



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88160 (13) C2
(51) МПК (2009)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/551

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

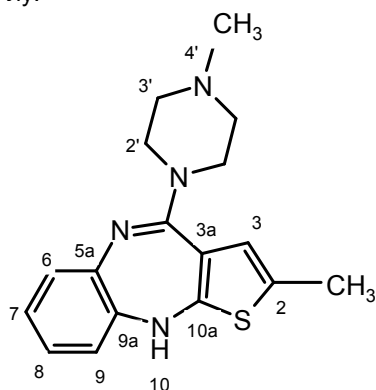
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ВОДНО-ІЗОПРОПАНОЛЬНИЙ СОЛЬВАТ ОЛАНЗАПІНУ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ФОРМИ І ОЛАНЗАПІНУ

1

(21) а200610684
(22) 07.03.2005
(24) 25.09.2009
(86) РСТ/ЕР2005/002389, 07.03.2005
(31) 10 2004 060 412.6
(32) 14.12.2004
(33) DE
(31) P-200400073
(32) 08.03.2004
(33) SI
(46) 25.09.2009, Бюл.№ 18, 2009 р.
(72) КОТАР-ЙОРДАН БЕРТА, SI, ЛЕНАРСІЦ РО-
МАН, SI, ГРЦМАН МАРИЯ, SI, СМРКОЛІ МАТЕЙ,
SI, МЕДЕН АНТОН, SI, СІМОНІЧ ІГОР, SI, ЗУПЕТ
РОК, SI, ГНІДОВЕЦ ЖОЗЕ, SI, БЕНКІЦ ПРИМОЗ, SI
(73) КРКА, ТОВАРНА ЗДРАВІЛ, Д.Д. НОВО МЕС-
ТО, SI
(56) WO, 2004006933, A2, 22.01.2004
(57) 1. Змішаний водно-ізопропанольний сольват
2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-
b][1,5]бензодіазепіну - оланзапіну, який містить 2
молекули води і 1 молекулу ізопропанолу на 2
молекули оланзапіну і має таку структурну форму-
лу:



2. Змішаний водно-ізопропанольний сольват оланзапіну за п. 1, що охарактеризований структурою відповідно до рентгеноструктурного аналізу, представленою на Фіг. 1.

3. Змішаний водно-ізопропанольний сольват оланзапіну за п. 1, що охарактеризований спектром ядерного магнітного резонансу (ЯМР) у CDCl₃, що

2

демонструє піки при приблизно 1,20 м. ч., 2,20-2,40 м. ч. і 4,03 м. ч.

4. Змішаний водно-ізопропанольний сольват оланзапіну за п. 1, що охарактеризований спектром ЯМР, представленим на Фіг. 2.

5. Спосіб одержання змішаного водно-ізопропанольного сольвату оланзапіну за будь-яким із 1-4, який **відрізняється** тим, що здійснюють кристалізацію з суміші оланзапіну і суміші розчинників, що включає ізопропанол і воду у відношенні щонайменше 9 до 1 за об'ємом, з одержанням вказаного змішаного водно-ізопропанольного сольвату оланзапіну.

6. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що суміш розчинників включає ізопропанол і воду у відношенні щонайменше 20 до 1 за об'ємом.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 5 або 6, який **відрізняється** тим, що суміш розчинників включає ізопропанол і воду у відношенні щонайменше 35 до 1 за об'ємом.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 5-7, який **відрізняється** тим, що кристалізацію здійснюють, додаючи воду до розчину, що включає оланзапін і ізопропанол.

9. Спосіб одержання форми І оланзапіну, який **відрізняється** тим, що

(а) готують розчин змішаного водно-ізопропанольного сольвату за пп. 1-4 в метиленхлориді суспендуванням з подальшим нагріванням,

(б) розчинник частково випаровують або до розчину додають осушувач, який потім видаляють,

(в) кристалізують і виділяють метиленхлоридний сольват,

(г) суспендують метиленхлоридний сольват в ізопропанолі, заздалегідь насиченому оланзапіном,

(д) одержану суспензію перемішують при температурі від 15 до 35°C протягом 15-90 хвилин, і

(е) виділяють форму І оланзапіну.

10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що як осушувач використовують безводний CaSO₄.

11. Спосіб за будь-яким з пп. 9-12, який **відрізняється** тим, що метиленхлоридним сольватом є метиленхлоридний напівсольват оланзапіну.

12. Спосіб за будь-яким з пп. 9-11, який **відрізняється** тим, що відношення між метиленхлоридним

(13) C2

(11) 88160

(19) UA

сольватом (кг) і ізопропанолом (л) складає від 1:5 до 1:2.

13. Спосіб за будь-яким з пп. 9-12, який **відрізняється** тим, що перед стадією (г) метиленхлоридний напівсольват сушать у вакуумі при температурі від 30 до 55°C протягом 6-36 год.

14. Спосіб одержання форми I оланзапіну, при якому твердий змішаний водно-ізопропанольний сольват оланзапіну за п. 1 змішують з твердою формою I оланзапіну і розмір частинок суміші зменшують шляхом розтирання або перемелювання суміші, суміш сушать, потім висушений матеріал суспендують в ізопропанолі, тверду речовину розділяють шляхом фільтрації і сушать.

15. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що суміш включає до 10 мас. % і, зокрема, до 5 мас. % форми I оланзапіну.

16. Спосіб за пп. 14 або 15, який **відрізняється** тим, що суміш із зменшеним розміром частинок сушать у вакуумній сушарці при температурах від кімнатної до 80°C, переважно від кімнатної до 60°C і найбільш переважно від 40 до 50°C.

17. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що висушений матеріал суспендують в ізопропанолі

відносно маси (кг) до об'єму (л) від 1:5 до 1:2, зокрема від 1:3 до 1:2.

18. Спосіб одержання форми I оланзапіну, який **відрізняється** тим, що щонайменше або

- (а) попередник форми I оланзапіну, або

- (б) форму I оланзапіну кристалізують або осаджують з рідкого середовища, що знаходиться в контейнері, поверхні якого контактують з середовищем, включають щонайменше один полімер, вибраний з політетрафторетилену, фторованого етилен-пропілен співполімеру, перфторалкоксиполімеру і співполімеру етилену і тетрафторетилену.

19. Спосіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що попередник форми I оланзапіну кристалізують або осаджують.

20. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що попередником є метиленхлоридний напівсольват оланзапіну.

21. Спосіб за будь-яким з пп. 18-20, який **відрізняється** тим, що попередник форми I оланзапіну одержують із застосуванням змішаного водно-ізопропанольного сольвату відповідно до одного з пп. 1-4.

Даний винахід відноситься до області органічної хімії, до нової змішаної форми сольвату 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну (далі називається за своїм непатентованим найменуванням "оланзапін"), способу її одержання і способам одержання поліморфної форми I оланзапіну.

Показано, що оланзапін має високу активність у відношенні центральної нервової системи і також корисний для лікування шизофренії, шизофренічних розладів, гострої манії, станів помірковано вираженої тривоги і психозу.

Відомі різні поліморфні і псевдополіморфні форми оланзапіну, такі як сольвати. Деякі з них придатні для перетворення в інші необхідні форми.

У патенті Великобританії GB 1 533 235 розкриті антипсихічні тієнобензодіазепіни загальної формули, що також включають оланзапін.

У патенті США US 5,229,382 точно розкритий оланзапін. Розкритий спосіб його синтезу включає стадію кристалізації з ацетонітрилу.

У EP-B-733 635 заявлена кристалічна форма II оланзапіну і стверджується, що ця поліморфна форма більш стабільна, ніж речовина, яку одержують відповідно до патенту США 5,229,382, позначена як "форма I оланзапіну". Як форма I, так і форма II оланзапіну характеризуються, наприклад, рентгенівськими даними. Одержання більш стабільної форми II оланзапіну здійснюють, розчиняючи оланзапін технічної якості в етилацетаті й кристалізуючи кінцевий продукт із розчину, що утворюється, за допомогою кожного зі звичайних способів, таких як затравлювання, охолодження, нанесення подряпин на скло реакційної посудини або ін.

У WO 02/18390 розкритий моногідрат і дигідрат форми I оланзапіну, спосіб їхнього одержання і спосіб одержання форми I оланзапіну, що включає стадії перемішування моногідрату форми I оланзапіну або неочищеного оланзапіну або форми II оланзапіну в метиленхлориді при температурі дефлегмації, охолодження, фільтрації та сушіння. Також зазначено, що повторення способу, описаного в патенті США US 5,229,382 (Приклад 1, підприклад 4), не веде до одержання форми I оланзапіну.

WO 03/101997 відноситься до способів одержання форми I оланзапіну шляхом регулювання величини pH розчину.

У WO 03/055438 розкрито одержання форми I оланзапіну шляхом кристалізації з етанолу з наступним перетворенням утвореного етанольного сольвату.

У патенті США US 5,637,584 розкрита форма (моно)метиленхлоридного сольвату оланзапіну та спосіб її перетворення в поліморфну форму I оланзапіну.

У EP-B-733 634 розкриті три специфічних сольвати оланзапіну, а саме метанольний, етанольний і 1-пропанольний сольвати, і спосіб одержання форми II оланзапіну шляхом сушіння такого сольвату.

У WO 03/097650 описані дві нові змішані форми сольватів: сольват вода/метиленхлорид і сольват вода/диметилсульфоксид (ДМСО), способи їхнього одержання і перетворення в поліморфну форму I.

У WO 2004/006933 розкриті спосіб одержання форми I оланзапіну, а також різні псевдополіморфні форми, а саме ізопропанольний сольват і змішані сольвати оланзапіну ацетоніт-

рил/метиленхлорид/вода й ацетонітрил/вода, і поліморфна форма А.

Однак, способи одержання форми І оланзапіну відповідно до попереднього рівня техніки часто не дають достатній вихід продукту. Більш того, вони приводять у результаті до оланзапіну, що має чистоту, недостатню для готування фармацевтичних препаратів, оскільки в ньому присутні домішки, що складно видалити. Це часто обумовлено небажаними домішками, що утворюються при одержанні попередників і, таким чином, при перетворенні попередників у форму І оланзапіну попадають у кінцевий продукт.

Крім того, способи відповідно до попереднього рівня техніки часто не дають можливості використовувати більш високі температури без порушення виходу або чистоти форми І оланзапіну.

Отже, існує необхідність у поліпшених способах одержання очищеної форми І оланзапіну з достатнім виходом.

Крім того, існує необхідність у попередниках, що дають можливість легкого одержання поліморфних форм оланзапіну або перетворення в інші форми оланзапіну з високою чистотою.

Ці проблеми вирішує даний винахід.

Винахід відноситься до змішаного водно-ізопропанольного сольвату, що містить 2 молекули води і 1 молекулу ізопропанолу на 2 молекули оланзапіну.

Сольват за винаходом піддавали рентгеноструктурному аналізу. Дані дифракції рентгенівських променів на монокристалі реєстрували при кімнатній температурі з використанням дифрактометру Nonius Карра CCD за допомогою програмного забезпечення Nonius Collect Software. Структуру з'ясовували шляхом використання SIR97 (прямі способи), а уточнення проводили з використанням програмного забезпечення X'tal. Кристалографічні дані для змішаного водно-ізопропанольного сольвату оланзапіну, зокрема міжплосинні відстані (a, b, c) і кути (α , β , γ), зазначені в Таблиці 1.

Таблиця 1

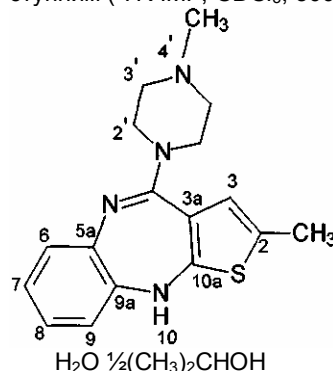
Просторова група	C2/c(№15)
a	24,55 Å
b	12,51 Å
c	15,31 Å
α	90°
β	125,3°
γ	90°
R	0,059

Таким чином, винахід також відноситься до змішаного водно-ізопропанольного сольвату оланзапіну, що характеризується структурою відповідно до рентгеноструктурного аналізу, представленого на Фіг.1. На Фіг.1 зображена за допомогою програми ORTEP асиметрична комірка сольвату за винаходом, що відповідає формулі $C_{17}H_{20}N_4S \cdot H_2O \cdot \frac{1}{2}(C_3H_7OH)$. Слід зазначити, що кількість безладних молекул ізопропанолу на Фіг.1 складає 0,50. Таким чином, молекула ізопропанолу з'являється тільки з кожною другою молекулою оланзапіну.

Крім того, сольват за винаходом характеризується спектром ядерного магнітного резонансу (ЯМР) у $CDCl_3$, що демонструє піки приблизно при 1,20 м.д., 2,20-2,40 м.д. і 4,03 м.д. Переважно, сольват характеризується спектром ЯМР, представленим на Фіг.2.

Спектри ЯМР були отримані з використанням спектрометра Varian UNITY+300 (300 МГц), $CDCl_3$ як розчинник і тетраметилсилану як внутрішній стандарт.

На Фіг.2 зображений спектр ЯМР сольвату за винаходом. Піки зіставляли у відповідності з наступним (1H ЯМР; $CDCl_3$, 300 МГц):



Хімічне зрушення δ	Відповідність
1,20 (3H, d)	CH_3 -ізопропанол
2,30 (3H, s)	4'- CH_3
2,34 (3H, s)	2- CH_3
2,20-2,40 (2H, широке s)	H-вода
2,49 (4H, m)	3'- CH_2
3,52 (4H, m)	2'- CH_2
4,03 (0,5H, dq)	CH-ізопропанол
5,02 (H, широке s)	10-NH
6,29 (H, широке s)	3-CH
6,29-7,05 (4H, m)	6,7,8,9-H

Сольват за винаходом одержують способом, при якому його кристалізують із суміші розчинників, що включає ізопропанол і воду у відношенні, щонайменше, 9 до 1, переважно, щонайменше, 20 до 1 і найбільше переважно, щонайменше, 35 до 1 (за обсягом).

Показано, що особливо ефективно, якщо кристалізацію здійснюють шляхом додавання води до розчину, що включає оланзапін і ізопропанол.

Несподівано було виявлено, що змішаний водно-ізопропанольний сольват оланзапіну можна легко одержати, якщо кристалізувати оланзапін з використанням суміші розчинників, що включає ізопропанол і воду. Таким способом постійні домішки видаляють з активної сполуки і розчинений оланзапін також легко може бути витягнутий із фільтратів.

Оланзапін, який використовують як вихідну речовину для готування змішаного водно-ізопропанольного сольвату за винаходом, може знаходитися в будь-якій формі, наприклад, його можна використовувати, коли він міститься в реакційному розчині або у фільтраті в комбінації з іншими розчинниками, або він може знаходитися в

неочищений, безводний або будь-якій сольватованій або гідратованій формі або їхній суміші.

У кращому втіленні змішаний водно-ізопропанольний сольват за винаходом готують з реакційної суміші. Приклад приведений нижче.

Для одержання зазначеного сольвату суміш гідрохлориду 4-аміно-2-метил-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну і 1-метилпіперазину нагрівають у розчинниках, що володіють високою температурою кипіння, наприклад диметилсульфоксиді або толуолі, або їхніх сумішах, переважно при температурі дефлегмації, протягом приблизно від 3 до 12 годин до завершення реакції. Розчин потім прохолоджують до температур, що знаходяться в діапазоні від 90°C до кімнатної температури, і частину реакційної суміші при необхідності відганяють, переважно у вакуумі, при температурах, що знаходяться в діапазоні від кімнатної температури до 90°C, переважно при 50-90°C. До отриманого розчину роздільно додають ізопропанол і воду в будь-якій послідовності або їхню суміш. Бажано ізопропанол додавати першим, а потім додавати воду для початку кристалізації. Прозорий розчин бажано прохолоджувати до температур від температури кипіння до 10°C, а для початку кристалізації додавати воду. Продукт потім відфільтровують, промивають ізопропанолом, сушать при кімнатній температурі у вакуумі до постійної маси й одержують змішаний водно-ізопропанольний сольват за винаходом.

Ще в одному кращому втіленні змішаний водно-ізопропанольний сольват оланзапіну одержують з маткових розчинів, що містять оланзапін і, наприклад, метиленхлорид, або з метиленхлоридного сольвату. Приклад приведений нижче.

У цьому випадку, розчинник при необхідності відганяють, бажано у вакуумі, і потім роздільно додають ізопропанол і воду в будь-якій послідовності або їхню суміш. Бажано ізопропанол додавати першим, а потім додавати воду для початку кристалізації. Після завершення кристалізації осад відфільтровують і сушать.

Ще в одному кращому втіленні змішаний водно-ізопропанольний сольват одержують з неочищеного оланзапіну або з оланзапіну в безводній або будь-якій сольватованій або гідратованій формі, або їхніх сумішей. Приклад приведений нижче.

У цьому випадку, оланзапін розчиняють шляхом нагрівання в суміші ізопропанолу і води або в ізопропанолі, або у воді, при цьому інший розчинник додають пізніше. Отриманий прозорий розчин прохолоджують до температур від температури кипіння до 10°C і додають воду для початку кристалізації. Продукт потім відфільтровують, промивають ізопропанолом, сушать при кімнатній температурі у вакуумі до постійної маси й одержують змішаний водно-ізопропанольний сольват за винаходом.

Змішаний водно-ізопропанольний сольват, отриманий кожним із вищенаведених способів, може бути при необхідності перекристалізований. На стадії кристалізації або осадження в кожному зі способів може бути додана двонатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти і після перемішу-

вання матеріал, що не розчинився, піддають гарячій фільтрації.

Змішаний водно-ізопропанольний сольват за винаходом, отриманий кожним з вищенаведених способів, має високу якість і в основному не містить домішок, тому ідеально підходить для готування різних інших високочистих сольватів, гідратів або безводних форм або їхніх сумішей.

Змішаний водно-ізопропанольний сольват за винаходом придатний для одержання форми I оланзапіну з високим ступенем чистоти.

Таким чином, винахід також відноситься до способу одержання форми I оланзапіну, при якому використовують змішаний водно-ізопропанольний сольват оланзапіну за винаходом.

Форму I оланзапіну досить складно одержати в особливо чистій формі, оскільки переважніше утворення термодинамічно більш стабільної форми II. У відповідності зі способом за винаходом може бути отримана чиста форма I, що власне кажучи не містить форми II і сольвати.

У кращому втіленні способу на стадії (а) змішаний водно-ізопропанольний сольват перетворюють у метиленхлоридний сольват оланзапіну, а на стадії (б) метиленхлоридний сольват перетворюють у форму I оланзапіну.

Вигідно, щоб на стадії (а) готували розчин змішаного водно-ізопропанольного сольвату в метиленхлориді, розчинник частково випарювали і розчин, що залишився, прохолоджували.

Також бажано, щоб на стадії (а) готували розчин змішаного водно-ізопропанольного сольвату в метиленхлориді, до розчину додавали осушувач, осушувач видаляли із суміші і виділяли метиленхлоридний сольват оланзапіну. Переважно, щоб суміш перемішували протягом деякого часу, фільтрували і, нарешті, виділяли продукт, наприклад, шляхом кристалізації після охолодження. Добре придатний для цього осушувач являє собою безводний CaSO₄.

Ще в одному способі для здійснення стадії (а) змішаний водно-ізопропанольний сольват за винаходом суспендують у метиленхлориді й суспензію нагрівають до одержання прозорого розчину. Потім частину розчинника випарюють у вакуумі або і при атмосферному тиску, або їхні комбінації, при температурах, що знаходяться в діапазоні від температури кипіння розчину до -30°C, для осадження метиленхлоридного сольвату оланзапіну, що може бути виділений шляхом фільтрації. Як альтернативу, для осадження метиленхлоридного сольвату оланзапіну нагрітий розчин може бути охолоджений до температур від кімнатної до -30°C.

Ще в одному типовому способі здійснення стадії (а) змішаний водно-ізопропанольний сольват суспендують у метиленхлориді й суспензію нагрівають до 35°C, одержуючи прозорий розчин. Потім додають осушувач, переважно дрієрит (безводний CaSO₄), і необхідний продукт виділяють звичайним шляхом.

При необхідності здійснюють затравлювання великими кількостями кристалічного метиленхлоридного сольвату. Форма I оланзапіну також являє собою придатний матеріал для запалу.

Переважно використовувати в якості метиленхлоридного сольвату на стадії (б) метиленхлоридний напівсольват. Для його одержання звичайно необхідно сушити продукт у вакуумі при кімнатній температурі протягом 2-12 годин.

У типовому і кращому способі здійснення стадії (б) ізопропанол додають до приготовленого метиленхлоридного сольвату оланзапіну у відношенні об'єм (л) до маси (кг) від 5:1 до 2:1, переважно від 3:1 до 2:1, і отриману суспензію перемішують при температурі від 15 до 35°C, зокрема при кімнатній температурі, протягом 15-90хв, переважно 30-60хв. Бажано використовувати затравлювання формою I оланзапіну. Відфільтрований продукт сушать у вакуумі при температурі від кімнатної до 50°C до досягнення постійної маси.

У ще одному типовому і кращому способі здійснення стадії (б) метиленхлоридний сольват суспендують в ізопропанолі, попередньо насиченому оланзапіном, у відношенні маса (кг) до об'єму (л) від 1:30 до 1:2, переважно від 1:15 до 1:3. Отриману суспензію перемішують при температурі від 5 до 50°C, зокрема при кімнатній температурі, протягом 15-90хв, переважно 30-60хв. Продукт відфільтровують і сушать у вакуумі при кімнатній температурі до постійної маси, а потім при 50°C до постійної маси. Виділяють форму I оланзапіну.

У ще одному типовому і кращому способі здійснення стадії (б) метиленхлоридний сольват спочатку сушать у вакуумі при температурі від 30 до 55°C протягом 6-36 годин. Отриманий продукт суспендують в ізопропанолі у відношенні маса (кг) до об'єму (л) від 1:5 до 1:2, переважно від 1:3 до 1:2. Отриману суспензію перемішують при температурі від 15 до 35°C, зокрема при кімнатній температурі, протягом 15-60хв, переважно 15-30хв. Продукт відфільтровують і сушать у вакуумі при кімнатній температурі до постійної маси, а потім при 50°C до постійної маси. Цей спосіб забезпечує перевагу, що полягає в тому, що значно зменшується ймовірність утворення небажаної форми II оланзапіну.

У ще одному кращому втіленні способу одержання форми I оланзапіну твердий змішаний водно-ізопропанольний сольват оланзапіну за винаходом змішують із твердою формою I оланзапіну і розмір часток суміші зменшують.

Переважно, щоб змішування і зменшення розміру здійснювалося в одну стадію, наприклад шляхом розтирання або перемелювання суміші. Розтирання здійснюється в ступці, а для перемелювання можна використовувати звичайні подрібнювачі.

Суміш переважно включає до 10мас.% і, зокрема, до 5мас.% форми I оланзапіну.

Отриманий матеріал звичайно сушать з одержанням необхідної форми I оланзапіну. Сушіння бажано проводити у вакуумному сушінні при температурах, що знаходяться в діапазоні від кімнатної до 80°C, переважно від кімнатної до 60°C і найбільше переважно від 40 до 50°C.

Також бажано додатково обробити висушений матеріал, суспендувавши його в ізопропанолі й відокремивши тверду речовину шляхом фільтрації і сушіння. Висушений матеріал бажано суспенду-

вати у відношенні маса (кг) до об'єму (л) від 1:5 до 1:2, зокрема від 1:3 до 1:2. Суспензію бажано перемішувати при температурі від 15 до 35°C, зокрема при кімнатній температурі, протягом 15-60хв, зокрема 15-30хв.

Сушіння переважно проводять у вакуумі при кімнатній температурі до постійної маси, а потім при 50°C до постійної маси.

Цей простий спосіб знезацька приводить у результаті до дуже високих виходів форми I оланзапіну з високою поліморфною чистотою.

Крім того, винахід також відноситься до способу одержання будь-якого іншого сольвату або гідрату оланзапіну, або їхніх сумішей, при якому використовують змішаний водно-ізопропанольний сольват оланзапіну за винаходом.

Крім того, винахід також відноситься до способу одержання безводних форм оланзапіну, при якому використовують змішаний водно-ізопропанольний сольват оланзапіну за винаходом.

Знезацька було виявлено, що в способі одержання форми I оланзапіну на чистоту кінцевого продукту можна впливати вибором типу матеріалів, що вступають у контакт із рідкими середовищами, з яких кристалізують або осаджують попередники або кінцевий продукт. Це, зокрема, спостерігається при використанні підвищених температур.

Таким чином, винахід також відноситься до способу одержання форми I оланзапіну, при якому, щонайменше, або (а) попередники форми I оланзапіну, або (б) форму I оланзапіну кристалізують або осаджують з рідкого середовища, що знаходиться в контейнері, поверхні якого, що контактують із середовищем, включають, щонайменше, один полімер, а переважно складаються, щонайменше, з одного полімеру.

Знезацька було виявлено, що такі полімерні поверхні, зокрема, зменшують імовірність утворення небажаної форми II оланзапіну, особливо при використанні підвищених температур. Це особливо вигідно, оскільки форма II являє собою домішку, що дуже складно, якщо взагалі можливо, видалити, і навіть мала її кількість може діяти в якості затравочних кристалів, що приводять до утворення додаткових кількостей небажаної форми II оланзапіну.

Переважно, щоб попередники і/або форму I оланзапіну одержували з використанням змішаного водно-ізопропанольного сольвату за винаходом. Це дає форму I оланзапіну з високим ступенем чистоти.

Рідке середовище може являти собою розчин або дисперсію, що при кристалізації або осадженні приводять до форми I оланзапіну або попереднику форми I оланзапіну.

Бажано, щонайменше, одну стадію кристалізації або осадження попередника здійснювати таким чином, щоб рідке середовище контактувало зі згаданою полімерною поверхнею. Особливо переважно, щоб такий попередник являв собою метиленхлоридний напівсольват оланзапіну. Виявлено, що, зокрема, при кристалізації або осадженні метиленхлоридного напівсольвату ймовір-

ність утворення небажаної форми II оланзапіну зменшується, якщо їх проводити в контакт з полімерними поверхнями.

У ще одному кращому втіленні метилхлоридний напівсольват одержують, використовуючи дуже чистий змішаний водно-ізопропанольний сольват за винаходом. Це приводить до одержання дуже чистої форми I оланзапіну.

Контейнер може являти собою будь-яке устаткування, таке як посудина або реактор, у якому відбувається кристалізація або осадження.

Установлено, що дуже вигідно, коли полімер містить фтор. Кращі приклади обрані з політетрафторетилену, поставляється наприклад під маркою Teflon, фторированого етилен-пропілен співполімеру, перфторалкоксиполімеру чи співполімеру етилену і тетрафторетилену.

Можливо, щоб тільки поверхні, що контактують з рідким середовищем, включали полімер або склалися з полімеру, але, як правило, весь контейнер виготовлений з полімеру, переважно виготовлений з політетрафторетилену.

Винахід далі проілюстрований прикладами.

Приклади

Готування змішаного водно-ізопропанольного сольвату оланзапіну

Приклад 1

Суміш гідрохлориду 4-аміно-2-метил-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну (26,6г), 1-метилпіперазину (92мл), диметилсульфоксиду (120мл) і толуоли (120мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчин прохолоджували до 95°C і 200мл відганяли у вакуумі. Залишок прохолоджували до кімнатної температури, додавали ізопропанол (180мл), розчин додатково прохолоджували до 0°C і додавали воду (36мл) для ініціалізації кристалізації. Після завершення кристалізації осад відфільтровували і промивали ізопропанолом (20мл). Вологий продукт суспендували в ізопропанолі (200мл) і нагрівали до температури дефлегмації, одержуючи прозорий розчин. Додавали двонатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (3г) і перемішували суспензію протягом однієї години. Матеріал, що не розчинився, видаляли шляхом гарячої фільтрації. Прозорий розчин прохолоджували до 25°C і додавали воду (6мл) для початку кристалізації. Суспензію прохолоджували до 0°C і після завершення кристалізації продукт відфільтровували і промивали ізопропанолом (10мл). Продукт сушили при кімнатній температурі у вакуумі до постійної маси. Вихід: 22,84г. Втрата при сушінні (140°C): 13,6%. Вміст води (по Карлу Фішеру): 5,12%.

Приклад 2

Суміш гідрохлориду 4-аміно-2-метил-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну (26,6г), 1-метилпіперазину (92мл), диметилсульфоксиду (36мл) і толуоли (120мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчин прохолоджували до 95°C і 80мл відганяли у вакуумі. Залишок прохолоджували до кімнатної температури і додавали ізопропанол (180мл). Розчин додатково прохолоджували до 0°C і додавали воду (36мл) для початку кристалізації. Після завершення кристалізації осад відфільтровували і промива-

ли ізопропанолом (20мл). Вологий продукт суспендували в ізопропанолі (200мл) і нагрівали до температури дефлегмації, одержуючи прозорий розчин. Додавали двонатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (3г) і перемішували суспензію протягом однієї години. Нерозчинений матеріал видаляли шляхом гарячої фільтрації. Прозорий розчин прохолоджували до 35°C і додавали воду (6мл) для початку кристалізації. Суспензію прохолоджували до 0°C, після завершення кристалізації продукт відфільтровували і промивали ізопропанолом (10мл). Продукт сушили при кімнатній температурі у вакуумі до постійної маси. Вихід: 21,98г. Втрата при сушінні (140°C): 13,2%. Вміст води (по Карлу Фішеру): 5,09%. Аналіз ізопропанолу (Газова хроматографія (ГХ)): 8,55%.

Приклад 3

Суміш гідрохлориду 4-аміно-2-метил-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну (26,6г), 1-метилпіперазину (92мл), диметилсульфоксиду (36мл) і толуоли (120мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчин прохолоджували до 95°C і 120мл відганяли у вакуумі. Залишок прохолоджували до кімнатної температури і додавали ізопропанол (180мл). Розчин додатково прохолоджували до 0°C і додавали воду (36мл) для початку кристалізації. Після завершення кристалізації осад відфільтровували і промивали ізопропанолом (20мл). Вологий продукт суспендували в ізопропанолі (200мл) і нагрівали до температури дефлегмації, одержуючи прозорий розчин. Додавали двонатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (3г) і перемішували суспензію протягом однієї години. Матеріал, що не розчинився, видаляли шляхом гарячої фільтрації. Прозорий розчин прохолоджували до 35°C і додавали воду (6мл) для початку кристалізації. Суспензію прохолоджували до 0°C, і після завершення кристалізації продукт відфільтровували і промивали ізопропанолом (10мл). Продукт сушили при кімнатній температурі у вакуумі до постійної маси. Вихід: 24,35г. Втрата при сушінні (140°C): 13,5%. Вміст води (за Карлом Фішером): 5,05%.

Приклад 4

Безводний оланзапін (10г) суспендували в ізопропанолі (108мл) і нагрівали до температури дефлегмації, одержуючи прозорий розчин. Розчин повільно прохолоджували. При 57°C додавали воду (6мл) для початку кристалізації. Суспензію прохолоджували до 0°C, після завершення кристалізації продукт відфільтровували і промивали ізопропанолом (5мл). Продукт сушили при кімнатній температурі у вакуумі до постійної маси. Вихід: 10,97г. Втрата при сушінні (140°C): 13,3%. Вміст води (за Карлом Фішером): 5,13%.

Приклад 5

60г оланзапіну, отриманого з маткових розчинів, суспендували в ізопропанолі (650мл) і нагрівали до температури дефлегмації, одержуючи прозорий розчин. Додавали двонатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (7,9г) і перемішували суспензію протягом однієї години. Матеріал, що не розчинився, видаляли шляхом гарячої фільтрації. Прозорий розчин прохолоджували до 25°C і додавали воду (16мл) для початку кристалі-

зації. Суспензію прохолоджували до 0°C, після завершення кристалізації продукт відфільтровували і промивали ізопропанолом (50мл). Продукт сушили при кімнатній температурі у вакуумі до постійної маси. Вихід: 57,64г. Втрата при сушінні (140°C): 13,5%. Вміст води (за Карлом Фішером): 5,26%.

Приклад 6

Розчин 2,4-біс(4-метил-1-піперазиніл)-3-пропіліден-3Н-[1,5]бензодіазепіну (41,86г, 0,11ммоль) (отриманого відповідно до WO 2004/065390), пара-толуолсульфоната піридинія (55,29г, 0,22ммоль) і сірки (11,99г, 0,374ммоль) у бензонітрилі (1100мл) перемішували при 140°C протягом 11 год, прохолоджували до 90°C і концентрували до маслянистого залишку. Залишок розбавляли дихлорметаном і ізопропанолом (250мл, 1:1). Осад відфільтровували і промивали дихлорметаном і ізопропанолом (20мл, 1:1). Фільтрат екстрагували з HCl (250мл, 2M). Органічну фазу додатково екстрагували HCl (2×100мл, 1M). Об'єднані водяні фази прохолоджували в крижаній лазні і підлужували з використанням 5M NaOH. Отриманий мутний розчин залишали в холодильнику на ніч, одержуючи в результаті суспензію. Її відокремлювали шляхом фільтрації і промивали ізопропанолом (2×25мл). Вологий матеріал суспендували в ізопропанолі (215мл) і нагрівали до температури дефлегмації з одержанням прозорого розчину. Розчин піддавали гарячій фільтрації. Додавали воду (6,5мл) для початку кристалізації. Отриману суспензію прохолоджували до 0°C, і після завершення кристалізації продукт відфільтровували і промивали ізопропанолом (10мл). Продукт сушили при кімнатній температурі у вакуумі до постійної маси. Вихід: 18,61г. Втрата при сушінні (140°C): 12,8%. Вміст води (за Карлом Фішером): 5,29%.

Приклад 7

Розчин 2,4-біс(4-метил-1-піперазиніл)-3-пропіліден-3Н-[1,5]бензодіазепіну (3,805г, 10ммоль) (отриманого відповідно до WO 2004/065390), пара-толуолсульфоната піридинія (5,026г, 20ммоль) і сірки (1,122г, 35ммоль) у бензонітрилі (100мл) перемішували при 140°C протягом 8,5 год, прохолоджували до 90°C і концентрували до маслянистого залишку. Залишок розбавляли ізопропанолом (50мл) і диметилсульфоксидом (5мл). Осад відфільтровували і промивали ізопропанолом (5мл). До фільтрату додавали воду (10мл) і гідроксид натрію (1,00г, 25ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі до розчинення гідроксиду натрію. Мутний розчин залишали в холодильнику на ніч, одержуючи в результаті суспензію. Її відфільтровували і промивали ізопропанолом (5мл). Вологий матеріал суспендували в ізопропанолі (25мл) і суспензію нагрівали до температури дефлегмації. Тверді речовини піддавали гарячій фільтрації. До фільтрату для початку кристалізації додавали воду (0,75мл). Отриману суспензію прохолоджували до 0°C, і після завершення кристалізації продукт відфільтровували і промивали ізопропанолом (1мл). Потім продукт сушили при кімнатній температурі у вакуумі до постійної маси. Вихід: 0,738г.

Готування метиленхлоридного напівсольвату оланзапіну

Приклад 8

Змішаний водно-ізопропанольний сольват оланзапіну (11г) суспендували в метиленхлориді (132мл) і нагрівали, одержуючи прозорий розчин. 66мл розчинника відганяли. Додавали ще 16мл метиленхлориду і відганяли. Суміш піддавали гарячій фільтрації і концентрували у вакуумі до об'єму 36мл. Під час вакуумної перегонки розчин прохолоджували й осаджували продукт. Продукт відфільтровували і сушили у вакуумі при кімнатній температурі до постійної маси. Вихід: 8,47г. Втрата при сушінні (140°C): 12,7%. Вміст води (за Карлом Фішером): 0,40%.

Приклад 9

Змішаний водно-ізопропанольний сольват оланзапіну (30г) суспендували в метиленхлориді (330мл) і нагрівали до 35°C, одержуючи прозорий розчин. Додавали дриерит (безводний CaSO₄, 45г) і перемішували протягом однієї години. Суспензію піддавали гарячій фільтрації і концентрували у вакуумі до об'єму 100мл. Під час вакуумної перегонки розчин прохолоджували й осаджували продукт. Продукт відфільтровували і сушили у вакуумі при кімнатній температурі до постійної маси. Вихід: 21,31г. Втрата при сушінні (140°C): 11,3%. Вміст води (за Карлом Фішером): 0,51%.

Приклад 10

Змішаний водно-ізопропанольний сольват оланзапіну (25г) суспендували в метиленхлориді (300мл) і нагрівали, одержуючи прозорий розчин. Суміш концентрували при 25-30°C у слабкому вакуумі до 130мл. Суміш піддавали гарячій фільтрації і прохолоджували до -20°C. Отриману суспензію фільтрували і вологий осад сушили у вакуумі при кімнатній температурі до постійної маси. Вихід: 17,7г. Втрата при сушінні (140°C): 12,8%. Вміст води (за Карлом Фішером): 1,16%.

Приклад 11

Змішаний водно-ізопропанольний сольват оланзапіну (30г) суспендували в метиленхлориді (360мл) і суспензію нагрівали, одержуючи прозорий розчин. Розчин концентрували при 25-30°C у слабкому вакуумі до 180мл. Суміш піддавали гарячій фільтрації в реакторі, виготовленому з перфторированого полімеру, і випарювали досуха при кімнатній температурі у вакуумі. Залишок сушили у вакуумі при кімнатній температурі до постійної маси. Вихід: 27,5г. Втрата при сушінні (140°C): 12,6%. Вміст води (за Карлом Фішером): 0,41%.

Приклад 12

Змішаний водно-ізопропанольний сольват оланзапіну (50г) суспендували в метиленхлориді (600мл) і суспензію нагрівали з одержанням прозорого розчину. Розчин концентрували при 25-30°C у слабкому вакуумі до 220мл. Розчин потім піддавали гарячій фільтрації і затравлювали формою І оланзапіну. Суспензію прохолоджували до -15°C і тверді речовини відфільтровували. Отриманий вологий осад сушили у вакуумі при кімнатній температурі до постійної маси. Вихід: 36,15г. Втрата при сушінні (140°C): 12,7%. Вміст води (за Карлом Фішером): 0,57%.

Одержання форми І оланзапіну

У наступних прикладах з 13 по 17 використовували метиленхлоридний напівсольват оланзапіну, отриманий відповідно до кожного з прикладів 8-12, у яких використовували змішаний водно-ізопропанольний сольват оланзапіну за винаходом.

У прикладі 18 використовували змішаний водно-ізопропанольний сольват оланзапіну.

Приклад 13

Метиленхлоридний напівсольват оланзапіну (10г) суспендували в ізопропанолі (20мл). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Продукт відфільтровували і сушили у вакуумі при кімнатній температурі до постійної маси, а потім при 50°C до постійної маси. Вихід: 7,8г.

Приклад 14

Метиленхлоридний напівсольват оланзапіну (10г) суспендували в ізопропанолі (150мл, попередньо насичений оланзапіном). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Продукт відфільтровували і сушили у вакуумі при кімнатній температурі до постійної маси, а потім при 50°C до постійної маси. Вихід: 14,3г.

Приклад 15

Метиленхлоридний напівсольват оланзапіну (6,00г) гомогенізували з формою І оланзапіну (0,30г). Суміш суспендували в ізопропанолі (150мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 40хв. Суспензію фільтрували й осад на фільтрі сушили у вакуумі при кімнатній температурі до постійної маси, а потім при 50°C до постійної маси. Вихід: 4,63г.

Приклад 16

Затравочні кристали форми І оланзапіну суспендували в ізопропанолі (30мл) і додавали метиленхлоридний напівсольват оланзапіну (15г), а також ізопропанол (7,5мл). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. Суміш фільтрували і відділену тверду речовину сушили у вакуумі при кімнатній температурі до досягнення постійної маси, а потім при 50°C до постійної маси. Вихід склав 11,6г.

Приклад 17

Метиленхлоридний напівсольват оланзапіну (20г) сушили у вакуумі при 50°C протягом 12 годин.

10г висушеного матеріалу суспендували в ізопропанолі (25мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20хв. Суміш фільтрували і відділену тверду речовину сушили у вакуумі при кімнатній температурі до досягнення постійної маси, а потім при 50°C до постійної маси. Вихід склав 9г.

Приклад 18

Суміш змішаного водно-ізопропанольного сольвату оланзапіну (5г) і форми І оланзапіну (0,25г) розтирали в ступці. 5,071г отриманого матеріалу сушили у вакуумній сушарці при 50°C протягом 16 год. з одержанням 4,430г сухого матеріалу. 3,5г сухого матеріалу суспендували в 8,8мл ізопропанолу і суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 15хв. Отриману суміш фільтрували і відділену тверду речовину сушили у вакуумі до досягнення постійної маси, а потім при 50°C до постійної маси.

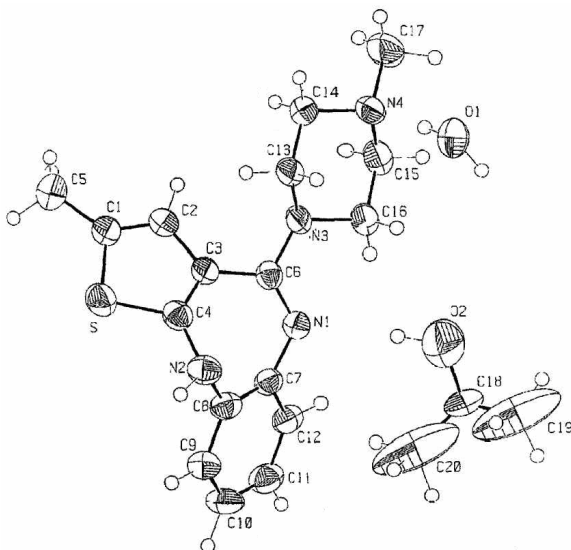
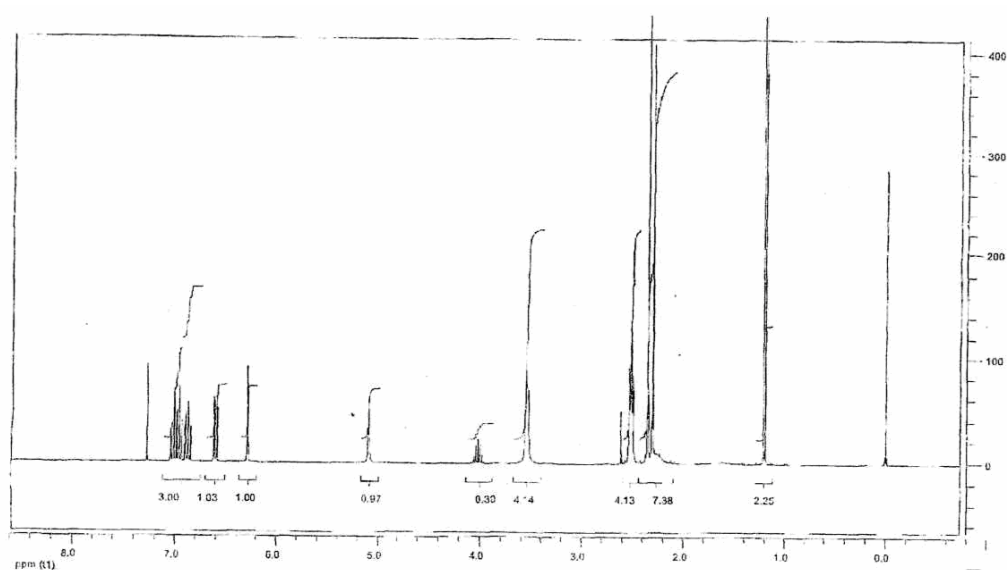


Fig. 1

м.д. (t1)



Фиг. 2