



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76616** (13) **C2**  
(51) **МПК**  
**C07D 495/04** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**  
**ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД****(54) СПОСІБ ПРИГОТУВАННЯ ОЛАНЗАПІНУ І ЙОГО ПРОМІЖНИЙ ПРОДУКТ**

1

(21) 20041109317

(22) 10.06.2003

(24) 15.08.2006

(86) PCT/IB2003/002181, 10.06.2003

(31) P-354642

(32) 20.06.2002

(33) PL

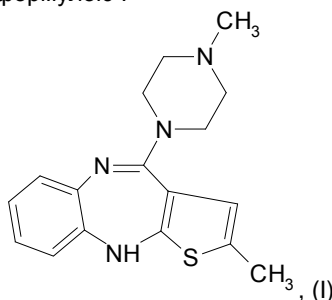
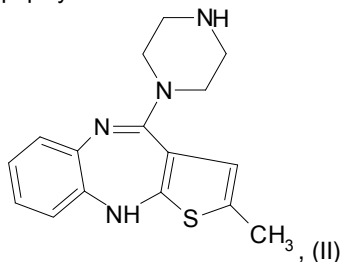
(46) 01.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Майка Збігнєв, PL, Ставіньскі Томаш, PL,  
Рехньо Юстина, PL, Вєчорек Мачей, PL

(73) АДAMEД СП. З О.О., PL

(56) CALLIGARO D O ET AL: "The synthesis and biological activity of some known and putative metabolites of the atypical antipsychotic agent olanzapine (LY170053)" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 1, 07.01.1997  
GB 1 533 235 A 22.11.1978

(57) 1. Спосіб приготування оланзапіну за хімічною формулою I

який **відрізняється** тим, що він включає операцію, при якій здійснюють відновне N-метилування 2-метил-4-піперазин-1-іл-10H-тієно[2,3-b][1,5]-бензодіазепіну (N-диметилоланзапіну) за хімічною формулою II

за допомогою формальдегіду за присутності відновника.

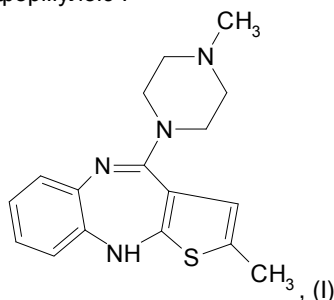
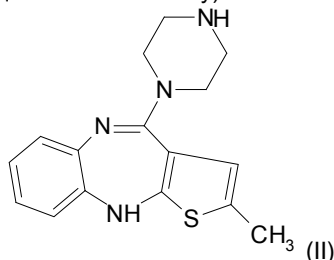
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що

2

відновне N-метилування здійснюють з використанням як відновника борогідриду металу групи I або II у водному середовищі при температурі в діапазоні від -10°C до +20°C.

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як борогідрид використовують борогідрид лужного металу, зокрема борогідрид натрію.4. Спосіб за пп. 2 або 3, який **відрізняється** тим, що відновне N-метилування здійснюють при температурі в діапазоні від 0°C до 5°C.5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що відновне N-метилування здійснюють у водному середовищі з використанням мурашиної кислоти як відновника.6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що відновне N-метилування здійснюють методом каталітичної гідрогенізації за присутності металевого каталізатора.

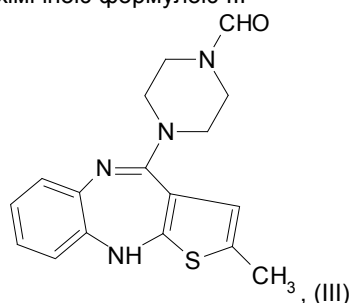
7. Спосіб приготування оланзапіну за хімічною формулою I

який **відрізняється** тим, що забезпечують умови, при яких здійснюють реакцію 2-метил-4-піперазин-1-іл-10H-тієно[2,3-b][1,5]-бензодіазепіну (N-диметилоланзапіну) за хімічною формулою II

з етилформіатом, факультативно, за присутності розчинника для формування 2-метил-4-(4-форміл-1-піперазиніл)-10H-тієно[2,3-b][1,5]-бензодіазепіну (N-диметил-N-формілоланзапіну) за

(13) **C2**(11) **76616**(19) **UA**

хімічною формулою III

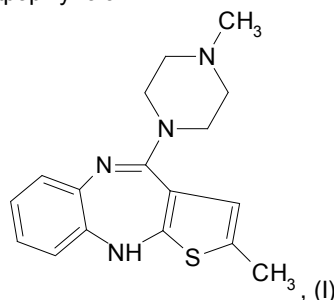


після чого сформований таким чином N-диметил-N-формілоланзапін, що відповідає хімічній формулі III, відновлюють.

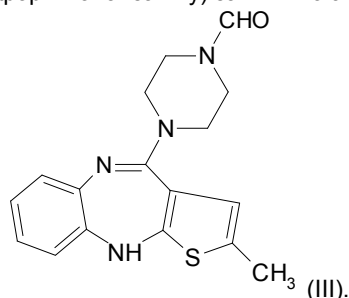
8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що реакцію відновлення здійснюють з використанням борогідриду металу групи I або II у водному середовищі при температурі в діапазоні від -10°C до +20°C.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що як борогідрид використовують борогідрид лужного металу, зокрема борогідрид натрію.

10. Спосіб приготування оланзапіну за хімічною формулою I



який **відрізняється** тим, що в ньому здійснюють відновлення 2-метил-4-(4-форміл-1-піперазиніл)-10H-тієно[2,3-b][1,5]-бензодіазепіну (N-диметил-N-формілоланзапіну) за хімічною формулою III

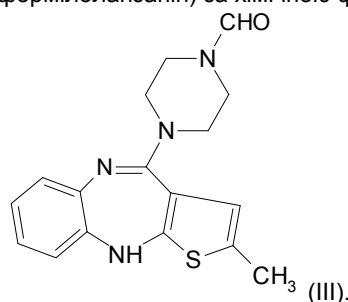


11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що реакцію відновлення здійснюють з використанням борогідриду металу групи I або II у водному середовищі при температурі в діапазоні від -10°C до +20°C.

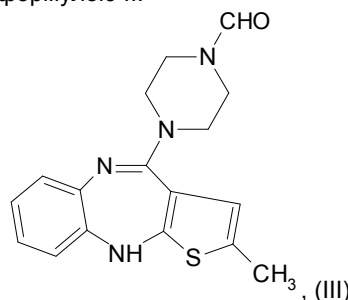
12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що як борогідрид використовують борогідрид лужного металу, зокрема борогідрид натрію.

13. Спосіб за пп. 10-12, який **відрізняється** тим, що N-диметил-N-формілоланзапін одержують у процесі реакції N-диметилоланзапіну з етилформіатом, факультативно, за присутності розчинника.

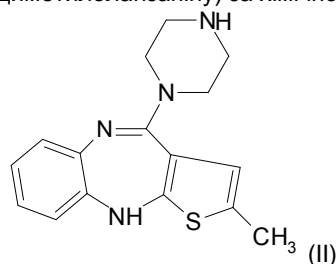
14. 2-метил-4-(4-форміл-1-піперазиніл)-10H-тієно[2,3-b][1,5]-бензодіазепін (N-диметил-N-формілоланзапін) за хімічною формулою III



15. Спосіб приготування 2-метил-4-(4-форміл-1-піперазиніл)-10H-тієно[2,3-b][1,5]-бензодіазепіну (N-диметил-N-формілоланзапіну) за хімічною формулою III



який **відрізняється** тим, що забезпечують умови для здійснення реакції 2-метил-4-піперазин-1-іл-10H-тієно[2,3-b][1,5]-бензодіазепіну (N-диметилоланзапіну) за хімічною формулою II



з етилформіатом, факультативно, за присутності розчинника.

Даний винахід належить до способу приготування оланзапіну, зокрема до способу приготування оланзапіну з використанням N-диметилоланзапіну як початкового матеріалу, до

нового похідного N-диметилоланзапіну, яке є проміжним продуктом у процесі приготування оланзапіну, і до способу приготування цього нового похідного N-диметилоланзапіну з

використанням N-диметилоланзапіну як початкового матеріалу.

Оланзапін, або 2-метил-4-[4-метил-1-піперазиніл]-10Н-тієно[2,3-б] [1,5]-бензодіазепін, є загальноновизнаним лікарським засобом, що чинить дію на центральну нервову систему, розкритим серед решти інших у патентному документі EP0454436.

У патентному документі EP0454436 розкриті способи приготування оланзапіну. Один з відомих способів включає реакцію відновлення і циклізації 2-(2-нітроаніліно)-5-метилтіофен-3-карбонітрилу за допомогою хлориду, що містить двовалентне олово  $\text{SnCl}_2$ , у водно-спиртовому розчині хлористого водню, після чого забезпечуються умови для проходження реакції одержаного таким чином 4-аміно-2-метил-10Н-тієно[2,3-б] [1,5]-бензодіазепіну з N-метилпіперазином в органічному розчиннику, наприклад, анізолі, толуолі, диметилформаміді або диметилсульфоксиді (DMSO), переважно, при температурі від 100 до 150°C, з метою одержання оланзапіну. Інший відомий спосіб включає циклізацію 1-([2-(2-аміноанілін)-5-метилтіофен-3-іл]карбоніл)-4-метилпіперазину, який, у свою чергу, одержують з метилціаноацетату в результаті послідовності лабораторних операцій, що вимагають спеціальних комплексних умов проходження реакції, особливих реагентів і відновних засобів, а також розчинників, що важко видаляються, які відрізняються високою точкою кипіння, наприклад, толуолу, DMF, DMSO та інших. Вихід реакції у способах, відомих з рівня техніки, не високий. Іншим недоліком існуючих способів є утворення забруднень, які повинні бути видалені повторною кристалізацією, що негативно впливає на ефективність процесу.

Технічною задачею, на вирішення якої націлений даний винахід, є створення способу приготування оланзапіну, який не вимагав би використання органічних розчинників, що важко видаляються.

Ще однією технічною задачею, на вирішення якої націлений даний винахід, є розробка нового способу приготування оланзапіну, який би включав більш прості хімічні процеси при забезпеченні високих виходів готової продукції задовільної чистоти.

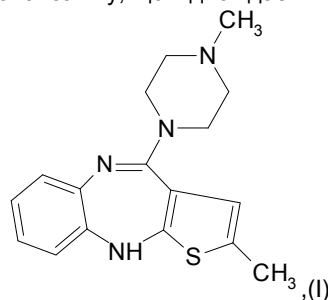
З метою усунення перелічених вище недоліків, характерних для існуючого рівня техніки, заявник розробив нові способи приготування оланзапіну, при яких N-диметилоланзапін, а саме 2-метил-4-піперазин-1-іл-10Н-тієно[2,3-б] [1,5]-бензодіазепін, використовують як початковий матеріал, який піддають N-метилуванню для одержання оланзапіну.

Відповідно до даного винаходу виробляють неочищений оланзапін, рівень чистоти якого відповідає рівню чистоти, що досягається при використанні процесів, відомих з існуючого рівня техніки, при цьому спосіб одержання оланзапіну за даним винаходом здійснюють у м'яких умовах проходження реакції протягом відносно короткого проміжку часу та при низьких температурах. Виключається використання розчинників з низькою випаровуваністю і знижується утворення

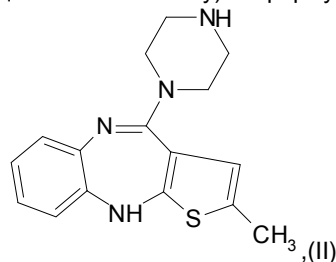
забруднювальних компонентів.

N-диметилоланзапін є відомим метаболітом оланзапіну; він описаний у Calligaro et al., *Biorg.&Med. Chem. Letters*, 1, 25-39 (1997) та у публікації міжнародної патентної заявки WO 00/30650. Дана сполука може бути успішно одержана в результаті реакції відомої сполуки 4-аміно-2-метил-10Н-тієно[2,3-б] [1,5]-бензодіазепіну з піперазином, як описано у публікації Calligaro et al., *Biorg.&Med. Chem. Letters*, 1, 25-39 (1997).

Відповідно до першого пункту формули даного винаходу запропонований спосіб приготування оланзапіну, що відповідає хімічній формулі I



який включає N-метилування 2-метил-4-піперазин-1-іл-10Н-тієно[2,3-б] [1,5]-бензодіазепіну (N-диметилоланзапіну) за формулою II



У першому варіанті здійснення способу за першим пунктом формули даного винаходу зазначене вище N-метилування проводять шляхом здійснення відновного N-метилування N-диметилоланзапіну за допомогою формальдегіду за присутності відновника.

У першому прикладі здійснення першого варіанта за даним винаходом як відновник може використовуватися боровадень (борогідрид) металу I або II групи, а реакцію можна здійснювати у водному середовищі при температурі в діапазоні від -10°C до +20°C.

Може бути використаний борогідрид лужного металу, зокрема борогідрид натрію. Переважно, реакцію проводять при температурі в діапазоні від нуля до 5°C.

Відновне N-метилування з використанням формальдегіду за присутності борогідриду проводять за одним із способів, відомих з існуючого рівня техніки. Як правило, реакцію здійснюють у водному розчині за присутності оцтової кислоти і ацетату натрію як буфер. До реакційної суміші, що містить N-диметилоланзапін і формальдегід, після її охолодження по порціях додають борогідрид. Після закінчення реакції суміш стає лужною, в результаті чого неочищений оланзапін випадає в осад, і згодом осад видаляється.

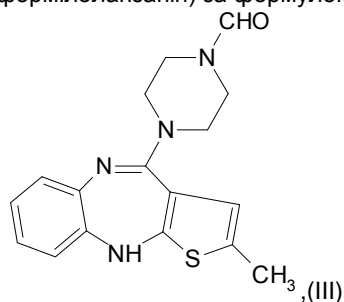
У другому прикладі здійснення першого варіанта способу за даним винаходом відновне N-

метилування за допомогою формальдегіду можна здійснювати з використанням мурашиної кислоти як відновника.

N-метилування за допомогою формальдегіду у мурашиній кислоті відоме як реакція Eschweiler-Clarke. Як така, реакція проста щодо здійснення і відома з рівня техніки. Для одержання одного моля оланзапіну використовують 1,25 моля формальдегіду (з деяким перевищенням через леткість формальдегіду) і 2-4 молів мурашиної кислоти, яка служить також розчинником при проходженні даної реакції. Формальдегід можна використовувати у вигляді 35% формаліну. Реакцію проводять у водному розчині при температурі зворотного стікання (флегмації) реакційної суміші. Після закінчення реакції реакційній суміші дають можливість остигнути, в результаті чого неочищений оланзапін випадає в осад.

У третьому прикладі здійснення даного першого варіанта способу за даним винаходом відновне N-метилування за допомогою формальдегіду, як альтернативне технічне рішення, можна здійснювати шляхом гідрогенізації під низьким або середнім тиском за присутності металевого каталізатора. Як металевий каталізатор можна використовувати, наприклад, платинові, свинцеві і нікелеві каталізатори, такі як Pd/C, Pt/C або нікелеві каталізатори Ренея. Реакція гідрогенізації за присутності металевих каталізаторів добре відома з рівня техніки і описана у загальнодоступній довідковій літературі.

У другому варіанті способу за першим пунктом формули даного винаходу N-метилування здійснюють таким чином, що N-диметілоланзапін за хімічною формулою II вступає в реакцію з етилформіатом, факультативно, за присутності розчинника, а одержаний в результаті реакції 2-метил-4-(4-форміл-1-піперазиніл)-10H-тієно[2,3-b]-[1,5]-бензодіазепін (N-диметил-N-формілоланзапін) за формулою III



включають в реакцію відновлення.

Дану реакцію відновлення (N-диметил-N-формілоланзапіну) можна проводити з використанням боровадню (борогідриду) металу I або II групи у водному середовищі при температурі в діапазоні від -0°C до +20°C.

Переважно, може бути використаний борогідрид лужного металу, зокрема борогідрид натрію.

Переважно, реакцію проводять при температурі в діапазоні від нуля до 5°C.

Реакція відновлення може проходити аналогічно описаній вище реакції, характерної для першого варіанта способу за даним винаходом.

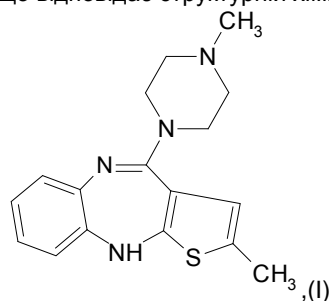
Спосіб проведення реакції з використанням етилформіату відомий з рівня техніки і простий щодо здійснення. Як правило, етилформіат, який у даній реакції застосовують і як розчинник, використовують із значним кількісним надлишком (близько 70 молів етилформіату на 1 моль N-диметілоланзапіну). Кількість етилформіату може бути зменшена наполовину, якщо як співрозчинник вводять інертний органічний розчинник, наприклад, тетрагідрофуран. Реакцію проводять при температурі зворотного стікання (флегмації) реакційної суміші. Після охолодження N-диметил-N-формілоланзапін випадає в осад з реакційної суміші.

У третьому варіанті способу за першим пунктом формули даного винаходу N-метилування здійснюють шляхом прямого N-метилування N-диметілоланзапіну за допомогою метилувальної речовини.

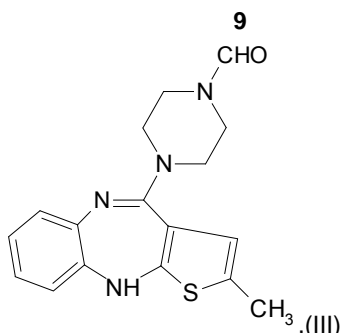
У даному випадку може бути успішно використана метилувальна речовина, яка звичайно застосовується в існуючому рівні техніки для прямого метилування амінів. Необмежувальними прикладами таких речовин є метилгалогеніди, диметилсульфат, метиларилсульфонати і метилалкілсульфонати. Переважно, використовують метилйодиди. Процес реакції метилування за допомогою метилувальних речовин відомий з рівня техніки. Звичайно метилування здійснюють в інертних полярних розчинниках, подібних спиртам, наприклад, у метанолі, етанолі, ізопропанолі, бутанолі та інших; ефірам, наприклад, у THF (тетрагідрофуриловому ефірі), діоксані, хлороформі; апротонним біполярним розчинникам, наприклад, у диметилформаміді, диметилсульфоксиді, за присутності органічної основи (третинного аміну) або неорганічної основи (наприклад, карбонату калію), при температурі оточуючого середовища. Один моль метилувальної речовини використовують для одержання одного моля N-диметілоланзапіну.

Переважно, як метилувальну речовину використовують метилйодид.

Відповідно до другого незалежного пункту формули даного винаходу, запропоновано спосіб приготування оланзапіну (2-метил-4-[4-метил-1-піперазиніл]-10H-тієно[2,3-b][1,5]-бензодіазепіну), що відповідає структурній хімічній формулі I



який включає операцію відновлення 2-метил-4-(4-форміл-1-піперазиніл)-10H-тієно[2,3-b][1,5]-бензодіазепіну (N-диметил-N-формілоланзапіну) за формулою III



Переважно N-диметил-N-формілоланзапін одержують в результаті реакції N-диметилоланзапіну з етилформіатом, факультативно, за присутності розчинника.

Переважно, реакцію відновлення проводять з використанням борогідру (борогідриду) металу I або II групи як відновник, а саму реакцію здійснюють у водному середовищі при температурі в діапазоні від -10°C до +20°C.

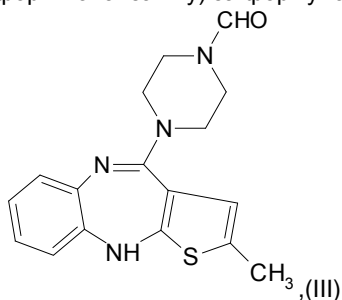
Переважно, використовують борогідрид лужного металу, зокрема борогідрид натрію.

Переважно, реакцію проводять при температурі в діапазоні від нуля до 5°C.

Відновлення із застосуванням борогідриду проводять з використанням одного із способів, відомих з існуючого рівня техніки. Як правило, реакцію здійснюють у водному середовищі за присутності оцтової кислоти і ацетату натрію як буфер. До реакційної суміші, що містить N-диметил-N-формілоланзапін, після її охолодження по порціях додають борогідрид. Після закінчення реакції суміш стає лужною, в результаті чого неочищений оланзапін випадає в осад, і згодом осад видаляється.

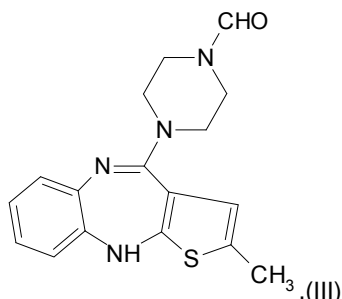
N-диметил-N-формілоланзапін є новою сполукою, ще не відомою за станом існуючого рівня техніки.

Відповідно до третього незалежного пункту формули за даним винаходом запропоновано нову сполуку, похідне N-диметилоланзапіну, якою є 2-метил-4-(4-форміл-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б] [1,5]-бензодіазепін (N-диметил-N-формілоланзапін) за формулою III

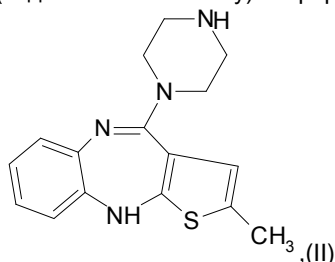


Як зазначалося вище, N-диметил-N-формілоланзапін використовують як проміжний продукт при приготуванні оланзапіну. Оланзапін одержують шляхом відновлення N-диметил-N-формілоланзапіну.

Відповідно до четвертого незалежного пункту формули за даним винаходом запропоновано спосіб приготування 2-метил-4-(4-форміл-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б] [1,5]-бензодіазепіну (N-диметил-N-формілоланзапіну) за формулою III



при цьому даний спосіб включає забезпечення умов для проходження реакції 2-метил-4-піперазин-1-іл-10Н-тієно[2,3-б] [1,5]-бензодіазепіну (N-диметилоланзапіну) за формулою II



з етилформіатом.

Реакцію з етилформіатом проводять аналогічно описаному вище процесу, що стосується другого варіанта здійснення способу за першим пунктом формули винаходу, тобто оланзапін одержують в результаті реакції N-диметилоланзапіну за формулою II з етилформіатом з подальшим відновленням.

Більш детально винахід може бути описаний з посиланнями на наступні не обмежуючі обсяг захисту приклади здійснення винаходу:

#### Приклад 1

##### Приготування N-диметилоланзапіну

Суміш 4-аміно-2-метил-10Н-тієно[2,3-б] [1,5]-бензодіазепін-гідрохлориду (3г, 11,3ммол.), піперазину (7г, 81,4ммол.) в 15мл толуолу нагрівали до стану зворотного стікання (флегмації) в атмосфері інертного газу без доступу вологи з повітря. Процес нагріву реакційної суміші до стану зворотного стікання (флегмації) здійснювали протягом 2 годин.

Після закінчення реакції реакційну суміш охолоджували на крижаній бані і додавали 30мл дистильованої води. Суміш перемішували при 5°C протягом 1 години до закінчення формування осаду. Світло-жовтий осад фільтрували, промивали водою, висушували у вакуумному десикаторі за присутності силікагелю. Одержували 2,89г N-диметилоланзапіну (вихід 85,7%); точка плавлення: 144,5°C

#### Приклад 2

Приготування оланзапіну шляхом відновного алкілювання N-диметилоланзапіну за допомогою формальдегіду за присутності борогідриду натрію

Суміш N-диметилоланзапіну (10г, 33,5ммол.), безводного ацетату натрію (6,6г, 80ммол.) (або еквівалентну кількість ацетат-гідрату (ацетатного гідроокису)), 34мл безводної (крижаної) оцтової кислоти, 20мл 37% водного розчину формаліну і 100мл дистильованої води охолоджували до 0°C. Після цього послідовно малими порціями додавали борогідрид натрію (8,5г, 0,22ммол.) при

підтриманні температури 0°C і при інтенсивному перемішуванні. Після додавання останньої порції борогідриду спінений розчин перемішували при низькій температурі протягом однієї години, потім активували водним розчином лугу 2N NaOH (перетворювали у лужний розчин), доводячи показник pH=са. (приблизно) 9.

Одержаний світло-жовтий осад фільтрували і промивали водою. Неочищений продукт висушували у циркуляційній повітряній печі при температурі, приблизно, 25°C. Одержували 10,2г оланзапіну із ступенем чистоти 97%, як було визначено методом рідинної хроматографії високого розділення (HPLC) (вихід 97,3%).

#### Приклад 3

Приготування оланзапіну шляхом метилування N-диметилоланзапіну за допомогою метил-йодиду

N-диметилоланзапін (2,8г, 9,4ммол.), метил-йодид (1,33г, 9,4ммол.) і карбонат калію (3,89г, 28,2ммол.) у 20мл метанолу перемішували протягом 8 годин при кімнатній температурі. Потім до суміші додавали 20мл дистильованої води і увесь склад охолоджували на крижаній бані до утворення світло-жовтого осаду.

Одержаний осад фільтрували і промивали водою. Одержували 1,5г оланзапіну із ступенем чистоти 90%, як було визначено методом рідинної хроматографії високого розділення (HPLC) (вихід 51%).

#### Приклад 4

Приготування оланзапіну шляхом відновного N-метилування за допомогою формальдегіду за присутності мурашиної кислоти (Реакція Eschweiler-Clarke)

Суміш 20мл 85% мурашиної кислоти і 14мл 37% водного формальдегіду охолоджували на крижаній бані до 0°C. У процесі охолодження при інтенсивному перемішуванні додавали N-диметилоланзапін (50г, 0,168ммол.). Після додавання аміну температура суміші підвищувалася до стану зворотного стікання (флегмації) в атмосфері масляної бані, і такий стан зворотного стікання (флегмації) підтримувався протягом 8 годин. Потім суміш охолоджували на крижаній бані і м'яко активували водним розчином лугу 2N NaOH (перетворювали у лужний розчин), доводячи показник pH=са.

(приблизно) 8. Одержаний світло-жовтий осад фільтрували і промивали водою і висушували. Одержували неочищений оланзапін (40г) із ступенем чистоти 95%, як було визначено методом рідинної хроматографії високого розділення (HPLC) (вихід 76,2%).

#### Приклад 5

Приготування N-диметил-N-формілоланзапіну (2-метил-4-(4-форміл-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-b] [1,5]-бензодіазепіну)

Розчин N-диметилоланзапіну (5г, 16,8ммол.) у 100мл етилформіату і 100мл тетрагідрофурану підтримували у стані флегмації (зрошування зворотним стіканням) протягом 20 годин. Потім суміш охолоджували на крижаній бані. Одержаний блідо-бежевий осад фільтрували і висушували на повітрі. Одержували продукт 2-метил-4-(4-форміл-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-b] [1,5]-бензодіазепін у кількості 4г (вихід: 72,9%). Структуру одержаної сполуки піддавали дослідженням методом ядерного магнітного резонансу (NMR) і за допомогою мас-спектрометрії (MS).

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,32 (d, J=1,2Hz, 3H); 3,38-3,69 (m, 8H); 4,88 (s, 1H); 6,29 (d, J=1,2Hz, 1H); 6,57-7,07 (m, 4H); 8,11 (s, 1H); MS: 255 (100%), M-1=325 (58%), M=326 (12%).

#### Приклад 6

Приготування оланзапіну шляхом відновлення N-диметил-N-формілоланзапіну

Суміш 2-метил-4-(4-форміл-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-b] [1,5]-бензодіазепіну (3г, 9,2ммол.), ацетату натрію (1г, 12,2ммол.), 15мл безводної оцтової кислоти і 15мл дистильованої води охолоджували на крижаній бані до 0°C. Борогідрид натрію (4г, 9,4ммол.) додавали порціями при інтенсивному перемішуванні. Перемішування і охолодження продовжували протягом, приблизно, 0,5 години після закінчення додавання борогідриду. Потім суміш активували водним розчином лугу 2N NaOH (перетворювали у лужний розчин), доводячи показник pH=са. (приблизно) 9. Одержаний світло-жовтий осад фільтрували, промивали водою і висушували у циркуляційній повітряній печі при температурі 25°C. Одержували оланзапін (2,5г) із ступенем чистоти 88%, як було визначено методом рідинної хроматографії високого розділення (HPLC) (вихід 86,9%).