsobu překrystalování surového risperidonu z rozpouštědla, kterým je keton, jako aceton. Tato překrystalování vylučuje použití dimethylformamidu, který

je zdraví škodlivým a jen velmi těžko odstranitelným rozpouštědlem. Výhodným rozpouštědlem je aceton. Způsobem podle vynálezu se surový risperidon překrystaluje za rozpuštění surového risperidonu v horkém ketonu. Keton se s výhodou zahřeje na teplotu zpětného toku. Poměr surového risperidonu a rozpouštědla je s výhodou v rozmezí přibližně 25 až přibližně 40, výhodněji v rozmezí přibližně 28 až 32. Výhodným rozpouštědlem je aceton. Horká směs se pak za horka zfiltruje a nechá se vychladnout, přičemž se vyčištěný risperidon vysráží. Směs se zfiltruje obvyklým způsobem, čímž se získá vysoce čistý risperidon o čistotě přibližně 99,7 až 99,8%. Celkový výtěžek uvedeného způsobu syntesy a překrystalování risperidonu je přibližně 60 až přibližně 63%.

Risperidon formy A

Vynález se týká také nové krystalické formy risperidonu označené forma A a způsobu přípravy risperidonu formy A. Risperidon formy A je charakterizován jedinečně vysokými píky rentgenové práškové difrakce při $14,2 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$ stupních dvě-theta a píky střední intenzity při $10,6 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $27,6 \pm 0,2$, $29,0 \pm 0,2$ stupních dvě-theta.

Vynález se týká také způsobu přípravy risperidonu formy A. Při tomto způsobu risperidon formy A krystalizuje z risperidonu při teplotě zpětného toku organického rozpouštědla, jako je dimethylformamid (DMF), tetrahydrofuran (THF), aceton, benzen, ethylmethylketon, n-butanol, methanol, isopropanol, absolutní ethanol, acetonitril, toluen, dimethylsulfoxid (DMSO), isobutanol nebo ethylacetát. Při způsobu podle vynálezu se risperidon vnáší do minimálního množství organického rozpouštědla za ohřevu směsi k usnadnění rozpuštění risperidonu. Po úplném rozpuštění risperidonu se roztok nechá vychladnout na teplotu místnosti k vyvolání vysrážení risperidonu formy A. Když roz-

tok dosáhne teploty místnosti, ochladí se dále v ledové lázni a pak se zfiltruje k izolování risperidonu formy A. Vhodné objemy rozpouštědla pro tento způsob jsou uvedeny v příkladu 11 a v tabulce I.

Vynález se týká dále způsobu přípravy risperidonu formy A nebo směsi risperidonu formy A a ostatních forem risperidonu, včetně risperidonu formy B, rozpuštěním risperidonu v dichlormethanu a přidáním cyklohexanu nebo hexanu k vyvolání vysrážení. Při způsobu podle vynálezu se risperidon rozpustí v dichlormethanu v poměru přibližně 1 ku přibližně 9. Pak se přidává hexan nebo cyklohexan až do vytvoření zakalené disperze. Risperidon formy A se pak izoluje filtrací.

Vynález se týká také způsobu přípravy risperidonu formy A zahříváním risperidonu formy B. Při způsobu podle vynálezu se risperidon formy A připraví ohřevem risperidonu formy B, nebo směsi risperidonu formy A a formy B při teplotách vyšších než je teplota místnosti, s výhodou přibližně 80 °C, za sníženého tlaku nebo za tlaku okolí po dobu několika minut až několika hodin, s výhodou 16 až 20 hodin. Podle jednoho provedení vynálezu pro přípravu risperidonu formy A, se udržuje risperidon formy B nebo směs risperidonu formy B a risperidonu formy A přes noc na teplotě 80 °C za sníženého tlaku nebo za tlaku okolí, čímž se získají krystaly risperidonu formy A. Alternativní způsob přípravy risperidonu formy A ohřevem risperidonu formy B zahrnuje ohřev risperidonu formy B v diferenčním snímacím kalorimetru rychlostí 5 až 20 stupňů za minutu k získání risperidonu formy A.

Risperidon formy B

Vynález se týká také nové krystalické formy risperidonu označované jako risperidon formy B. Risperidon formy B je charakterizován jedinečně vysokými píky rentgenové práškové dif-

rakce při $14,0 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ stupních dvě-theta a píky střední intenzity při $10,8 \pm 0,2$, $11,9 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, stupních dvě theta a je dobře rozlišený od risperidonu formy A. Přítomnost risperidonu formy B ve směsi s risperidonom formy A se pozná podle výskytu hlavně nejsilnějších vrcholů při $21,7 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$ a také podle jiných vrcholů při $11,9 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$ stupních dvě-theta.

Termogram DSC risperidonu formy B je charakterizován přechodem v pevném stavu na risperidon formy A zjištěným v malé endotermě při teplotě 164°C , následovaným malou exotermou a endotermou tání risperidonu formy A při teplotě 171°C .

Vynález se týká také způsobu přípravy risperidonu formy B, při kterém se rozpouští risperidon v alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku a přidává se voda k usnadnění vysrážení risperidonu formy B. S výhodou je poměr risperidonu k alkoholu v rozmezí přibližně 1:7,5 až přibližně 1:9. Alkoholem je s výhodou ethanol nebo methanol.

Vynález se dále týká přípravy risperidonu formy B čistého nebo ve směsi s jinými formami risperidonu, jako je risperidon formy A, při kterém se rozpouští risperidon v horkém roztoku vodné kyseliny chlorovodíkové a přidává se vodný rozt uhličitanu sodného k vyvolání vysrážení risperidonu formy B. Při způsobu podle vynálezu se risperidon přidává do 0,5N kyseliny chlorovodíkové v poměru přibližně 1:6. Voda se přidá v množství rovném přibližně dvěma třetinám použitého objemu kyseliny chlorovodíkové. Roztok se zahřeje k vyvolání rozpouštění risperidonu. Pak se přidává uhličitan sodný až do dosažení hodnoty pH přibližně 8, k usnadnění vysrážení. Roztok se ochladí a risperidon formy B se izoluje filtrací.

Vynález se také týká způsobu přípravy risperidonu formy B

čistého nebo ve směsi s jinými formami risperidonu, jako je risperidon formy A, při kterém se rozpouští risperidon ve chloroformu a přidává se cyklohexan nebo hexan k usnadnění vysrážení. Při způsobu podle vynálezu se risperidon rozpouští ve chloroformu v poměru přibližně 1:6 a následuje přísada hexanu nebo cyklohexanu v množství postačujícím k vytvoření zakalené disperze. Risperidon formy B se pak izoluje filtrací.

Risperidon formy E

Vynález se týká také nové krystalické formy risperidonu označované jako risperidon formy E. Risperidon formy B je charakterizován jedinečně vysokými píky rentgenové práškové difrakce při $16,5 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ stupních dvě-theta a píky střední intenzity při $12,6 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,9 \pm 0,2$, $27,0 \pm 0,2$ stupních dvě-theta.

Vynález se týká také způsobu přípravy risperidonu formy E. Při tomto způsobu podle vynálezu se risperidon rozpustí v isopropanolu v poměru přibližně 1 ku 12 a přidává se vody v množství postačujícím k vytvoření zakalené disperze k usnadnění vysrážení risperidonu formy E. Risperidon formy E se pak izoluje filtrací disperze.

Podle vynálezu se tyto nové formy risperidonu mohou připravovat jako farmaceutické prostředky, které jsou obzvláště užitečné ke zvládnutí projevů psychotických nemocí.

S výhodou se tyto prostředky připravují jako léčiva k orálnímu nebo k intravenóznímu podávání. Vhodnou formou pro orální podání jsou tablety, lisované nebo povlečené pilulky, dražé, sáčky, tvrdé nebo želatinové kapsle, tablety pod jazyk, sirupy a suspenze. Pracovníkům v oboru je zřejmé, že dávkování se řídí indikací, věkem pacienta a dalšími okolnostmi. Obecně se podává polymorfní forma risperidonu podle vynálezu v denní

dávce přibližně 4 až přibližně 16 mg a s výhodou přibližně 4 až přibližně 8 mg.

Vynález blíže objasňuje, nijak však neomezuje, následující příklady praktického provedení.

Příklady provedení

Způsoby

Podmínky pro získání obrazců práškové rentgenové difrakce (PXRD): Obrazce práškové rentgenové difrakce se získají v oboru známým způsobem za použití rentgenového práškového difraktometru Philips X-ray powder, generátoru Philips TW1830, goniometru PW3020, MPD Control PW3710, rentgenky s měděnou terčovou anodou, monochromátorového poměrového čítače, divergenční štěrbinou 1° , příjmovou štěrbinou 0,2 mm, rozptylovou štěrbinou 2, 40 kV, 30 mA a s kroky snímání 0,05 až 2 stupně/min.

Diferenční snímání kalorimetrové termogramy se získají způsobem známým v oboru za použití DSC Mettler 821 Star[®]. Hmotnost vzorků je přibližně 3 až 5 mg. Snímané teplotní rozmezí je v rozmezí 30 až 250 °C při rychlosti 10 °C/min. Vzorky se propláchnou plynným dusíkem průtočnou rychlostí 40 ml/min. Použije se standardních 40 µl hliníkových kelímků s víčky opatřenými třemi malými otvory.

Příklad 1

Způsob přípravy risperidonu

Do 100 ml baňky s kulatým dnem se vnese isopropanol (20 ml), 3-(2-chlorethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido -

[1,2-alpyrimidin-4-on (sloučenina II) ("derivát chloru") (2,63 g, 10 mmol, 1 ekv.), 6-fluor-3-(4-piperidinyl)-1,2-benzisoxazol vzorce I ("piperidinový derivát") (2,17 g, 10 mmol, 1 ekv.), uhličitan sodný (3,18 g, 30 mmol, 3 ekv.) a jodid draselný (66 mg) a míchá se magnetickým míchadlem. Baňka se vloží do olejové lázně o teplotě 80 °C a reakce se nechá probíhat 9 hodin. Baňka se ochladí v ledové lázni a obsah se zfiltruje. Filtrační koláč se promyje na filtru malým množstvím isopropanolu. Filtrační koláč se suspenduje 3x ve 20 ml vody a zfiltruje se. Výsledná suspenze se vysuší, čímž se získají 3 g produktu v 73% výtěžku. Suspenze se překrystaluje rozpuštěním ve 37 ml vroucího isopropanolu, zfiltruje se za horka, nechá se vychladnout a zfiltruje se, čímž se získá produkt, který o 99,7% čistotě v celkovém 60% výtěžku.

Příklad 2

Způsob přípravy risperidonu

Postupuje se se stejnými materiály a způsobem podle příkladu 1 s tou výjimkou, že se použije methylethylketonu (MEK) (15 ml) místo 20 ml isopropanolu. Baňka se ponechá na olejové lázni o teplotě v rozmezí 79 až 83 °C přes noc, ochladí se, obsah se zfiltruje, promyje se acetonem a vodou, čímž se získá 2,19 g v 53% výtěžku.

Příklad 3

Způsob přípravy risperidonu

Postupuje se se stejnými materiály a způsobem podle příkladu 1 s tou výjimkou, že se použije 20 ml acetonitrilu místo 20 ml isopropanolu. Baňka se ponechá na olejové lázni o teplotě v rozmezí 79 až 83 °C 17 hodin, vloží se do mrazicího boxu na 2 hodiny, obsah se zfiltruje a filtrační koláč se promývá

acetonem až do odbarvení filtrátu. Filtrační koláč se suspenduje 3x v 25 ml vody, suspenze se zfiltruje a vysuší, čímž se získá 3,03 g surového risperidonu v 74% výtěžku. Surový risperidon se překrystaluje ze 35 ml isopropanolu, zfiltruje se za horka, ochladí se, zfiltruje a vysuší, čímž se získá 2,47 g risperidonu v celkovém 60% výtěžku, o čistotě podle chromatografie HPLC 99,8%.

Příklad 4

Způsob přípravy risperidonu

Postupuje se se stejnými materiály a způsobem podle příkladu 1 s tou výjimkou, že se použije 20 ml acetonitrilu místo 20 ml isopropanolu. Baňka se ponechá na olejové lázni o teplotě v rozmezí 79 až 83 °C 17 hodin, vloží se do mrazicího boxu na 2 hodiny, zfiltruje se a filtrační koláč se promývá acetonem až do odbarvení filtrátu. Filtrační koláč se suspenduje 3x v 25 ml vody, zfiltruje se a vysuší, čímž se získá 3,03 g surového risperidonu v 74% výtěžku. Surový risperidon se překrystaluje ze 75 ml acetonu, zfiltruje se za horka, ochladí se, zfiltruje a vysuší, čímž se získá 2,25 g risperidonu v celkovém 60% výtěžku, o čistotě podle chromatografie HPLC 99,9%.

Příklad 5

Způsob přípravy risperidonu

Postupuje se se stejnými materiály a způsobem podle příkladu 1 s tou výjimkou, že se použije 20 ml iso-butanolu místo 20 ml isopropanolu s následujícím mícháním na olejové lázni o teplotě 78 °C přes noc. Risperidon se izoluje s 63% výtěžkem.

Příklad 6

Způsob přípravy risperidonu formy B

Risperidon (5,3 g) se rozpustí v chloroformu (30 ml). Pomalu se do roztoku přidává cyklohexan (280 ml) až do vytvoření zakalené disperze. Suspenze se zfiltruje. Filtrát, analyzovaný PXRD, obsahuje risperidon formy B. Dalším udržováním na teplotě 80 °C přes noc za sníženého tlaku se získá risperidon formy A, který je potvrzen analysou PXRD.

Příklad 7

Způsob přípravy risperidonu formy B

Risperidon (5,0 g) se rozpustí v chloroformu (30 ml). Pomalu se do roztoku přidává hexan (250 ml) až do vytvoření zakalené disperze. Suspenze se zfiltruje. Filtrát, analyzovaný PXRD, obsahuje risperidon formy B. Dalším udržováním na teplotě 80 °C přes noc za sníženého tlaku se získá risperidon formy A, který je potvrzen analysou PXRD.

Příklad 8

Způsob přípravy risperidonu formy B

Risperidon (5,3 g) se rozpustí ve 40 ml ethanolu. Do roztoku se přidává voda (100 ml) až do vytvoření zakalené disperze. Suspenze se zfiltruje. Izolovaný filtrát, analyzovaný PXRD, obsahuje risperidon formy B. Dalším udržováním na teplotě 80 °C přes noc za sníženého tlaku se získá risperidon formy A, který je potvrzen analysou PXRD.

Příklad 9

Způsob přípravy risperidonu formy B

Risperidon (5,0 g) se rozpustí ve 45 ml methanolu. Do roztoku přidává voda (70 ml) až do vytvoření zakalené disperze. Suspenze se zfiltruje. Izolovaný filtrát, analyzovaný PXRD, obsahuje risperidon formy B. Dalším udržováním na teplotě 80 °C přes noc za sníženého tlaku se získá risperidon formy A, který je potvrzen analysou PXRD.

Příklad 10

Způsob přípravy risperidonu formy B ve vodě

Risperidon (6 g) se rozpustí při teplotě místnosti v 60 ml 0,5N kyseliny chlorovodíkové a přidá se 40 ml vody. Roztok se zahřeje v lázni vroucí vody a míchá se magnetickým míchadlem. Po dávkách se do roztoku přidá koncentrovaný vodný roztok uhlíčitane sodného až do dosažení hodnoty pH přibližně 8. Po vychladnutí na teplotu místnosti se směs ochladí v ledové lázni a zfiltruje se, čímž se získá směs risperidonu A a risperidonu B v 82% výtěžku.

Příklad 11

Způsob přípravy risperidonu formy A krystalizací v organických rozpouštědlech

Po dávkách se přidává risperidon (6 g) a rozpustí se v minimálním množství rozpouštědla za ohřevu na vroucí vodní lázni (na přibližně 95 °C). Seznam vhodných rozpouštědel a odpovídajících vhodných objemů je na tabulce I. Rozpouštědla, mající teplotu varu nižší než 95 °C, se zahřívají až do své teploty varu. Roztoky se nechají vychladnout na teplotu místnosti k u-

snadnění vysrážení risperidonu formy A. Směs se dále ochlazuje na ledové lázni a zfiltruje se. Sraženina se analyzuje a podle PXRD je jí risperidon formy A.

Tabulka I

Příprava risperidonu formy A

Objemy použitých rozpouštědel na 6 gramů risperidonu

DMF	40 ml
iso-butanol	35 ml
THF	40 ml
aceton	200 ml
benzen	26 ml
methylethylketon	70 ml
absolutní ethanol	35 ml
n-butanol	45 ml
methanol	40 ml
toluen	45 ml
acetonitril	100 ml
DMSO	100 ml
ethylacetát	150 ml
isopropanol	100 ml

Příklad 12

Způsob přípravy risperidonu formy A

Risperidon (5,6 g) se rozpustí v 50 ml dichlormethanu. Do roztoku se přidává cyklohexan (170 ml) až do vytvoření zakalené disperze. Výsledná suspenze se zfiltruje. Izolovaný filtrát podle analýzy PXRD obsahuje risperidon formy A a malé množství risperidonu formy B.

Příklad 13

Způsob přípravy risperidonu formy A

Risperidon (5,1 g) se rozpustí ve 30 ml dichlormethanu. Do roztoku se přidává n-hexan (150 ml) k usnadnění vysrážení až do vytvoření zakalené disperze. Výsledná suspenze se zfiltruje. Izolovaný filtrát, analyzovaný PXRD, obsahuje risperidon formy A a malé množství risperidonu formy B.

Příklad 14

Způsob přípravy risperidonu formy E

Risperidon (5 g) se rozpustí v 60 ml isopropanolu. Do roztoku se přidává voda (950 ml) k usnadnění vysrážení až do vytvoření zakalené disperze. Výsledná suspenze se zfiltruje. Filtrát, analyzovaný PXRD, obsahuje risperidon formy E.

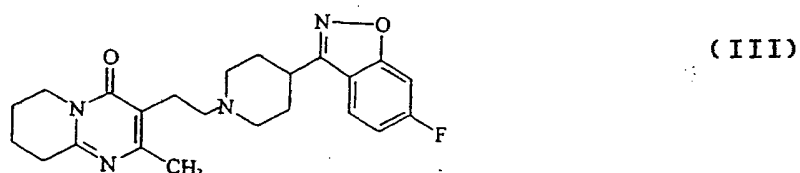
Ačkoli jsou zde popsána různá konkrétní provedení vynálezu, je pracovníkům v oboru zřejmé, že jsou možné různé varianty a modifikace popsaného způsobu, aniž se odkloní od ducha a rozsahu vynálezu. Záměrem proto je vymežit vynález pouze na rozsah požadovaný patentovými nároky a platnými zákonnými předpisy.

Průmyslová využitelnost

Způsob přípravy čistého risperidonu ve vysokém výtěžku reakcí 6-fluor-3-(4-piperidiny)-1,2-benzisoxazolu se 3-(2-chloret-hyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyridol[1,2-alpyrimidin-4-onem v rozpouštědle ze souboru zahrnujícího acetonitril, isopropanol, methylethylketon a isobutanol.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy risperidonu vzorce III



při kterém se nechává reagovat 6-fluor-3-(4-piperidiny)-1,2-benzisoxazol vzorce I



se 3-(2-chlorethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onem vzorce II



v rozpouštědle ze souboru zahrnujícího acetonitril, isopropanol, methylethylketon a isobutanol.

2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se přídatně surový risperidon překrystalovává z alkoholu, ze směsi alkoholů, nebo ze směsi vody a alkoholu.

3. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že alkohol je volen ze souboru zahrnujícího methanol, ethanol, isopropanol, propanol, butanol, sec-butanol a terc-butanol.

4. Způsob podle nároku 3, vyznačující se

t í m, že alkoholem je isopropanol.

5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že rozpouštědlem je acetonitril.

6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že rozpouštědlem je isopropanol.

7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že rozpouštědlem je methylethylketon.

8. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že rozpouštědlem je iso-butanol.

9. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že se přidavně surový risperidon překrystalovává z ke-
tonu.

10. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že ketonem je aceton.

11. Risperidon formy A, který má píky rentgenové práškové
difrakce při $14,2 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$ stupních dvě-theta.

12. Risperidon formy A podle nároku 11, který má píky rent-
genové práškové difrakce při $10,6 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$,
 $18,9 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $27,6 \pm 0,2$,
 $29,0 \pm 0,2$ stupních dvě-theta.

13. Polymorf risperidonu, která má obrazec práškové rentge-
nové difrakce v podstatě jako na obr. 1.

14. Risperidon formy B, který má píky rentgenové práškové
difrakce při $14,0 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ stupních dvě-theta.

15. Risperidon formy B podle nároku 14, který má píky rentgenové práškové difrakce při $10,8 \pm 0,2$, $11,9 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $14,0 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ stupních dvě-theta.

16. Polymorf risperidonu, který má obrazec práškové rentgenové difrakce v podstatě jako na obr. 2.

17. Risperidon formy E, který má píky rentgenové práškové difrakce při $16,5 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ stupních dvě-theta.

18. Risperidon formy B podle nároku 17, který má píky rentgenové práškové difrakce při $16,5 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,9 \pm 0,2$, $27,0 \pm 0,2$ stupních dvě-theta.

19. Polymorf risperidonu, který má obrazec práškové rentgenové difrakce v podstatě jako na obr. 3.

20. Způsob přípravy risperidonu formy B, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že

- (a) se rozpouští risperidon v alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku rozpustném ve vodě za poměru risperidonu k alkoholu v rozmezí v rozmezí přibližně 1:7,5 až přibližně 1:9,
- (b) přidává se voda k usnadnění vysrážení a
- (c) izoluje se risperidon formy B.

21. Způsob přípravy risperidonu formy B, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že

- (a) se rozpouští risperidon v chloroformu,
- (b) přidává se cyklohexan nebo hexan k usnadnění vysrážení a
- (c) izoluje se risperidon formy B.

22. Způsob přípravy risperidonu formy B, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že

- (a) se rozpouští risperidon ve vodném roztoku kyseliny chlorovodíkové,
- (b) přidává se vodný roztok uhličitanu sodného k usnadnění vysrážení a
- (c) izoluje se risperidon formy B.

23. Způsob přípravy risperidonu formy A, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že

- (a) se rozpouští risperidon v organickém rozpouštědle voleném ze souboru zahrnujícího dimethylformamid, tetrahydrofuran, aceton, benzen, ethylmethylketon, n-butanol, methanol, isopropanol, absolutní ethanol, acetonitril, toluen, dimethylsulfoxid, isobutanol a ethylacetát,
- (b) roztok se udržuje na teplotě zpětného toku,
- (c) roztok se ochladí k usnadnění vysrážení a
- (d) izoluje se risperidon formy A.

24. Způsob přípravy risperidonu formy A, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že

- (a) se rozpouští risperidon v dichlormethanu,
- (b) přidává se cyklohexan nebo hexan k usnadnění vysrážení a
- (c) izoluje se risperidon formy A.

25. Způsob přípravy risperidonu formy E, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že

- (a) se rozpouští risperidon v isopropanolu za poměru risperidonu k isopropanolu přibližně 1:12,
- (b) přidává se voda k usnadnění vysrážení a
- (c) izoluje se risperidon formy E.

26. Způsob přípravy risperidonu formy A, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že

- (a) se zahříváním udržuje risperidon formy B na teplotě v rozmezí přibližně 25 až přibližně 80 °C po dobu postačující k vytvoření risperidonu formy A a

(b) izoluje se risperidon formy A.

27. Způsob podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se risperidon zahřívá za sníženého tlaku nebo za tlaku okolí.

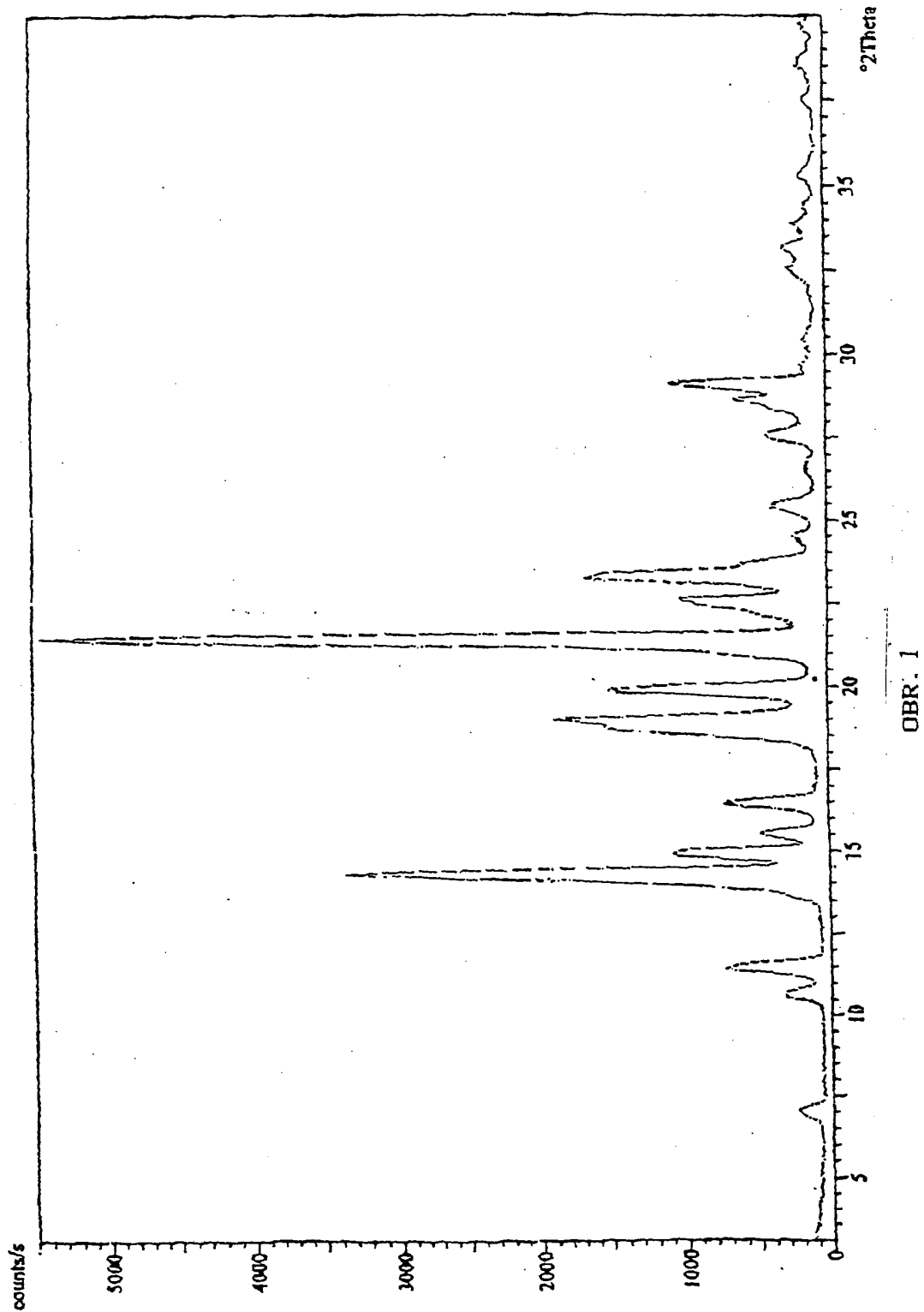
28. Způsob podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zahříváním udržuje teplota přibližně 80 °C.

29. Způsob podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se risperidon zahřívá po dobu v rozmezí přibližně 16 až přibližně 20 hodin.

02.01.04

PV 2003-668

1/3

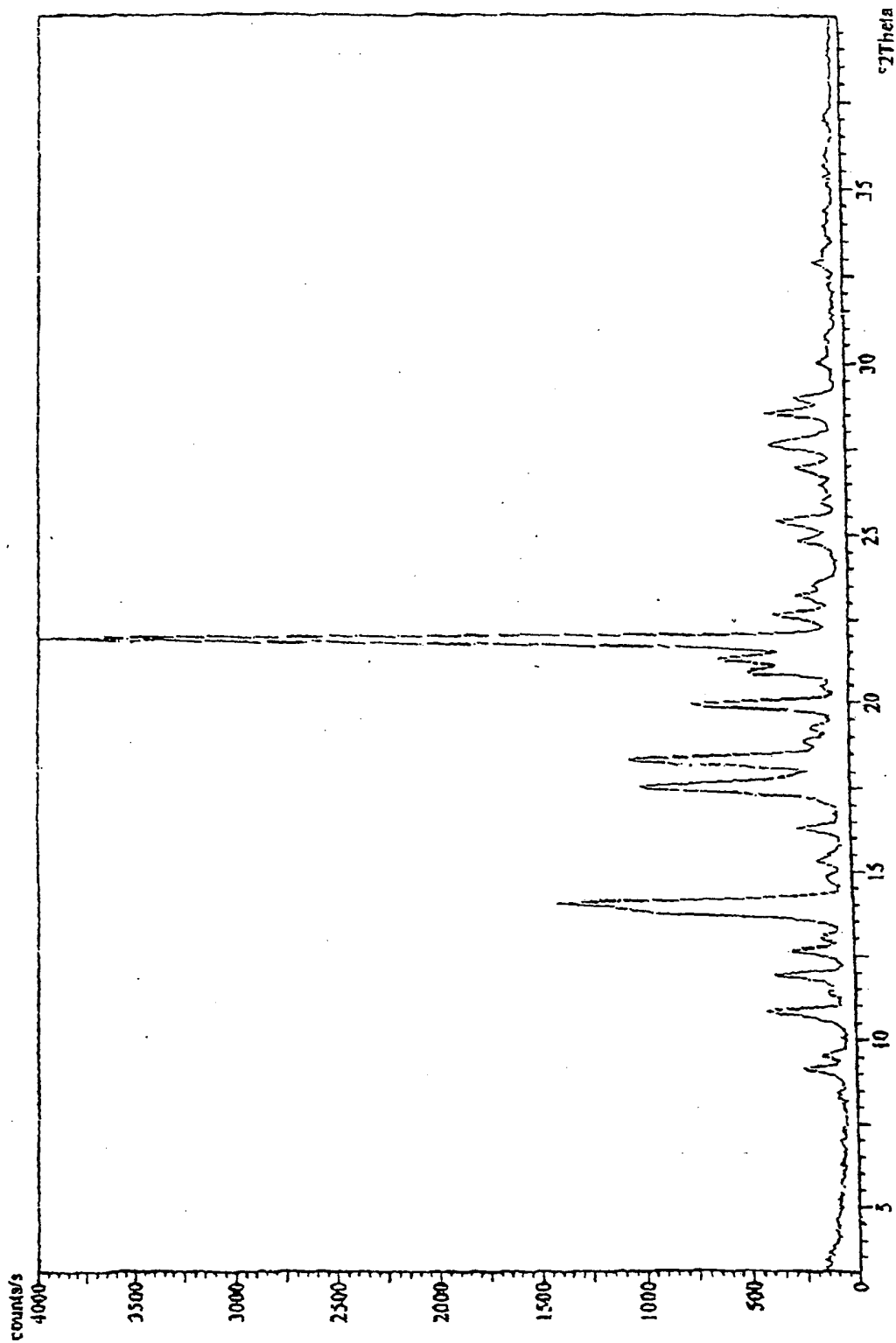


nom.

02:01:04

PV 2003-668

2/3



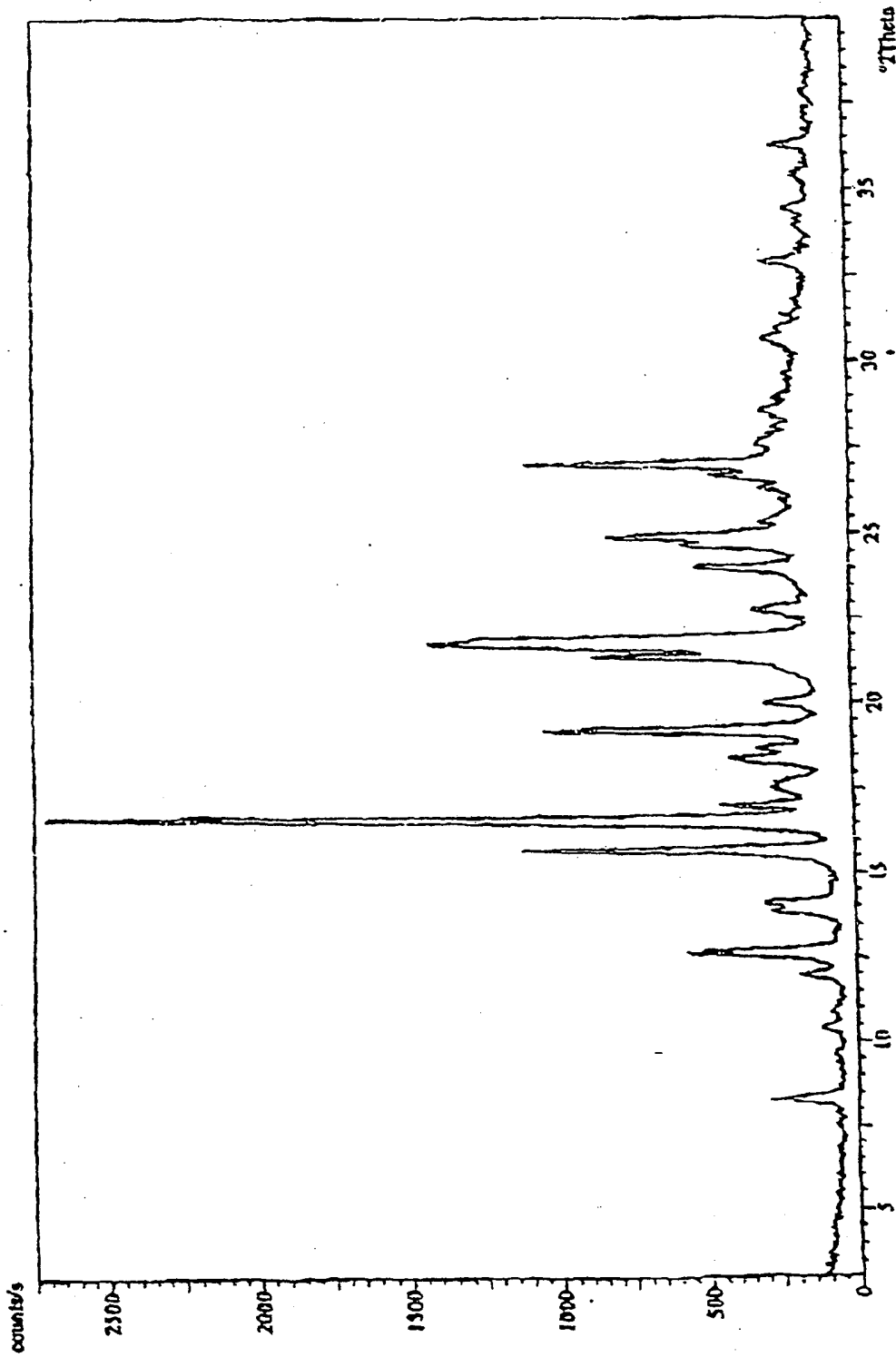
OBR. 2

mm.

00:01:04

PV 2003-668

3/3



OBR. 3

nm