

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3751942号  
(P3751942)

(45) 発行日 平成18年3月8日(2006.3.8)

(24) 登録日 平成17年12月16日(2005.12.16)

(51) Int.CI.

F 1

C O 7 D 471/04

(2006.01)

C O 7 D 471/04

1 1 7

請求項の数 10 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2002-519429 (P2002-519429)
(86) (22) 出願日	平成13年8月14日 (2001.8.14)
(65) 公表番号	特表2004-506622 (P2004-506622A)
(43) 公表日	平成16年3月4日 (2004.3.4)
(86) 國際出願番号	PCT/US2001/025387
(87) 國際公開番号	W02002/014286
(87) 國際公開日	平成14年2月21日 (2002.2.21)
審査請求日	平成16年9月3日 (2004.9.3)
(31) 優先権主張番号	60/225,361
(32) 優先日	平成12年8月14日 (2000.8.14)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	60/243,263
(32) 優先日	平成12年10月25日 (2000.10.25)
(33) 優先権主張国	米国(US)

早期審査対象出願

最終頁に続く

(73) 特許権者	501079705 テバ ファーマシューティカル インダストリーズ リミティド イスラエル国, 49131 ペターティクバ, ピー. オー. ボックス 3190, バーゼル ストリート 5
(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(74) 代理人	100092624 弁理士 鶴田 準一
(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(74) 代理人	100082898 弁理士 西山 雅也

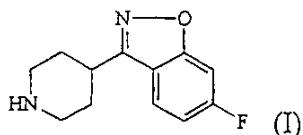
(54) 【発明の名称】 リスペリドンの調製

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

リスペリドンを調製する為の方法であつて、イソプロパノール、メチルエチルケトン及びイソブタノールからなる群から選択した溶媒中で、化合物(I)

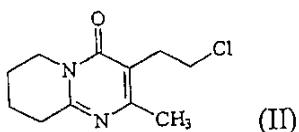
## 【化 1】



10

と化合物(II)

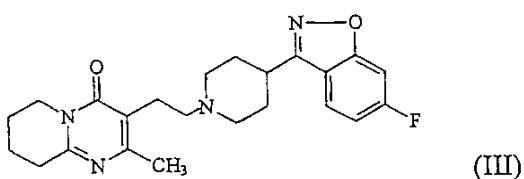
## 【化2】



を反応させ、粗製のリスペリドン（III）

10

## 【化3】



を、形成させる段階を含んで成る方法。

20

## 【請求項2】

粗製のリスペリドンを、アルコール、アルコールの混合物、又は水及びアルコールの混合物から再結晶化する段階を更に含んで成る、請求項1記載の方法。

## 【請求項3】

前記アルコールが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノール、ブタノール、sec-ブタノール、及びt-ブタノールから成る群から選択されている、請求項2記載の方法。

## 【請求項4】

前記アルコールがイソプロパノールである、請求項3記載の方法。

## 【請求項5】

前記溶媒がイソプロパノールである、請求項1記載の方法。

30

## 【請求項6】

前記溶媒がメチルエチルケトンである、請求項1記載の方法。

## 【請求項7】

前記溶媒がイソブタノールである、請求項1記載の方法。

## 【請求項8】

粗製のリスペリドンを、ケトンから再結晶化する段階を更に含んで成る、請求項1記載の方法。

## 【請求項9】

前記ケトンがアセトンである、請求項8記載の方法。

40

## 【請求項10】

前記溶媒がイソプロパノール又はイソブタノールである請求項1に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

関連出願

本出願は、仮出願整理番号第60/225,361号（2000年8月14日提出）；及び仮出願整理番号第60/243,263号（2000年10月25日提出）の恩恵を請求する。これらの出願は共に本明細書に参考文献として組み込まれている。

## 【0002】

発明の分野

50

本発明はリスペリドン (risperidone) の新規の多型相に関連する。本発明は又リスペリドンの多型相を作製する為の方法にも関連する。

### 【0003】

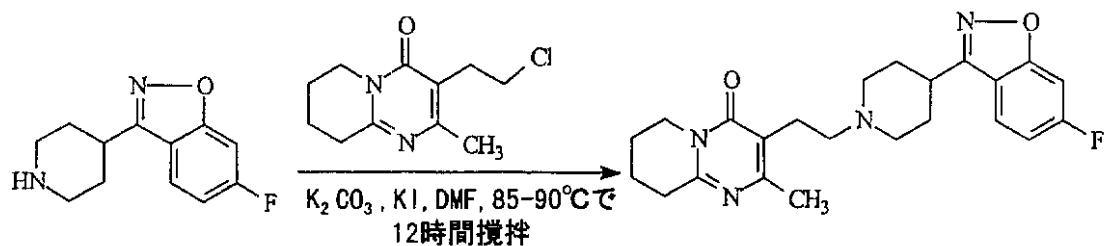
#### 発明の背景

RISPERDAL (登録商標) (リスペリドン) は新たな化学分類ベンゾイソオキサゾール誘導体に属する抗精神病剤である。化学的な名称は、3-[2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンである。

### 【0004】

米国特許第4,804,663号(その内容は本明細書中に参照として組み込まれている)にはリスペリドンの合成が記載してある。リスペリドンは、ジメチルフルオロアミド(DMF)中で以下の2つの中間体、6-フルオロ-3-(4-ピペリジニル)-1,2-ベンゾイソキサゾール(化合物I)及び3-(2-クロロエチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(化合物II)を触媒量のヨウ化カリウム(KI)を伴う基礎条件(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>又はK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)においてジメチルホルムアミド(DMF)中で濃縮によって調製されて良い。粗製のリスペリドン産物(III)は全収率46%でDMF及びイソプロパノールの混合物より結晶化されている。

### 【化4】



(I) 6-フルオロ-3-(4-ピペリジニル)-1,2-ベンゾイソキサゾール  
 (II) 3-(2-クロロエチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン  
 (III) リスペリドン

### 【0005】

多型は単一の化合物の様々な結晶形態の存在であり且つある化合物及び錯体の特性である。従って多型相は、同じ分子式を共有する別個の固体であり、更に、各多型相は異なる物理的性質を持ちうる。故に、単一の化合物は、各形態が様々なそして異なる物理的特性、例えば様々な溶解特性、様々な融点温度及び/又は様々なX線回折のピークを持つ様々な多型相を生じうる。各多型相の溶解度は変わりうるので、医薬多型相の存在を同定することは、予測可能な溶解特性を有する医薬を提供するのに必要である。薬の全ての固体状態の形態、例えば全ての多型を調べること、並びに各多型の安定性、溶解及び流動特性を特定することが望ましい。化合物の多型は、X線回折分光法及び赤外分光法のような他の方法によって研究室において識別できうる。多型相及び多型相の医薬適用の概観について、その内容は本明細書に参照として組み込まれているG.M. Wall, Pharm Manuf. 3, 33 (1986); J.K. Halebian and W. McCrone, J. Pharm. Sci., 58, 911 (1969); 及びJ.K. Halebian, J. Pharm. Sci., 64, 1269 (1975)を参照のこと。

### 【0006】

#### 発明の概要

10

20

30

40

50

本発明の方法の目的は、純粋なリスペリドンを調製する為の一層有効且つ迅速な方法を供することである。我々は現在、化合物I及びIIからのリスペリドンの合成を、DMFを使用せずとも改善されそしてより高い約75%の収率を得て、アセトニトリル及びイソプロパノール中でできうることを発見した。

#### 【0007】

本発明はアセトニトリル中で以下の2つの中間体、6-フルオロ-3-(4-ピペリジニル)-1,2-ベンゾイソキサゾール(化合物I)及び3-(2-クロロエチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(化合物II)からのリスペリドンの調製の為の方法を供する。

#### 【0008】

粗製のリスペリドンは、アルコール、例えば、イソプロパノール、ブタノール、エタノール、もしくはメタノール；又はケトン、例えば、アセトンもしくはエチルメチルケトンから、ヒトに対して有害でありそして除去することが難しい溶媒であるDMFを使わずとも、高収率において効率良く結晶化できうることも分かっている。

#### 【0009】

リスペリドンの多型相は、Summary Basis of Approval (SBA) of New Drug Application 20-2722 及び20-588において説明されているが、しかし、当該SBAは、X線回折のような結晶構造同定の認知されている方法によりそれらの同定をしていない。

#### 【0010】

本発明は又リスペリドン形態A、形態B、及び形態Eと命名したリスペリドンの形態も提供する。

#### 【0011】

本発明は更に、アセトニトリル、イソプロパノール、メチルエチルケトン及びイソブタノールから成る群から選択した溶媒中で、化合物Iと化合物IIを反応させ粗製のリスペリドン(III)を形成することを含んで成るリスペリドンを調製する為の方法を供する。

#### 【0012】

他の実施態様において、粗製のリスペリドンは、アルコール；アルコールの混合物；アルコールと水の混合物から；又はケトン、例えばアセトンから再結晶化されている。他の実施態様において、アルコールは、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブロパノール、ブタノール、sec-ブタノール、イソブタノール及びt-ブタノールから成る群から選択されている。他の実施態様において、アルコールはイソプロパノールである。他の実施態様において、アルコールはアセトニトリルである。他の実施態様においてアルコール、イソプロパノールである。他の実施態様においてアルコールはイソブタノールである。他の実施態様において、ケトンはアセトンである。他の実施態様において、アセトンはメチルエチルケトンである。

#### 【0013】

本発明は又14.2±0.2、21.3±0.2度2での粉末X線回折のピークを特徴とする、リスペリドン形態Aも提供する。本発明は又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、25.4±0.2、27.6±0.2、29.0±0.2度2での粉末X線回折を更に特徴とするリスペリドン形態Aも提供する。

#### 【0014】

本発明は又、実質的に図1中に描かれたような粉末X線回折パターンを特徴とする、リスペリドン多型相も提供する。

#### 【0015】

本発明は又、14.0±0.2及び21.7±0.2度2での粉末X線回折のピークを特徴とする、リスペリドン形態Bも提供する。

#### 【0016】

本発明は又、実質的に図2中に描かれたような粉末X線回折パターンを特徴とする、リスペリドン多型相も提供する。

10

20

30

40

50

## 【0017】

本発明は又、 $10.8 \pm 0.2$ 、 $11.9 \pm 0.2$ 、 $12.6 \pm 0.2$ 、 $14.0 \pm 0.2$ 、 $17.5 \pm 0.2$ 、 $18.3 \pm 0.2$ 、 $19.9 \pm 0.2$ 、 $21.0 \pm 0.2$ 、 $21.7 \pm 0.2$ 度2での粉末X線回折のピークを更に特徴とする、リスペリドン形態Bも提供する。

## 【0018】

本発明は又、 $16.5 \pm 0.2$ 、 $21.7 \pm 0.2$ 度2での粉末X線回折のピークを特徴とする、リスペリドン形態Eも提供する。

## 【0019】

本発明は又、 $16.5 \pm 0.2$ 、 $12.6 \pm 0.2$ 、 $21.7 \pm 0.2$ 、 $15.6 \pm 0.2$ 、 $17.0 \pm 0.2$ 、 $18.4 \pm 0.2$ 、 $19.1 \pm 0.2$ 、 $21.3 \pm 0.2$ 、 $24.0 \pm 0.2$ 、 $24.9 \pm 0.2$ 、 $27.0 \pm 0.2$ 度2での粉末X線回折のピークを更に特徴とする、リスペリドン形態Eも提供する。 10

## 【0020】

本発明は又、実質的に図3中に描かれた粉末X線回折パターンを特徴とする、リスペリドン多型相も提供する。

## 【0021】

本発明は又、リスペリドン形態Bを調製する為の方法も供する。（この方法は）リスペリドンを1~4個の炭素原子を有する実質的に水溶性のアルコールに溶かし（この場合リスペリドン：アルコールの比は約1:7.5~約1:9である）；水を添加して沈澱を促し；そしてリスペリドン形態Bを単離する段階、を含んで成る。 20

## 【0022】

本発明は又、リスペリドン形態Bを調製する為の方法も供する。（その方法は）リスペリドンをクロロホルム中に溶かし；シクロヘキサン又はヘキサンを添加して沈澱を促し；そしてリスペリドン形態Bを単離する段階、を含んで成る。

## 【0023】

本発明は又、リスペリドン形態Bを調製する為の方法も供する。（その方法は）リスペリドンをHClの水性溶液中に溶かし； $\text{Na}_2\text{CO}_3$ の水性溶液を添加し；そしてリスペリドン形態Bを単離する段階、を含んで成る。

## 【0024】

本発明は又、リスペリドン形態Aを調製する為の方法も供する。（その方法は）リスペリドンを、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン、ベンゼン、エチルメチルケトン、n-ブタノール、メタノール、イソプロパノール、無水エタノール、アセトニトリル、トルエン、ジメチルスルホキシド、イソブタノール、及び酢酸エチル又はその混合物からなる群から選択した有機溶媒中に溶かし；当該溶媒を熱し還流し；溶媒を冷却して沈澱を促し；そしてリスペリドン形態Aを単離する段階、を含んで成る。 30

## 【0025】

本発明は又、リスペリドン形態Aを調製する為の方法も供する。（その方法は）リスペリドンをジクロロメタン中に溶かし；シクロヘキサン又はヘキサンを添加して沈澱を促し；そしてリスペリドン形態Aを単離する段階、を含んで成る。 40

## 【0026】

本発明は又、リスペリドン形態Aを調製する為の方法も供する。（その方法は）リスペリドン形態Bを約25~-約80の温度で、リスペリドン形態Aの形成を誘導する十分な時間に渡り加熱し；そしてリスペリドン形態Aを単離する段階を含んで成る。他の実施態様において、加熱は減圧下又は大気圧下で行う。他の実施態様において、温度は約80である。他の実施態様において、加熱の為の時間は約16~-約20時間である。

## 【0027】

本発明は又、リスペリドン形態Eを調製する為の方法も供する。（その方法は）リスペリドンをイソプロパノールに溶かし（リスペリドン：イソプロパノールの比は約1:12である）；水を添加して沈澱を促し；そしてリスペリドン形態Eを単離する段階、を含んで 50

成る。

**【0028】**

発明の詳細な説明

リスペリドンの合成

本発明は以下の2つの中間体、6-フルオロ-3-(4-ペペリジニル)-1,2-ベンゾイソキサゾール(I)及び3-(2-クロロエチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(II)から、アセトニトリル、イソプロパノール、イソブタノール又はメチルエチルケトンを溶媒として用いて、リスペリドンを調製する為の新たなる方法を供する。その方法は、溶媒としてのDMFを利用する必要性を省いている。本発明の方法によって、リスペリドンは、3-(2-クロロエチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(化合物II又は「塩素誘導体」)；6-フルオロ-3-(4-ペペリジニル)-1,2-ベンゾイソキサゾール(化合物I又は「ペペリジン誘導体」)；炭酸ナトリウム；及びヨウ化カリウム(66mg)を、溶媒のイソプロパノール、アセトニトリル、メチルエチルケトン又はイソブタノールを含むフラスコ中へ添加することによって調製されている。化合物I及び化合物IIは約1:1の比で存在しているのが好ましい。次いで反応混合物を当業界で公知の方法によって、例えば、約60-約85に熱されている油浴に置き、そして反応を約9時間-一晩、リスペリドンの形成を完了する十分な時間に渡る還流をするように行う。反応混合物を約60-約67に加熱するのが好ましい。反応を、溶媒がイソプロパノールである時には、約9時間に渡り加熱するのが好ましい。反応混合物を、溶媒がメチルエチルケトン又はイソブタノールである時には、一晩加熱するのが好ましい。反応を、溶媒がアセトニトリルである時には、約17時間に渡り加熱している。反応の終了により、混合物を、当業界で公知の方法により冷却しリスペリドンの沈澱を誘導する。

**【0029】**

生じる沈澱したリスペリドンをろ過し、そしてフィルターケーキ(filter cake)を、少量のイソプロパノール、アセトン又はアセトンと水の混合物でフィルターにおいて洗浄する。次いでフィルターケーキを汎用の方法によって、スラリー状にし、ろ過しそして軽く乾かし粗製のリスペリドンを約63-74%の収率において得る。本発明の方法は粗製のリスペリドンからDMFを除去する困難な段階を省いている。

**【0030】**

本発明は又、粗製のリスペリドンを、アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノール、ブタノール、sec-ブタノール及びt-ブタノール；メタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノール、ブタノール、sec-ブタノール及びt-ブタノールの任意の組み合わせを含有するアルコールの混合物；又はアルコール及び水の混合物(ここでアルコールは1又は複数の以下のアルコール、メタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノール、ブタノール、sec-ブタノール及びt-ブタノールである)、から粗製のリスペリドンを再結晶化する為の新たなる方法にも関連する。本再結晶化は、除去するのが困難であり且つ潜在的に有害な溶媒DMFの利用を省いている。溶媒は、イソプロパノールであるのが好ましい。本発明の方法によって、粗製のリスペリドンは、粗製のリスペリドンを熱されている溶媒中に溶かすことによって再結晶化されている。好ましくは、溶媒を加熱し還流する。好ましくは、粗製のリスペリドン及び溶媒は約10:約15の比において、一層好ましくは約11:13の比であり、最も好ましくは、約11.5:約12.5の比で存在している。溶媒はイソプロパノールであるのが好ましい。次いで熱された混合物を熱いまろ過し、そして精製されたリスペリドンが沈澱するように冷ましておく。混合物を、汎用の方法によってろ過し、純度約99.7-約99.8%を有する高純度のリスペリドンを得る。リスペリドンの合成及び再結晶化の本法による全収率は約60-約63%である。

**【0031】**

本発明は又、粗製のリスペリドンを、ケトン、例えばアセトンである溶媒から再結晶化す

10

20

30

40

50

る為の新たなる方法も供する。本再結晶化は、除去するのが困難であり且つ潜在的に有害な溶媒 D M F の利用を省いている。溶媒はアセトンであるのが好ましい。本発明の方法によって、粗製のリスペリドンは、粗製のリスペリドンを熱いケトン中で溶かすことによって再結晶化されている。ケトンを熱し、還流することが好ましい。好適に粗製のリスペリドン及び溶媒は約 25 : 約 40 、一層好ましくは約 28 : 約 32 の比で存在する。溶媒はアセトンであるのが好ましい。次いで、熱された混合物を熱いままろ過し、そして精製されたリスペリドンが沈澱するように冷ましておく。混合物を、汎用の方法によってろ過し純度約 99.7 - 約 99.8 % の高純度のリスペリドンを得る。リスペリドンの合成及び再結晶化の本法による全収率は約 60 - 約 63 % である。

## 【0032】

10

リスペリドン形態 A

本発明は又、リスペリドン形態 A と命名したリスペリドンの新規結晶形態及びリスペリドン形態 A を調製する為の方法にも関連する。リスペリドン形態 A は、 $14.2 \pm 0.2$  及び  $21.3 \pm 0.2$  度 2 での特有の強い粉末 X 線回折のピーク並びに  $10.6 \pm 0.2$  、  $11.4 \pm 0.2$  、  $16.4 \pm 0.2$  、  $18.9 \pm 0.2$  、  $19.9 \pm 0.2$  、  $22.5 \pm 0.2$  、  $23.3 \pm 0.2$  、  $27.6 \pm 0.2$  、  $25.4 \pm 0.2$  及び  $29.0 \pm 0.2$  度 2 での中強度のピークに特徴がある。

## 【0033】

本発明の他の局面はリスペリドン形態 A を調製する為の方法である。リスペリドン形態 A を調製する方法において、リスペリドン形態 A は、有機溶媒の還流温度でリスペリドンより再結晶化されている。有機溶媒は例えば、D M F 、テトラヒドロフラン ( T H F ) 、アセトン、ベンゼン、エチルメチルケトン、n - ブタノール、メタノール、イソブロパノール、無水エタノール、アセトニトリル、トルエン、ジメチルスルホキシド ( D M S O ) 、イソブタノール又は酢酸エチルである。本発明の方法により、リスペリドンを、混合物を加熱することによって最少量の有機溶媒に添加しリスペリドンの溶解を促す。リスペリドンの溶解が完了することにより、溶液を室温へと冷ましリスペリドン形態 A の沈澱を誘導する。溶液が室温に達した後、氷浴中でそれを更に冷却しそしてろ過しリスペリドン形態 A を単離する。本法の為に必要とされた適切な溶媒の体積を以下の実施 11 及び表 1 中に列挙した。

20

## 【0034】

30

本発明の他の局面は、リスペリドン形態 A ; 又はリスペリドン形態 A 及び他のリスペリドンの形態、例えばリスペリドン形態 B の混合物を、リスペリドンをジクロロメタン中で溶かし、そしてシクロヘキサンもしくはヘキサンを添加して沈澱を誘導するによって調製する方法である。本発明の方法によって、リスペリドンはジクロロメタン中に約 1 : 約 9 の比で溶けている。次いでヘキサン又はシクロヘキサンを濁った分散が形成される迄添加する。次いでリスペリドン形態 A をろ過により単離する。

## 【0035】

本発明の他の局面は、リスペリドン形態 A をリスペリドン形態 B を加熱することにより調製する方法である。本発明の方法により、リスペリドン形態 A は、室温より高い温度、好適には 80 度で、減圧下もしくは大気圧下で、数分～数時間、好適には 16 - 20 時間に渡り、リスペリドン形態 B もしくはリスペリドン形態 A 及び B の混合物を加熱することによって調製されている。リスペリドン形態 A を調製する為の本法のある実施態様は、リスペリドン形態 B もしくはリスペリドン形態 B 及びリスペリドン形態 A の混合物を、80 度一晩、減圧下もしくは大気圧下で加熱し、そして生じるリスペリドン形態 A の結晶を単離することである。リスペリドン形態 A を、リスペリドン形態 B を加熱することによって調製する他の方法は、例えば、リスペリドン形態 B を示差走査熱量計中で 5 ~ 20 度 / 分の速度で加熱し、リスペリドン形態 A を生産する、ことによって調製する方法を含む。

40

## 【0036】

リスペリドン形態 B

本発明は又、リスペリドン形態 B と命名したリスペリドンの新規結晶形態に関連する。リ

50

スペリドン形態Bは、 $14.2 \pm 0.2$ 、及び $21.7 \pm 0.2$ 度2での特有の強い粉末X線回折のピーク並びに $10.8 \pm 0.2$ 、 $11.9 \pm 0.2$ 、 $12.6 \pm 0.2$ 、 $17.5 \pm 0.2$ 、 $18.3 \pm 0.2$ 、 $19.9 \pm 0.2$ 、 $21.0 \pm 0.2$ 、 $21.3 \pm 0.2$ 度2の中强度のピークに特徴があり、そしてリスペリドン形態Aとは十分に異なっている。リスペリドン形態Bのリスペリドン形態Aとの混合物中での存在は、主に $21.7 \pm 0.2$ 、 $17.5 \pm 0.2$ 、 $18.4 \pm 0.2$ での最も強いピークの出現によって、そして $11.9 \pm 0.2$ 、 $12.6 \pm 0.2$ 度2で現れる他のピークによっても検出されている。

## 【0037】

リスペリドン形態BのDSCサーモグラムは、 $164$ でのわずかな吸熱、しかる後のわずかな発熱及び $171$ でのリスペリドン形態Aの融解吸熱において検出されるリスペリドン形態Aの固体間遷移に特徴がある。

## 【0038】

本発明の他の局面は、リスペリドンを1-4個の炭素原子を有するアルコール中に溶かし、しかる後に、水を添加し、リスペリドン形態Bの沈澱を促すことによってリスペリドン形態Bを調製する方法である。好ましくは、リスペリドン：アルコールの比は、約1:7.5-約1:9である。アルコールはエタノール又はメタノールであるのが好ましい。

## 【0039】

本発明の他の局面は、リスペリドン形態Bを純粋に又は他の形態のリスペリドン、例えば、リスペリドンAとの混合物において調製する方法である。その方法は、リスペリドンを熱したHClの水性溶液中に溶かし、しかる後に水性の $\text{Na}_2\text{CO}_3$ を添加し、リスペリドン形態Bの沈澱を誘導することを含む。本発明の方法によって、リスペリドンを $0.5\text{N}$ のHClに対して約1:6の比において添加している。水を用いたHClの体積の約2/3に等しい量において加えた。溶液を加熱し、リスペリドンの溶解を誘導した。次いで、沈澱を促す為に炭酸ナトリウムをpHが約8に至る迄添加した。溶液を冷まし、そしてリスペリドン形態Bをろ過により単離する。

## 【0040】

本発明の他の局面は、リスペリドン形態Bを純粋に又は他の形態リスペリドン、例えば、リスペリドンAとの混合物において調製する方法である。ここにおいて、リスペリドンをクロロホルム中に溶かし、しかる後にシクロヘキサン又はヘキサンを添加して沈澱を促す。本発明の方法によって、リスペリドンをクロロホルム中に約1:6の比で溶かし、しかる後に濁った分散を生じる十分な量においてヘキサン又はシクロヘキサンの添加をする。次いでリスペリドン形態Bをろ過により単離している。

## 【0041】

リスペリドン形態E

本発明は又、リスペリドン形態Eと命名したリスペリドンの新規結晶形態にも関連する。リスペリドン形態Eは、 $16.5 \pm 0.2$ 、 $21.7 \pm 0.2$ 度2での典型的な強いX線のピーク及び、 $12.6 \pm 0.2$ 、 $15.6 \pm 0.2$ 、 $17.0 \pm 0.2$ 、 $18.4 \pm 0.2$ 、 $19.1 \pm 0.2$ 、 $21.3 \pm 0.2$ 、 $24.0 \pm 0.2$ 、 $24.9 \pm 0.2$ 、 $27.0 \pm 0.2$ 度2の中程度のX線のピークに特徴がある。

## 【0042】

本発明の他の局面は、リスペリドン形態Eを調製する方法である。本発明の方法によって、リスペリドンをイソプロパノール中に約1:12の比で溶かしている。次いで水を、リスペリドン形態Eの濁った懸濁が形成され、それによって沈澱が促される迄添加する。リスペリドン形態Eを分散のろ過により単離している。

## 【0043】

本発明に係り、リスペリドンのこれら新たなる形態は、精神異常の症状の管理の為に特に有用である医薬組成物として調製されて良い。係る組成物は、当業界で公知の医薬的に許容できる担体及び/又は賦型剤を有する新たなるリスペリドン形態の1つを含んで成る。

## 【0044】

10

20

30

40

50

好ましくは、これらの組成物は、経口的に又は静脈内に投与される薬剤として調製されている。経口投与の為の適切な形態は、例えば錠剤、圧縮もしくは被覆したピル、糖衣錠、小袋、硬化もしくはゼラチンカプセル、舌下錠、シロップ及び懸濁が挙げられる。当業者は通常、投与量が指示、患者の年齢等により変わることを理解する一方、概して本発明のリスペリドンの多型相は、毎日約4 - 約16mg / 日、そして好ましくは約4 - 約8mg / 日の投与量で投与されるだろう。

#### 【0045】

##### 実施例

本発明は更に以下の例において説明されるだろう。しかし、本発明はそれによる限定として解されるべきではない。

10

#### 【0046】

##### 方法

粉末X線回折(P X R D)パターンを得る為の条件：粉末X線回折パターンを、Philips 粉末X線回折装置、Philips 発電器 TW1830；角度計 PW3020；MPDコントロール PW3710；対陽極を有するX線管；単色計比例係数管；発散スリット1度、受入スリット0.2mm、散乱スリット1度；40KV、30mA；及び走査速度段階0.05度 - 2度 / 分を用いての当業界で周知の方法により得た。

#### 【0047】

様々な走査型熱量計によるサーモグラムを、DSC Mettler 821star<sup>e</sup>を用いての当業界で公知の方法により得た。試料の重量は約3 - 5mgであった。走査の温度範囲は10 / 分の速度で30° - 250 であった。試料をN<sub>2</sub>ガスで40mL / 分の割合でバージングした。フタに3つの小さな穴がある標準の40μlのアルミのつぼ(crucible)を用いた。

20

#### 【0048】

##### 実施例1

##### リスペリドンの合成

イソプロパノール(20mL)、3-(2-クロロエチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(化合物II)(「塩素誘導体」)(2.63g、10mmol、1当量)、6-フルオロ-3-(4-ピペリジニル)-1,2-ベンゾイソキサゾール(化合物I)(「ピペリジン誘導体」)(2.17g、10mmol、1当量)、炭酸ナトリウム(3.18g、30mmol、3当量)、及びヨウ化カリウム(66mg)を100mLの丸底フラスコに加え、そして電磁攪拌棒で攪拌した。フラスコを80 にある油浴に置きそして9時間に渡り還流した。次いでフラスコを氷浴中で冷却そして内容物をろ過した。フィルターを少量のイソプロパノールで膜において洗浄した。次いでフィルターを20mLの水中で3回スラリー状にしそしてろ過した。生じたスラリーを乾燥し、3gの物質を73%の収率において得た。スラリーを、37mLの沸騰したイソプロパノール中に溶かして再結晶化、熱いままろ過そして冷まし、そしてろ過し99.7%の純度の及び全収率60%を有する物質を得た。

30

#### 【0049】

##### 実施例2

40

##### リスペリドンの合成

20mLのイソプロパノールの代わりにメチルエチルケトン(MEK)を用いた以外は、実施例1と同じ材料と方法であった。フラスコを79 - 83 で一晩油浴に置き、冷却し、ろ過そしてアセトン及び水で洗浄し、そして2.19g、53%の収率を得た。

#### 【0050】

##### 実施例3

50

##### リスペリドンの合成

20mLのイソプロパノールの代わりに20mLのアセトニトリルを用いた以外は実施例1と同じ材料と方法であった。フラスコを79 - 83 で一晩油浴に入れ、次いでフリーザー中に2時間に渡り置き、ろ過し、そしてフィルターを、ろ過物が無色になる迄アセ

トンで洗浄した。次いでフィルターケーキを25mLの水中で3回スラリー状にし、そしてろ過して粗製のリスペリドンを3.03g、74%の収率を得た。粗製のリスペリドンを、35mLのイソプロパノールから再結晶化し、ろ過し、加熱し、冷却しそして乾燥し、リスペリドンを2.47g、全収率60%、HPLCによる純度99.8%を得た。

#### 【0051】

##### 実施例4

###### リスペリドンの合成

20mLのイソプロパノールの代わりに20mLのアセトニトリルを用いた以外は実施例1と同じ材料と方法であった。フラスコを79-83で一晩油浴に入れ、次いでフリーザー中に2時間に渡り置き、ろ過し、そしてフィルターケーキを、ろ過物が無色になる迄アセトンで洗浄した。次いでフィルターケーキを25mLの水中で3回スラリー状にし、そしてろ過して粗製のリスペリドンを3.03g、74%の収率を得た。粗製のリスペリドンを75mLのアセトンから再結晶化し、ろ過し、加熱し、冷却しそして乾燥し、リスペリドンを2.25g、全収率60%、HPLCによる純度99.8%を得た。

10

#### 【0052】

##### 実施例5

###### リスペリドンの合成

20mLのイソブタノールを20mLのイソプロパノールの代わりに用い、しかる後に油浴中78で一晩攪拌した以外は実施例1におけるのと同じ物質と方法であった。リスペリドンを63%の収率において単離した。

20

#### 【0053】

##### 実施例6

###### リスペリドン形態Bの調製

リスペリドン(5.3g)をクロロホルム(30mL)中に溶かした。シクロヘキサン(280mL)を溶液にゆっくりと、濁った分散が形成される迄添加した。懸濁をろ過した。PXRDで分析したろ過物はリスペリドン形態Bを含んでいた。更に、PXRD分析により認められた、リスペリドン形態Aが生産される減圧下80で一晩加熱した。

#### 【0054】

##### 実施例7

###### リスペリドン形態Bの調製

30

リスペリドン(5.0g)を30mLのクロロホルム中に溶かした。ヘキサン(250mL)を溶液に濁った分散が形成される迄添加した。懸濁をろ過した。PXRDで分析した単離したろ過物はリスペリドン形態Bを含んでいた。更に、PXRD分析により認められた、リスペリドン形態Aが生産される減圧下80で一晩加熱した。

#### 【0055】

##### 実施例8

###### リスペリドン形態Bの調製

リスペリドン(5.3g)を40mLのエタノール中に溶かした。水(100mL)を溶液に濁った分散が形成される迄添加した。生じた懸濁をろ過した。ろ過物をPXRDで分析した。リスペリドン形態Bを含んでいた。更に、PXRD分析により認められた、リスペリドン形態Aが生産される減圧下、80で一晩加熱した。

40

#### 【0056】

##### 実施例9

###### リスペリドン形態Bの調製

リスペリドン(5.0g)をメタノール(45mL)中に溶かした。水(70mL)を溶液に濁った分散が形成される迄添加した。懸濁をろ過した。PXRDで分析したろ過物はリスペリドン形態Bを含んだ。更に、PXRD分析により認められた、リスペリドン形態Aが生産される減圧下、80で一晩加熱した。

#### 【0057】

##### 実施例10

50

### 水中でのリスペリドン形態Bの調製

リスペリドン(6g)を室温で60mLの0.5NのHCl中に溶かしそして水(40mL)を添加した。溶液を沸騰水浴中で加熱し、そして電磁搅拌棒で搅拌した。濃縮した水性の炭酸ナトリウムを、沈澱を促す為に少量ずつpH約8に達する迄添加した。沈澱が形成された。室温迄冷ました後、混合物を氷浴中で冷却し、そしてろ過し、82%の収率でリスペリドン形態A及びリスペリドン形態Bの混合物を得た。

#### 【0058】

##### 実施例1-1

### 有機溶媒中の再結晶化によるリスペリドン形態Aの調製

リスペリドン(6g)を、沸騰水浴(約95℃)中で加熱することによって少量ずつ添加し、そして最少量の溶媒中に溶かした。適切な溶媒及び対応する適切な体積を下記の表1中に列挙した。95℃より低い沸点を持つ溶媒をそれらの沸点まで加熱した。溶液を、室温まで冷ましリスペリドン形態Aの沈澱を促した。次いで混合物を氷浴中で更に冷却し、そしてその後ろ過した。沈澱物をPXRDによって分析した。そしてリスペリドン形態Aであることが分かった。

#### 【表1】

表1. Aからのリスペリドンの調製  
用いた溶媒の体積/6gのリスペリドン

D M F :	40ml
イソーブタノール:	35ml
T H F :	40ml
アセトン:	200ml
ベンゼン:	26ml
メチルエチルケトン:	70ml
無水エタノール:	35ml
n-ブタノール:	45ml
メタノール:	40ml
トルエン:	45ml
アセトニトリル:	100ml
D M S O :	100ml
酢酸エチル:	150ml
イソプロパノール:	100ml

#### 【0059】

##### 実施例1-2

### リスペリドン形態Aの調製

リスペリドン(5.6g)を50mLのジクロロメタン中に溶かした。シクロヘキサン(170mL)を溶液に濁った分散が形成される迄添加した。生じた懸濁をろ過した。PXRDで分析した単離したろ過物は、リスペリドン形態A及び少量のリスペリドン形態Bを含んでいた。

#### 【0060】

##### 実施例1-3

### リスペリドン形態Aの調製

リスペリドン(5.1g)を30mLのジクロロメタン中に溶かした。n-ヘキサン(150mL)を溶液に沈澱を促す為に濁った分散が形成される迄添加した。生じた懸濁をろ過し

10

20

30

40

50

た。P X R D で分析したろ過物は、リスペリドン形態 A 及び少量のリスペリドン形態 B を含んでいた。

### 【0061】

#### 実施例 1 4

##### リスペリドン形態 E の調製

リスペリドン (5 g) を 60 mL のイソプロパノール中に溶かした。水 (950 mL) を溶液に沈澱を促す為に濁った分散が形成される迄添加した。懸濁をろ過した。P X R D で分析したろ過物は、リスペリドン形態 E を含んでいた。

##### 【図面の簡単な説明】

【図 1】 リスペリドン形態 A の特有の粉末 X 線回折スペクトルである。

10

【図 2】 リスペリドン形態 B の特有の粉末 X 線回折スペクトルである。

【図 3】 リスペリドン形態 E の特有の粉末 X 線回折スペクトルである。

【図 1】

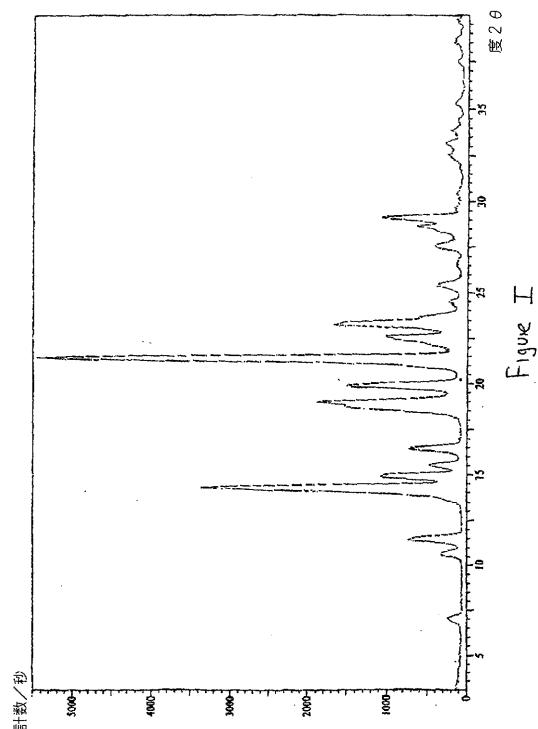


Figure I

【図 2】

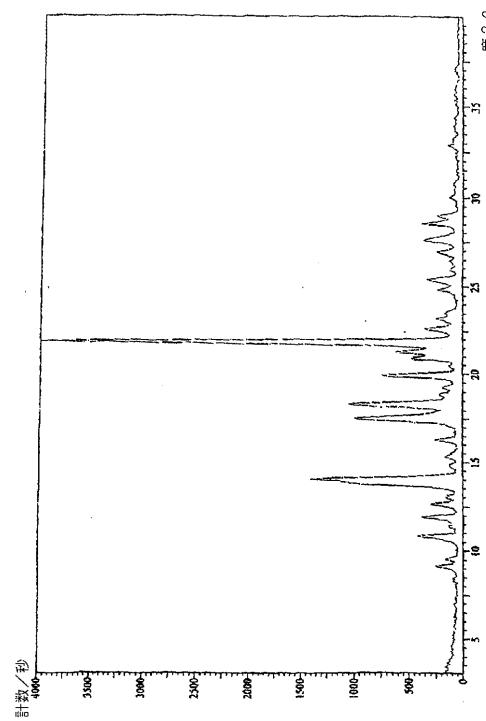


Figure II

【図3】

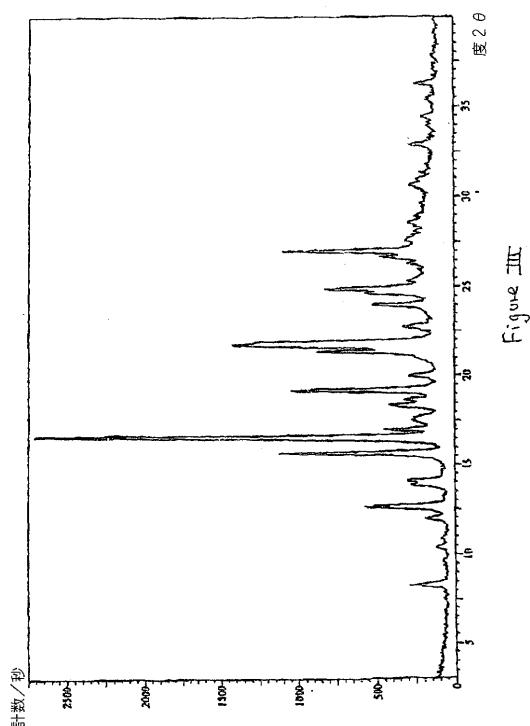


Figure III

---

フロントページの続き

(74)代理人 100081330

弁理士 樋口 外治

(72)発明者 クロチマル, バーナバ

イスラエル国, 93845 イエルサレム, ジロ, シエボ 503/38

(72)発明者 ディラー, ドブ

イスラエル国, 96464 イエルサレム, ベイト ベーガン, レホブ チダ 20

(72)発明者 ドリツキー, ベン - ザイオン

イスラエル国, ペタチ ティクバ, ロハム ハゲット 32

(72)発明者 アロンハイム, ジュディス

イスラエル国, レホボト, ハラブ マオール ジョセフ 5エー

審査官 渡辺 仁

(56)参考文献 特表平08-509505 (JP, A)

米国特許第4804663 (US, A)

O.M.Peeters et al., Structure of 3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl}-...-4-one(Risperidone), Acta Cryst., 英国, 1993年, C49, 1698-1700

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D471/04 117

CA(STN)

CAPLUS(STN)

REGISTRY(STN)