



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **93527** (13) **C2**  
(51) **МПК**  
**C07D 495/04 (2006.01)**  
**A61K 31/5513 (2006.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

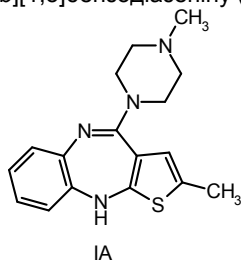
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ОЛАНЗАПІНУ

1

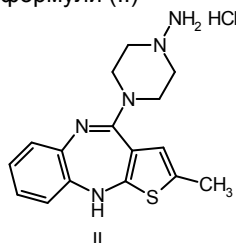
(21) a200807902  
(22) 10.11.2006  
(24) 25.02.2011  
(86) РСТ/HU2006/000096, 10.11.2006  
(31) P0501046  
(32) 11.11.2005  
(33) HU  
(46) 25.02.2011, Бюл.№ 4, 2011 р.  
(72) КОВАНЬІНЕ ЛЯХ ДЬІОРДІ, HU, НЕМЕТ  
ГАБОР, HU, КРАСНАЙ ДЬІОРДЬ, HU,  
МЕСТЕРХАЗІ НОРБЕРТ, HU, НАДЬ КАЛЬМАН,  
HU, ВЕРЕЦКЕЙНЕ ДОНАТ ДЬІОРДІ, HU, СЕНТ-  
КІРАЛЇ ЖУЖАННА, HU  
(73) ЕГІШ ДЬІОДЬСЕРДЬЯР НІЛЬВАНОШАН  
МЮКЬОДО РЕСВЕНЬТАРШАШАГ, HU  
(56) EP 0733635 A1 (LILLY CO ELI [US]; LILLY  
INDUSTRIES LTD [GB]; LILLY CO ELI [US]; LILLY),  
25.09.1996  
US 2005/159408 A1 (DOLITZKY BEN-ZION [IL] ET  
AL), 21.07.2005  
WO 03/101997 A (GENEVA PHARMACEUTICALS  
INC [US]; PATEL HIREN V [US]; RAY ANUP K  
[US]), 11.12.2003  
(57) 1. Спосіб отримання 2-метил-4-(4-  
метилпіперазин-1-іл)-10Н-тієно[2,3-  
b][1,5]бензодіазепіну (оланзапіну) формули (IA)



IA

2

який проводять шляхом реакції 4-аміно-2-метил-10Н-тієно[2,3-b][1,5]бензодіазепіну гідрохлориду формули (II)



II

з N-метилпіперазином в органічному розчиннику, що являє собою суміш толуолу і 1,3-диметил-2-імідазолідінону.

2. Спосіб за п.1, в якому застосовують суміш толуолу і 1,3-диметил-2-імідазолідінону в об'ємному співвідношенні 3:1.

3. Спосіб за п.1, в якому застосовують суміш толуолу і 1,3-диметил-2-імідазолідінону в об'ємному співвідношенні 1:1.

4. Спосіб за п.1, в якому застосовують суміш толуолу і 1,3-диметил-2-імідазолідінону в об'ємному співвідношенні 2:1.

5. Спосіб за будь-яким із пп.1-4, в якому проводять реакцію при температурі від 100°C до 130°C.

6. Спосіб за будь-яким із пп.1-5, в якому проводять реакцію протягом 8-11 годин.

7. Спосіб за п.6, в якому проводять реакцію протягом 9 годин.

Даний винахід відноситься до покращеного способу отримання оланзапіну, до нового гідрату солі оланзапіну і до його отримання. Винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що

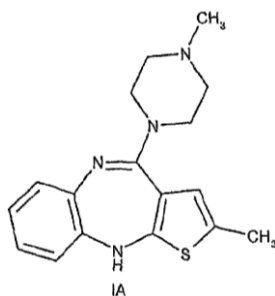
містять вказаний новий гідрат солі оланзапіну, і їх застосуванню для лікування психотичних станів.

Відомо, що 2-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-10Н-тієно[2,3-b][1,5]бензодіазепін формули (IA)

(13) **C2**

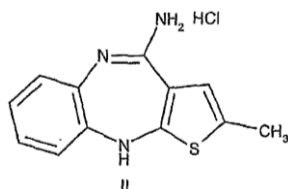
(11) **93527**

(19) **UA**



(далі оланзапін) є цінним антипсихотичним лікарським засобом.

Вперше оланзапін був описаний в публікації EP 454436. На кінцевій стадії синтезу, запропонованого в описі винаходу до вказаного патенту, 4-аміно-2-метил-10H-тієно[2,3-b][1,5]бензодіазепіну гідрохлорид формули (II)

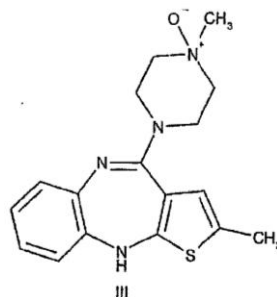


піддають реакції з надміром N-метилпіперазину протягом 20 годин в атмосфері азоту в суміші толуолу і диметилсульфоксиду 1:1 при температурі кипіння суміші, і охолоджують реакційну суміш до 50°C. Оланзапін кристалізується при додаванні до суміші невеликої кількості води, і одержаний таким чином сирий продукт перекристалізують з ацетонітрилу. Бажаний оланзапін одержують з виходом 48%. Ця реакція зображена на реакційній схемі 1.

У міжнародній заявці на патент WO 2004/094433 A1, запропоновані дві нові поліморфні форми оланзапіну дигідрохлориду і, крім того, новий поліморфний оланзапін моногідрохлорид.

У описі винаходу до європейського патенту № 733635 розкривається отримання оланзапіну так званої "технічної якості". Цей спосіб також здійснюють згідно реакційній схемі 1 з тією відмінністю, що використовують шестикратну кількість диметилсульфоксиду при температурі 120°C. Проходження реакції визначають за допомогою ВЕРХ. Реакцію проводять до тих пір, поки в суміші не залишиться 5% залишкової початкової речовини формули (II). Потім її охолоджують до 20°C, і оланзапін кристалізують при 5°C з подальшим додаванням до суміші десятиразової кількості метанолу і триразової кількості води. Вихід одержаної таким чином неочищеної основи оланзапіну складає 76,7%.

Автори даного винаходу відтворили вищезазначену реакцію, проводячи її в диметилсульфоксиді або в суміші толуолу і диметилсульфоксиду 1:1, як описано в рівні техніки. При відтворенні з'ясувалося, що утворюється небажана кількість N-оксиду оланзапіну формули (III)



навіть якщо реакцію проводять в атмосфері інертного газу (наприклад, азоту або аргону). Це є особливо несподіваним, тому що, згідно експериментам авторів даного винаходу, диметилсульфоксид не окислює оланзапін, притому, що згідно багатьом наявним публікаціям, диметилсульфоксид діє як окислювач. Не дивлячись на цей факт, якщо як розчинник для реакції, зображеної на реакційній схемі 1, застосовують диметилсульфоксид, утворюється більша кількість небажаного N-оксиду формули (III). Всі більш строгі аналітичні вимоги, що пред'являються до фармакологічних речовин, наказують зменшувати кількість домішок, наприклад, N-оксиду формули (III), наскільки це можливо. Згідно досвіду авторів даного винаходу, кількість домішки формули (III), присутньої у фармацевтичній композиції, що містить оланзапін як активний інгредієнт, збільшується при зберіганні. Через структурну схожість між оланзапіном і його N-оксидом формули (III) розділення двох сполук, тобто, видалення домішки формули (III), з одного боку, є важким і, з іншого боку, неминуче приводить до втрат.

Метою даного винаходу є розробка промислово застосовного способу отримання оланзапіну, який дозволяє звести до мінімуму утворення N-оксиду формули (III).

Вищезазначена мета досягається даним винаходом.

Даний винахід заснований на відкритті, що якщо проводити реакцію, в суміші не диметилсульфоксиду, а іншого дипольного апротонного розчинника - 1,3-диметил-2-імідазолідину - і толуолу, N-оксид оланзапіну формули (III) утворюється в значно меншій кількості, яка не створює проблем, пов'язаних із стабільністю композиції, тому що навіть при тривалому зберіганні воно не збільшується вище за межу, дозволу у фармацевтичних композиціях.

Згідно одному аспекту даного винаходу, запропонований спосіб отримання 2-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-10H-тієно[2,3-b][1,5]бензодіазепіну (оланзапіну) формули (IA) шляхом реакції 4-аміно-2-метил-10H-тієно[2,3-b][1,5]бензодіазепіну гідрохлориду формули (II) з N-метилпіперазином в органічному розчиннику, який включає проведення реакції в суміші толуолу і 1,3-диметил-2-імідазолідину.

1,3-Диметил-2-імідазолідин володіє сприятливими фармацевтичними властивостями.

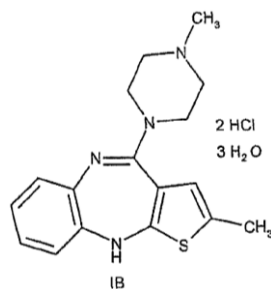
Він є сильно полярним апротонним розчинником, який є стійким у присутності кислот і лугів навіть при високих температурах і не викликає корозію. Температури кипіння і займання 1,3-диметил-2-імідазолідину є високими (225°C і 120°C, відповідно) LD<sub>50</sub> (середня смертельна доза) складає 2840 мг/кг. Завдяки своїй високій діелектричній проникності і ефектам сольватації 1,3-диметил-2-імідазолідин активує реагенти. Додаткова перевага застосування 1,3-диметил-2-імідазолідину полягає в тому, що він позбавлений окислювальних властивостей, шкідливих як для навколишнього середовища, так і з погляду безпеки праці, які характерні для диметилсульфоксиду.

В ході реакції N-метилпіперазин переважно застосовують в надлишку.

Реакцію переважно проводять в суміші 3:1, особливо переважно в суміші 1:1, переважніше в суміші 2:1 толуолу і 1,3-диметил-2-імідазолідину. Реакцію проводять при температурі від 100°C до 130°C. Реакцію проводять в атмосфері інертного газу (переважно азоту або аргону).

Додаткова перевага способу за винаходом полягає в тому, що реакцію можна виконати протягом значно коротшого проміжку часу (протягом 8-11 годин, переважно протягом 9 годин) в порівнянні з реакцією, запропонованою в рівні техніки, яку проводять в середовищі диметилсульфоксиду, і яка займає 20 годин. Основа оланзапіну, одержана після упарювання реакційної суміші, має високу чистоту. Якщо потрібний, продукт можна перекристалізувати з ацетонітрилу.

Згідно іншому аспекту даного винаходу, запропонований спосіб отримання 2-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну дигідрохлориду тригідрату формули (ІВ)



який включає реакцію 2-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну формули (ІА) з хлористим воднем у водно-етанольному середовищі.

Реакцію можна переважно проводити в суміші 8:2, особливо переважно в суміші 9:1 етанолу і води.

Можна також додавати водний розчин хлористого водню до суспензії 2-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну формули (ІА) в етанолі. Переважно застосовують 37%-й водний розчин хлористого водню.

Вищезазначений спосіб дозволяє одержувати 2-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну дигідрохлориду тригідрат формули (ІВ) з чистотою до 99,9% згідно ВЕРХ з чудовим виходом, що становить 83,5%.

Згідно ще одному аспекту даного винаходу, запропонований новий 2-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну дигідрохлориду тригідрат формули (ІВ).

Порошкова рентгенограма 2-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну дигідрохлориду тригідрату формули (ІІ), одержана із застосуванням CuK $\alpha$ -випромінювання, відповідає діаграмі 1 і може бути охарактеризована порошковою рентгенограмою, представленою нижче:

Положення  
дифракційних ліній і відносні інтенсивності (>5%)

Пік	2* $\theta$	D(hkl)	I(абс.)	I(відн.)
Номер	[град]	[Å]	[імп/сек]	[%]
1	7,78	11,3638	219	8,74
2	8,17	10,8222	124	4,95
3	8,79	10,0557	2505	100,00
4	11,26	7,8611	143	5,71
5	15,54	5,7012	265	10,58
6	16,28	5,4444	478	19,08
7	17,55	5,0524	817	32,61
8	19,78	4,4885	933	37,25
9	22,26	3,9945	153	6,11
10	24,51	3,6315	348	13,89
11	25,75	3,4605	202	8,06
12	25,93	3,4362	131	5,23
13	31,30	2,8580	558	22,28
14	31,53	2,8375	202	8,06
15	32,38	2,7651	145	5,79
16	32,74	2,7355	404	16,13
Пік	2* $\theta$	D(hkl)	I(абс.)	I(отн.)

Приведені вище дані одержували в наступних умовах:

Устаткування:

Дифрактометр для дослідження порошків  
PHILIPS - XPERT PW 3710

Випромінювання: CuK $\alpha$  ( $\lambda$ : 1,54190 Å)

Монохроматор: графіт

Напруга збудження: 40 кВ

Анодний струм: 30 мА

Спосіб:

Еталонна речовина: слюдяний порошок SRM 675 (синтетичний фторфлогопіт), серійний номер: 981307.

Безперервне сканування:  $\theta/2\theta$  сканування:  $4,5^\circ$ - $35,00^\circ$   $2\theta$

Крок:  $0,02$ - $0,04^\circ$

Зразок: плоска поверхня, ширина  $0,5$  мм, в кварцевому утримувачі для зразків, вимірювання і зберігання при кімнатній температурі.

2-Метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну дигідрохлориду тригідрат (оланзапіну дигідрохлориду тригідрат) формули (IB) є вигідною кристалічною формою. Продукт є морфологічно однорідною, стійкою речовиною, що володіє чудовими характеристиками фільтрованості, сушки і зберігання, і його зберігання не вимагає спеціальних умов.

Згідно ще одному аспекту даного винаходу, запропонована фармацевтична композиція, що включає як активний інгредієнт 2-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну дигідрохлориду тригідрату формули (IB) в суміші з інертними твердими або рідкими фармацевтичними носіями та/або допоміжними речовинами.

Згідно ще одному аспекту даного винаходу, запропонований спосіб отримання фармацевтичної композиції, який включає змішування 2-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну дигідрохлориду тригідрату формули (IB) з фармацевтично прийнятним твердим або рідким носієм та/або допоміжною речовиною і приведення суміші в галенову форму.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть одержувати способами, традиційно вживаними у фармацевтичній промисловості. Фармацевтичні композиції за винаходом можна вводити перорально (наприклад, пігулки, покриті пігулки, капсули, пілюлі, розчини, суспензії або емульсії), ректально (наприклад, свічки), парентерально (наприклад, внутрішньовенно, інтраперитонеально, і т.д.) або трансдермально.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть містити звичайні фармацевтичні носії та/або допоміжні речовини. Як носій можуть застосовувати карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, сахарозу, лактозу, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, низькоплавкий віск, масло какао і т.д. У разі капсул носієм звичайно є стінка капсули, так що ніякий додатковий носій не потрібен. Як пероральні лікарські форми можна також згадати пігулки для розсмоктування і саше. Пігулки, порошки, капсули, пілюлі, саше і пігулки для розсмоктування є твердими формами, особливо відповідними для перорального введення.

Свічки можуть містити низькоплавкий віск (наприклад, суміші тригліцеридів жирних кислот або масло какао) як носій. Свічки можуть одержувати, плавлячи віск, рівномірно розподіляючи активний інгредієнт в розплаві, виливаючи розплав гомогенної суміші в форми

для лиття відповідного розміру і форми, і дозволяючи суміші тверднути при охолоджуванні.

Пігулки можуть одержувати, змішуючи активний інгредієнт з відповідними носіями у відповідному співвідношенні і пресуючи суміш в пігулки відповідного розміру і форми.

Порошки одержують, змішуючи дрібно подрібнений активний інгредієнт з дрібно подрібненими носіями.

Як рідкі фармацевтичні композиції можна згадати розчини, суспензії і емульсії, можливо, із сповільненим вивільненням. Переважними є водні розчини і водні розчини з пропіленгліколем. Рідкі фармацевтичні композиції, придатні для парентерального введення, переважно можуть одержувати у вигляді водних розчинів поліетиленгліколю.

Водні розчини, придатні для перорального введення, можуть одержувати, розчиняючи активний інгредієнт у воді і додаючи відповідні фарбники, ароматизатори, стабілізатори і загусники.

Водні суспензії, придатні для перорального введення, можуть одержувати, суспендуючи активний інгредієнт у воді у присутності в'язкої речовини (наприклад, природної або штучної камеді, смол, метилцелюлози, натрій карбоксиметилцелюлози або інших відомих суспендуючих речовин).

Інший тип твердих фармацевтичних композицій можуть перетворити в рідкі композиції негайно перед застосуванням і вводити в організм перорально в рідкому вигляді. Як такі рідкі лікарські форми можна згадати розчини, суспензії або емульсії, які, на додаток до активного інгредієнта, містять фарбники, ароматизатори, консерванти, буферні речовини, штучні або природні підсолоджувачі, диспергуючі речовини, загусники, і т.д.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом переважно одержують у вигляді стандартної лікарської форми. Такі стандартні лікарські форми містять необхідну кількість активного інгредієнту. Стандартні лікарські форми можуть бути представлені на ринку в упаковках, що містять певні кількості композиції (наприклад, упаковані пігулки, капсули або порошки в бульбашках або ампулах). Термін "стандартна лікарська форма" відноситься до капсул, пігулок, пігулок для розсмоктування, саше як таких, а також до упаковки, яка містить відповідну кількість стандартних лікарських форм.

Активний інгредієнт може вивільнятися з фармацевтичних композицій за даним винаходом негайно або із затримкою в часі.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом звичайно містять приблизно  $0,1$ - $100$  міліграм, переважно приблизно  $0,5$ - $50$  міліграм активного інгредієнту.

Згідно ще одному додатковому аспекту даного винаходу, запропоновано застосування 2-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну дигідрохлориду тригідрату формули (IB) як фармацевтично активний інгредієнт.

Згідно певному аспекту даного винаходу, запропоновано застосування 2-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну дигідрохлориду тригідрату формули (ІВ) для виготовлення фармацевтичних композицій, що володіють антипсихотичною активністю.

Згідно ще одному аспекту даного винаходу, представлений спосіб лікування психотичних станів, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, фармацевтично активної кількості 2-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну дигідрохлориду тригідрату формули (ІВ).

Винахід надає наступні переваги:

- При отриманні основи оланзапіну утворюється менша кількість небажаної домішки - N-оксиду формули (ІІІ);
- Спосіб забезпечує отримання оланзапіну високої чистоти з чудовим виходом;
- При отриманні оланзапіну застосовують розчинник, що має хороші фізичні характеристики і придатний з погляду екологічних вимог і вимог охорони праці;
- оланзапін може бути одержаний за значно коротший проміжок часу;
- новий оланзапін дигідрохлориду тригідрат за винаходом є морфологічно однорідною кристалічною формою, що має чудові характеристики фільтрованості, висушування і зберігання, що можна з вигодою використовувати у фармацевтичній промисловості.

Додаткові характеристики даного винаходу представлені в наступних прикладах, проте об'єм охорони не обмежується вказаними прикладами.

#### Приклад 1

Основа оланзапіну: (ІА)

До суміші 53,77 г (0,2 моль) 4-аміно-2-метил-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну гідрохлориду, 538 см<sup>3</sup> толуолу і 269 см<sup>3</sup> ДМІ (1,3-диметил-2-імідазолідину) додають при перемішуванні 186см<sup>3</sup> (167,4г, 1,67 моль) N-метилпіперазину, створюють потік аргону, і реакційну суміш нагрівають до температури кипіння (126°C) за допомогою масляної лазні.

Суміш нагрівають при кипінні протягом 9 годин до тих пір, поки за допомогою ВЕРХ не виявлятиметься 1%-а кількість стартової речовини. Потім її упарюють при температурі 50-55°C і тиску 5-10мбар. Одержаний таким чином залишок охолоджують за допомогою крижаної води до температури приблизно 3-5°C, до нього по краплях додають 320см<sup>3</sup> води, при цьому продукт безперервно виділяється з реакційної суміші. Далі його перемішують при температурі 5°C протягом 1 години, фільтрують, промивають 120см<sup>3</sup> води і сушать за допомогою інфрачервоної лампи. Таким чином одержують 56 г (89,6%) основи (Т. пл.: 189-193°C, ВЕРХ: 98%), яку перекристалізують з 14-кратної кількості ацетонітрилу з утворенням 42,6 г (76%) бажаної сполуки. Т. пл.: 194-196°C, ВЕРХ: 99,87%.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, робоча частота 500 МГц): δ: 7,59 (з, 1H), 6,84 (м, 1H), 6,81 (м, 1H), 6,79 (дд, 1H),

6,69 (дд, 1H), 6,33 (д, 1H, J=1,1 Гц), 3,33 (м, 4H), 2,37 (т, 4H), 2,27 (д, 3H, J=1,1 Гц), 2,20 (с, 3H).

#### Приклад 2

Основа оланзапіну: (ІА)

До суміші 5г (0,019 моль) 4-аміно-2-метил-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну гідрохлориду, 50см<sup>3</sup> толуолу і 50см<sup>3</sup> ДМІ додають при перемішуванні 17,5см<sup>3</sup> N-метилпіперазину, створюють потік аргону, і реакційну суміш нагрівають при кипінні протягом 11 годин при температурі 130°C за допомогою масляної лазні. Потім її упарюють при температурі від 50°C до 55°C і тиску 5-10мбар.

Одержаний в результаті коричневий залишок охолоджують при перемішуванні до температури приблизно 3-5°C за допомогою крижаної води. Потім до нього додають по краплях 30см<sup>3</sup> води при тій же температурі. Далі його перемішують протягом 1 години, промивають водою і сушать. Таким чином одержують 4,5г (77,1%) бажаної сполуки. Т. пл.: 193-196°C, ВЕРХ: 98,8%.

#### Приклад 3

Основа оланзапіну: (ІА)

До суміші 26,58г (0,1 моль) 4-аміно-2-метил-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну гідрохлориду, 266 см<sup>3</sup> толуолу і 83см<sup>3</sup> ДМІ додають при перемішуванні 93см<sup>3</sup> N-метилпіперазину, створюють потік аргону, і суміш нагрівають при кипінні на масляній лазні при температурі 120°C протягом 9 годин. Потім реакційну суміш упарюють при температурі 50-55°C при тиску 5-10мбар.

Одержаний таким чином залишок при перемішуванні охолоджують до температури приблизно 3-5°C за допомогою крижаної води, і до нього при тій же температурі додають по краплях 160 см<sup>3</sup> води. Далі суміш перемішують протягом 1 години при температурі приблизно 5°C, фільтрують, промивають 60см<sup>3</sup> води і сушать. Таким чином одержують 23,7г (76%) бажаної сполуки. Т. пл.: 194-196°C, ВЕРХ: 99,18%.

#### Приклад 4

Оланзапін дигідрохлориду тригідрат: (ІВ)

42,6г (0,14 моль) основи оланзапіну суспендують в суміші 680 см<sup>3</sup> етанолу і 68 см<sup>3</sup> води, і до суспензії при перемішуванні додають по краплях 29,2см<sup>3</sup> 37%-го хлористого водню. При додаванні хлористого водню суспензія перетворюється на розчин, потім безперервно виділяється жовтий кристалічний продукт. Далі суміш перемішують протягом 2 годин. Потім суспензію фільтрують, продукт промивають двічі по 15 см<sup>3</sup> охолодженого етанолу і висушують під інфрачервоною лампою. Таким чином одержують 51,4г (83,5%) бажаного продукту. Т. пл. (апарат Кофлера для визначення температури плавлення): 201-240°C (безперервне розкладання).

ВЕРХ: 99,9%.

#### Приклад 5

Оланзапін дигідрохлориду тригідрат: (ІВ)

До суспензії 5г (0,016моль) основи оланзапіну в 80мл етанолу при температурі 25°C додають по краплях 3,3мл 37%-го розчину хлористого водню (1,46г, 0,04моль) при енергійному перемішуванні протягом 2 годин. Потім суміш додатково перемішують протягом 2 годин при температурі

25°C, до одержаної таким чином суспензії додають по краплях 16мл води, і суспензію перемішують при температурі 25°C протягом 24 годин. Одержану таким чином жовту кристалічну речовину фільтрують і висушують. Таким чином одержують 5,8г (82%) бажаної сполуки.

#### Приклад 6

Оланзапіну дигідрохлориду тригідрат: (ІВ)

До суспензії 5г (0,016моль) основи оланзапіну в 80 мл етанолу при 25°C додають по краплях 3,3мл 37%-го розчину хлористого водню (1,46г, 0,04 моль) при енергійному перемішуванні протягом 2 годин. Потім до суміші додають 16мл води. При додаванні води утворюється розчин, і через півгодини починається виділення кристалів. Суспензію перемішують протягом 24 годин, фільтрують і висушують. Таким чином одержують 4,2г (60%) бажаної сполуки.

#### Приклад 7

4-{2-Метил-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепін-4-іл}-1-метилпіперазин 1-оксид (ІІІ) [оланзапін N-оксид]

5,0г (0,016 моль) основи оланзапіну суспендують в 50см<sup>3</sup> дихлорметану, суспензію охолоджують до 0-5°C, і до неї додають 4,05г 75%-ний (3,03г, 0,016моль) м-хлорпербензойної кислоти. Далі суміш перемішують спочатку протягом 2 годин при температурі 0-5°C, потім протягом 10 годин при 10-12°C і обробляють таким чином: її виливають при перемішуванні в 100см<sup>3</sup> води і екстрагують 3 рази по 150 см<sup>3</sup> дихлорметану. Органічну фазу промивають

послідовно розчином хлористого натрію і водою. В ході екстракції "N-оксид" виділяється з водної фази у вигляді білого осаду. Потім суміш фільтрують. Таким чином одержують 4,1 г (79,1%) бажаної речовини. Т. пл.: 204-206°C, ВЕРХ: 99,6%.

При упарюванні органічної фази, яка містить також основу оланзапіну, одержують 2,78 г речовини. Шляхом очищення з використанням колоночної хроматографії в суміші толуолу і метанолу 6:4 одержують додатково 1,6 г речовини, яку суспендують в ефірі і перекристалізують з етанолу. Таким чином одержують додатково 0,8 г продукту, ВЕРХ: 99,7%.

Елементний аналіз для формули  
C<sub>37</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS×1,5H<sub>2</sub>O=355,44

	C%	H%	N%
Розраховано:	57,39	6,47	15,76
Знайдено:	57,25	6,5	15,8

ІК (KBr): 3213, 3051, 2945, 2915, 1588, 1563, 1466, 1416, 1283, 1220, 1136

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, робоча частота 500 МГц): δ: 7,97 (с, 1H), 6,85 (т, 1H), 6,83 (т, 1H), 6,81 (дд, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 3,78 (д, 2H), 3,6 (т, 2H), 3,42 (т, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,96 (д, 2H), 2,27 (с, 3H)

<sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО, робоча частота 500 МГц): δ: 157,04, 154,2, 144,27, 140,6, 128,33, 127,72, 123,86, 123,66, 122,66, 119,20, 117,78, 64,75, 60,37, 41,47, 15,27

Згідно з даними мас-спектрометрії M+H знаходиться при 329, осколкові іони виявляються при значеннях маса/заряд 311, 285, 229.

Реакційна схема 1

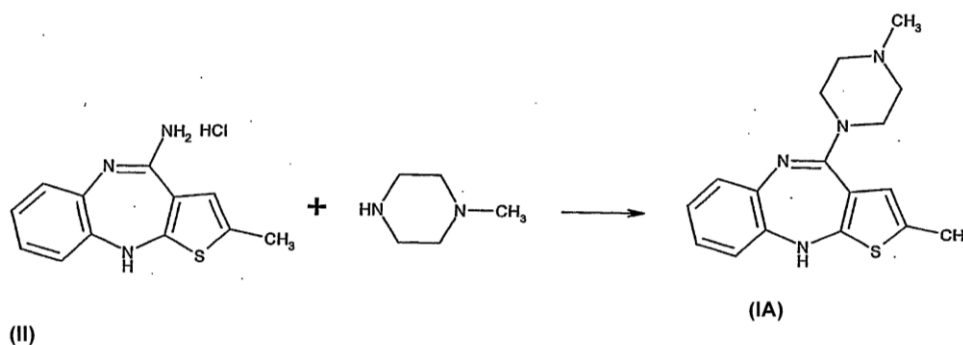
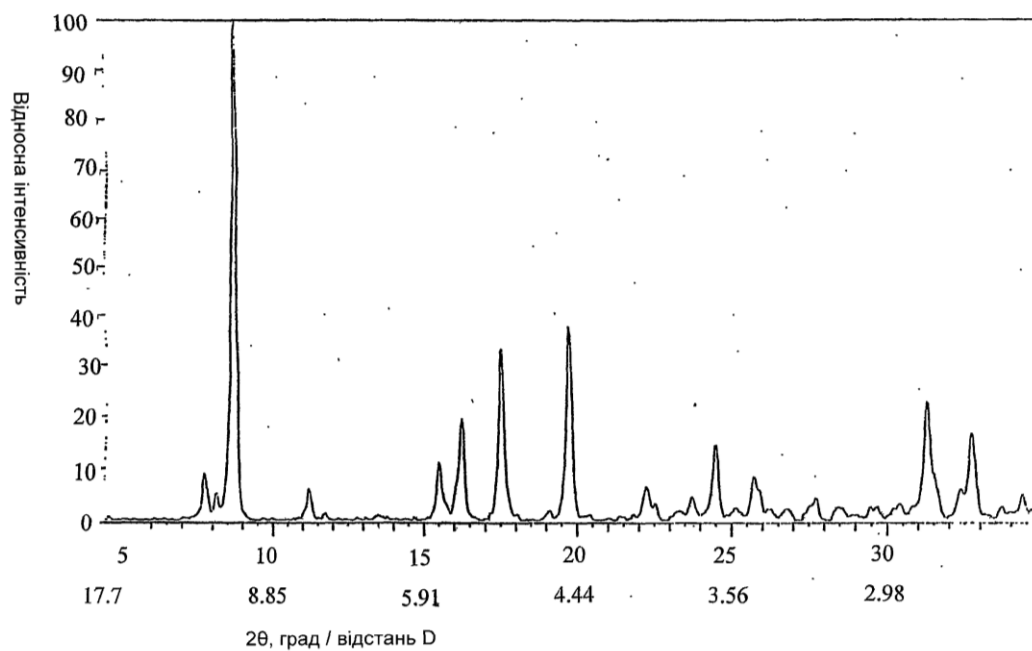


Fig. 1

## Оланзапін дигідрохлорид тригідрат

Найменування	Зразок	Ідентичність	Дата	Довжина хвилі	Трубка	кВ	мА	крок	інтервал	макс. інтенсивність
OLA01	оланзапін	2HCl формула II	05-23-2002	1,54187	Cu	40	30	0,04	4,5-34,9	2505



Фиг. 2