

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

990-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18. 09. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.09.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/026487**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 11. 99**
(Věstník č. 11/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/16499**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/12199**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 495/04

(71) Přihlášovatel:

ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN,
US;

(72) Původce:

Bunnell Charles Arthur, Lafayette, IN, US;
Larsen Samuel Dean, West Lafayette, IN, US;
Nichols John Richard, Hillside, GB;
Reutzel Suzan Marie, Indianapolis, IN, US;
Stephenson Gregory Alan, Fishers, IN, US;

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy olanzapinu a meziproduktů k této přípravě

(57) Anotace:

Předložený vynález se týká způsobu přípravy olanzapinu a meziproduktů k této přípravě.

CZ 990-99 A3

Způsob přípravy olanzapinu a meziprodukty k této přípravě

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperaziny)-10H-thieno[2,3-b][1,5] benzodiazepinu (zde nazývaného jako „olanzapin“) a určitých dihydrátů jako meziproduktů.

Dosavadní stav techniky

Olanzapin je vhodný pro léčbu psychotických pacientů a je za tímto účelem trvale zkoumán. Přihlašovatelé zjistili, že olanzapin ve formě II je nejstabilnější bezvodou formou olanzepinu, vytváří stabilní bezvodé látky s farmaceuticky žádoucími charakteristikami (viz Specifikaci evropského patentu č. 733,635). Pro zajištění značně čistého olanzapinu formy II (zde nazývaný jako „forma II“) jsou nezbytné pečlivá příprava a řízené podmínky.

Podstata vynálezu

Přihlašovatelé objevili postup přípravy požadované formy II s použitím meziproduktu olanzapindihydrátu ve vodném prostředí. Za jistých podmínek může být forma II připravená z vodného rozpouštědla zvláště výhodná. Taková látka formy II připravená z vodného rozpouštědla dává garanci, že látka formy II je prostá všech podstatných zbytků organických rozpouštědel. Tento postup umožňuje zvláště ekologicky doporučeníhodný způsob přípravy požadované formy II.

Předmětem vynálezu je olanzapindihydrát, který je zvláště vhodným meziproduktem pro přípravu olanzapinu formy II. Krystalická forma může být zvláště výhodná.

Dihydrát, kterému se zvláště dává přednost je stabilní krystalický polymorfní olanzapindihydrát D (zde nazývaný „dihydrát D“) mající charakteristický rentgenový difraktogram získaný pomocí práškové metody; jeho mezimřížkové vzdálenosti (d) jsou uvedeny v tabulce 1:

31.05.99

- 2 -

Tabulka 1

d
9,4511
7,7098
7,4482
6,9807
6,5252
5,7076
5,5539
5,223
4,9803
4,8908
4,784
4,6947
4,4271
4,3956
4,3492
4,2834
4,1156
3,7837
3,7118
3,5757
3,482
3,3758
3,3274
3,2413
3,1879
3,135
3,0979
3,016
2,9637
2,907
2,8256
2,7914
2,7317
2,6732
2,5863

Dalším meziproduktem, který je dihydrátem, a kterému se dává zvláště přednost, je krystalický polymorfní olanzapin dihydrát B (zde nazývaný „dihyrát B“) mající charakteristický rentgenový difraktogram získaný pomocí práškové metody; jeho mezimřížkové vzdálenosti (d) jsou uvedeny v tabulce 2:

Tabulka 2

d
9,9045
6,9985
6,763
6,4079
6,1548
6,0611
5,8933
5,6987
5,4395
5,1983
5,0843
4,9478
4,7941
4,696
4,5272
4,4351
4,3474
4,2657
4,1954
4,0555
3,9903
3,9244
3,8561
3,8137
3,7671
3,6989
3,6527
3,5665
3,4879

3,3911
3,3289
3,2316
3,1982
3,1393
3,0824
2,9899
2,9484
2,9081
2,8551
2,8324
2,751
2,7323
2,6787
2,6424
2,5937

Dalším meziproduktem, který je dihydrátem, a kterému se dává zvláště přednost, je krystalický polymorfní olanzapin dihydrát E (zde nazývaný „dihydrát E“) mající charakteristický rentgenový difraktogram získaný pomocí práškové metody; jeho mezimřížkové vzdálenosti (d) jsou uvedeny v tabulce 3:

Tabulka 3

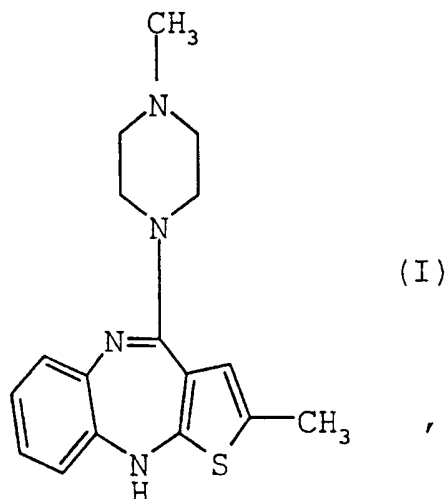
d
9,8710
9,5514
6,9575
6,1410
6,0644
5,9896
5,8774
4,7721
4,6673
4,5171
4,4193

4,3540
4,2539
4,2369
4,0537
4,0129
3,8555
3,7974
3,6846
3,5541
3,4844
3,4740
3,4637
3,3771
3,1245
2,9403

Zde uvedený soubor hodnot získaných práškovou metodou difrakční rentgenové analýzy byl získán s použitím záření mědi o vlnové délce $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$. Mezirovinná vzdálenost ve sloupci označeném „d“ je uvedena v Ångströmech. Detektorem byl křemíkolithiový polovodičový detektor Kevex.

Předkládané nároky vynálezu dále uvádějí způsob přípravy olanzapinu formy II sestávající ze sušení olanzapindihydrátu, například ve vakuové sušárně od přibližně 40°C do přibližně 70°C, dokud se nedosáhne vytvoření formy II.

Přihlašovatelé zjistili, že 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperaziny)-10H-thieno[2,3-b][1,5] benzodiazepin, který je sloučeninou vzorce (I):



existuje ve dvou bezvodých formách, které lze rozlišit práškovou metodou rentgenové difrakční analýzy. Nejstabilnější bezvodá forma byla označena jako forma II. Forma II musí být připravována za pečlivě řízených podmínek. Přihlašovatelé zjistili, že olanzapindihydrát lze použít pro přípravu formy II. Zde je proto uveden odkaz na US patent č. 5,229,382 jako celek.

Polymorfní látka, kterou lze získat postupem uvedeným v patentu '382 je bezvodou formou, která není tak vhodná pro léčivé formy jako forma II. Bezvodá látka, která se získá postupem podle patentu '382 bude tedy označena jako forma I s typickým rentgenovým difraktogramem uvedeným dále a získaným pomocí rentgenového práškového difraktometru Siemens D5000, kde d představuje mezirovinné vzdálenosti:

d
9,9463
8,5579
8,2445

31.05.99

- 7 -

8,8862
6,3787
6,2439
5,5895
5,3055
4,9815
4,8333
4,7255
4,6286
4,533
4,4624
4,2915
4,2346
4,0855
3,8254
3,7489
3,6983
3,5817
3,5064
3,3392
3,2806
3,2138
3,1118
3,0507
2,948
2,8172
2,7589
2,6597
2,6336
2,5956

Typickým příkladem rentgenového difraktogramu získaného práškovou metodou formy I jsou hodnoty uvedené dále, kde d představuje mezivrstevní vzdálenosti a I/I_1 typické relativní intenzity:

31.05.99

- 8 -

d	I/I ₁
9,9463	100,00
8,5579	15,18
8,2445	1,96
8,8862	14,73
6,3787	4,25
6,2439	5,21
5,5895	1,10
5,3055	0,95
4,9815	6,14
4,8333	68,37
4,7255	21,88
4,6286	3,82
4,533	17,83
4,4624	5,02
4,2915	9,19
4,2346	18,88
4,0855	17,29
3,8254	6,49
3,7489	10,64
3,6983	14,65
3,5817	3,04
3,5064	9,23
3,3392	4,67
3,2806	1,96
3,2138	2,52
3,1118	4,81
3,0507	1,96
2,948	2,40
2,8172	2,89
2,7589	2,27
2,6597	1,86
2,6336	1,10
2,5956	1,73

Zde uvedený soubor hodnot získaných práškovou metodou difrakční rentgenové analýzy byl získán s použitím čáry mědi K_α o vlnové délce $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$.

Mezirovinná vzdálenost ve sloupci označeném „d“ je uvedena v Ångströmech. Typické relativní intenzity jsou ve sloupci označeném „I/I₁“.

Pokud je zde použito termínu „značně čistý“, odpovídá to formě II obsahující méně než 20% solvatované formy a méně než 5% formy I, zvláště méně než 5% solvatované formy a/nebo formy I, a nejlépe méně než 1% solvatované formy a formy I. „Značně čistá“ forma II dále obsahuje méně než okolo 0,5% příbuzných látek, kde termín „příbuzné látky“ odkazuje na nežádoucí chemické nečistoty nebo zbytkové organické rozpouštědlo.

Předností nové polymorfní látky připravené podle vynálezu a z meziproduktů podle tohoto vynálezu je to, že je prostá chemických solvátů a existuje například jako značně čistá forma II.

Zvláště se dává přednost tomu, aby meziprodukt dihydrát byl vybírán ze skupiny sestávající z čistého dihydrátu B, dihydrátu D a dihydrátu E. Tak, jak se zde používá termín „čistý“, odpovídá to obsahu méně než přibližně 20% nežádoucího dihydrátu. Ještě lépe tento termín odpovídá hodnotě méně než přibližně 10% nežádoucího dihydrátu. Nejlépe je, pokud „čistý“ odpovídá hodnotě méně než přibližně 5% nežádoucího dihydrátu.

Typický příklad rentgenového difraktogramu dihydrátu D je v následující tabulce, kde d představuje mezirovinné vzdálenosti a I/I₁ typické relativní intenzity:

d	I/I ₁
9,4511	100,00
7,7098	14,23
7,4482	22,43
6,9807	5,73
6,5252	5,45
5,7076	4,24
5,5539	1,60
5,223	62,98

4,9803	22,21
4,8908	15,03
4,784	27,81
4,6947	5,15
4,4271	13,00
4,3956	16,63
4,3492	34,43
4,2834	51,38
4,1156	18,32
3,7837	5,30
3,7118	1,56
3,5757	0,71
3,482	9,39
3,3758	24,87
3,3274	13,49
3,2413	5,97
3,1879	1,04
3,135	3,18
3,0979	1,43
3,016	1,95
2,9637	0,48
2,907	2,42
2,8256	7,46
2,7914	3,61
2,7317	1,47
2,6732	5,19
2,5863	10,62

Zde uvedený soubor hodnot získaných práškovou metodou difrakční rentgenové analýzy byl získán s použitím čáry mědi K_{α} o vlnové délce $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$. Mezirovinná vzdálenost ve sloupci označeném „d“ je uvedena v Ångströmech. Typické relativní intenzity jsou ve sloupci označeném „I/I₁“.

Typickým příkladem rentgenového difraktogramu získaného práškovou metodou méně stabilního polymorfního dihydrátu B jsou hodnoty uvedené dále, kde d

31.05.99

- 11 -

představuje mezirovinné vzdálenosti a I/I_1 typické relativní intenzity:

d	I/I_1
9,9045	100,00
6,9985	0,39
6,763	0,17
6,4079	0,13
6,1548	0,85
6,0611	0,99
5,8933	0,35
5,6987	0,12
5,4395	1,30
5,1983	0,67
5,0843	0,24
4,9478	0,34
4,7941	6,53
4,696	1,26
4,5272	2,65
4,4351	2,18
4,3474	1,85
4,2657	0,49
4,1954	0,69
4,0555	0,42
3,9903	0,89
3,9244	1,52
3,8561	0,99
3,8137	1,44
3,7671	0,92
3,6989	1,78
3,6527	0,60
3,5665	0,34
3,4879	1,41
3,3911	0,27
3,3289	0,20
3,2316	0,31

31.05.99

- 12 -

3,1982	0,19
3,1393	0,35
3,0824	0,18
2,9899	0,26
2,9484	0,38
2,9081	0,29
2,8551	0,37
2,8324	0,49
2,751	0,37
2,7323	0,64
2,6787	0,23
2,6424	0,38
2,5937	0,21

Typickým příkladem rentgenového difraktogramu dihydrátu E získaného práškovou metodou jsou hodnoty uvedené v následující tabulce, kde d představuje mezivětrinné vzdálenosti a I/I_1 typické relativní intenzity:

d	I/I_1
9,9178	100,00
9,6046	16,75
7,0163	2,44
6,1987	8,78
6,0971	10,62
5,9179	1,73
4,8087	50,14
4,714	10,24
4,5335	14,20
4,4531	7,80
4,3648	3,04
4,276	4,50
4,0486	2,76
3,8717	5,09
3,8292	13,39
3,7053	17,24

3,5827	4,82
3,4935	13,22
3,3982	2,01
3,3294	1,30
3,2026	0,98
3,145	2,66
3,1225	1,63
3,088	2,11
2,9614	2,49
2,9014	1,03
2,8695	2,06
2,8359	1,63
2,7647	1,95
2,7582	1,68
2,7496	1,84
2,7421	1,03
2,7347	1,36
2,6427	2,01

Zde uvedený soubor hodnot získaných práškovou metodou difrakční rentgenové analýzy byl získán s použitím čáry mědi K_{α} o vlnové délce $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$. Mezirovinná vzdálenost ve sloupci označeném „d“ je uvedena v Ångströmech. Typické relativní intenzity jsou ve sloupci označeném „I/I₁“.

Typickým příkladem rentgenového práškového difraktogramu bezvodé polymorfní formy II jsou hodnoty uvedené dále, kde d představuje mezirovinné vzdálenosti a I/I₁ typické relativní intenzity:

d	I/I ₁
10,2689	100,00
8,577	7,96
7,4721	1,41
7,125	6,50
6,1459	3,12
6,071	5,12

31.05.99

- 14 -

5,4849	0,52
5,2181	6,86
5,1251	2,47
4,9874	7,41
4,7665	4,03
4,7158	6,80
4,4787	14,72
4,3307	1,48
4,2294	23,19
4,141	11,28
3,9873	9,01
3,7206	14,04
3,5645	2,27
3,5366	4,85
3,3828	3,47
3,2516	1,25
3,134	0,81
3,0848	0,45
3,0638	1,34
3,0111	3,51
2,8739	0,79
2,8102	1,47
2,7217	0,20
2,6432	1,26
2,6007	0,77

Zde používaným termínem „savec“ („mammal“) je míněna třída savců vyšších obratlovců. Termín „savec“ zahrnuje i člověka, není však pouze na něj omezen. Zde používaný termín „léčba“ („treating“) zahrnuje profylaxi jmenovaných stavů, jejich zlepšování nebo jejich eliminaci, pokud už nastaly.

Sloučeniny a postupy předloženého vynálezu jsou vhodné pro přípravu sloučenin mající prospěšný účinek na centrální nervový systém. V rozsahu tohoto vynálezu se dává přednost určitým sloučeninám a způsobům. Dále uvedený seznam podmínek,

způsob přípravy a charakteristiky sloučenin uvedený v tabelární formě může být nezávisle kombinován při přípravě preferovaných sloučenin a podmínkách přípravy. Dále uvedený seznam použitých způsobů tohoto vynálezu žádným způsobem neomezuje rozsah tohoto vynálezu.

Mezi některé charakteristiky tohoto vynálezu, kterým se dává přednost patří:

- A) Meziprodukt dihydrát, kterým je polymorfní olanzapin dihydrát D;
- B) Sloučenina, která je značně čistým polymorfním dihydrátem D;
- C) Meziprodukt dihydrát, kterým je polymorfní olanzapin dihydrát B;
- D) Meziprodukt dihydrát, kterým je polymorfní olanzapin dihydrát E;
- E) Způsob přípravy formy II sestávající ze sušení olanzapindihydrátu ve vakuové sušárně při přibližně 50°C;
- F] Forma II připravená za použití dihydrátu se z použije pro léčbu stavů vybíraných ze skupiny sestávající z psychozy, schizofrenie, onemocnění schizofrenickými formami, mírnými a akutními stavy úzkosti a akutní mánie;
- G) Složení skládající se z formy II a značně čistého dihydrátu D; a
- H) Složení skládající se z formy II a značně čistého dihydrátu B.

Výchozí látky pro předložený vynález mohou být připraveny různými způsoby odborníkům dobře známými. Látky použité jako výchozí postupem podle tohoto vynálezu mohou být připraveny podle obecného postupu uvedeného Chakrabartim v

US patentu č. 5,229,382 ('382).

Dihydrát D se připravuje vydatným mícháním technického olanzapinu ve vodném prostředí, který se může připravit postupem podle odstavce Příprava 1. Termín „vodné prostředí“ odkazuje na vodné rozpouštědlo, kterým může být voda nebo směs rozpouštědel sestávající z vody a organického rozpouštědla dostatečně mísitelného s vodou tak, aby umožnilo přítomnost vody v odpovídajícím stechiometrickém poměru ve směsi. Pokud se použije rozpouštědlová směs, musí se potom organické rozpouštědlo odstranit a ponechat vodu, a/nebo být vodou nahrazeno. Termínem „vydatné míchání“ se musí rozumět doba od jedné (1) hodiny do asi šesti (6) dnů; odborníci budou přesto uvážlivě volit čas podle reakčních podmínek jako je teplota, tlak a rozpouštědlo. Přednost lze dávat míchání po dobu nejméně okolo čtyř (4) hodin. Dává se přednost tomu, aby podmínka vodného prostředí byla dodržena tím, že je přítomno vodné rozpouštědlo.

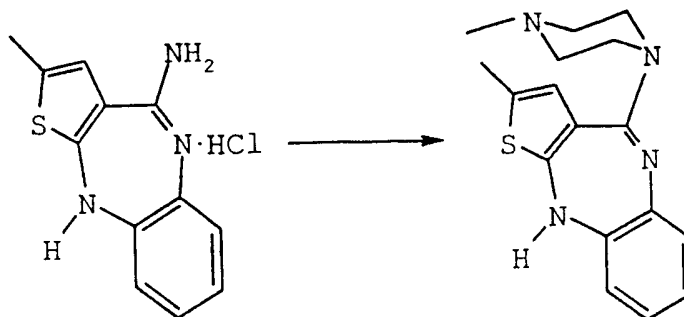
Ukončení reakce lze sledovat práškovou metodou rentgenové difrakční analýzy a jinými metodami odborníkům známými. Několik takových technik je dále popsáno. Mezi metody charakterizující sloučeninu patří například prášková metoda rentgenové difrakční analýzy, termogravimetrická metoda (TGA), diferenční skenovací kalorimetrie (DSC), titrační metody pro stanovení vody a H^1 -NMR analýza pro stanovení obsahu rozpouštědla.

Zde popisované dihydráty jsou skutečnými dihydráty mající dvě molekuly vody na jednu molekulu léčiva a kde jsou molekuly vody zabudované do krystalové mřížky sloučeniny dihydrátu.

Dále uvedené příklady jsou uvedeny pouze pro ilustraci a nesmějí být považovány za omezující pro rozsah nárokovaného vynálezu.

Příprava 1

Olanzapin technické čistoty



Meziprodukt 1

Do vhodné tříhrdlé baňky bylo přidáno:

Dimethylsulfoxid (p.a.):	6 objemů
Meziprodukt 1:	75 g
N-methylpiperazin (ch.č. [reagent]):	6 ekvivalentů

Meziprodukt 1 je možno připravit způsoby odborníkům známými. Příprava meziproduktu 1 je například popsána v patentu '382.

K odstranění amoniaku vznikajícího během reakce byla pod hladinu vložena probublávací trubička pro dusík. Reakční směs se zahřála na 120°C a při této teplotě udržována po celou reakční dobu. Průběh reakce byl sledován kapalinovou chromatografií do té doby, kdy zůstalo 5% meziproduktu 1 nezreagovaného. Po ukončení reakce byla směs ponechána pomalu zchladnout na 20°C (asi 2 hodiny). Potom byla reakční směs převedena do vhodné tříhrdlé baňky s kulatým dnem ve vodní lázni. K tomuto roztoku bylo za promíchávání přidáno 10 objemů methanolu ch.č. [reagent grade] a reakční směs míchána při 20°C po dobu 30 minut. Během 30 minut byly pomalu přidávány tři objemy vody. Reakční kaše byla ochlazena k nule na

5°C a míchána po dobu 30 minut. Produkt byl zfiltrován a vlhký filtrační koláč promyt vychlazeným methanolem. Potom byl vlhký filtrační koláč přes noc sušen ve vakuu při

45°C. Produkt byl označen jako technický olanzapin.

Výtěžek: 76,7%; Čistota 98,1%

Příklad 1

Dihydrát D

100 g vzorku olanzapinu technické čistoty (viz Příprava 1) bylo suspendováno ve vodě (500 ml). Směs byla míchána při přibližně 25°C po dobu 5 dnů. Produkt byl oddělen filtrací odsátím. Produkt byl práškovou metodou rentgenové difrakční analýzy identifikován jako olanzapindihydrát D. Výtěžek: 100 g. Ztráta hmotnosti metodou TGA byla 10,2%.

Příklad 2

Dihydrát E

0,5 g vzorku olanzapinu technické čistoty bylo suspendováno v ethylacetátu (10 ml) a toluenu (0,6 ml). Směs byla zahřívána na 80°C až do úplného rozpuštění pevné fáze. Roztok byl ochlazen na 60°C a pomalu přidávána voda (1 ml). Jakmile se roztok ochladil na laboratorní teplotu, začala vypadávat krystalická kaše. Produkt byl izolován s použitím filtrace s odsáváním a vysušen při okolní teplotě. Produkt byl práškovou metodou rentgenové difrakční analýzy a metodou ¹³NMR v pevné fázi identifikován jako dihydrát E. Ztráta hmotnosti metodou TGA byla 10,5%. Výtěžek: 0,3 g.

Příklad 3

Dihydrát B

10 g vzorku olanzapinu technické čistoty bylo suspendováno ve vodě (88 ml). Směs byla míchána při přibližně 25°C po dobu 6 hodin. Produkt byl oddělen filtrací odsátím. Produkt byl práškovou metodou rentgenové difrakční analýzy identifikován jako olanzapindihydrát B. Výtěžek: 10,86 g.

Příklad 4**Forma II**

Olanzapindihydrát D připravený podle popisu v Příkladu 1 se suší ve vakuové sušárně při teplotě okolo 50°C za tlaku asi od 100 do 300 mm po dobu přibližně 27 hodin.

Výsledný produkt byl práškovou metodou rentgenové difrakční analýzy identifikován jako forma II.

Příklad 5

Olanzapindihydrát B se suší ve vakuové sušárně při teplotě okolo 50°C za tlaku asi od 100 do 300 mm po dobu přibližně 30 hodin. Výsledný produkt byl práškovou metodou rentgenové difrakční analýzy identifikován jako forma II.

Příklad 6

Olanzapindihydrát E se suší ve vakuové sušárně při teplotě okolo 50°C za tlaku asi od 100 do 300 mm po dobu přibližně 30 hodin. Výsledný produkt byl práškovou metodou rentgenové difrakční analýzy identifikován jako forma II.

Patentové nároky:

1. Sloučenina, která je olanzapindihydrátem.
2. Sloučenina podle nároku 1 vyznačující se tím, že dihydrát je meziproduktem pro přípravu olanzapinu formy II.
3. Sloučenina podle nároku 1, vyznačující se tím, že dihydrátem je polymorfní krystalický olanzapindihydrát B mající charakteristický rentgenový difraktogram vytvořený práškovou metodou, představovaný mezivinnými vzdálenostmi (d) v dále uvedené tabulce 2:

Tabulka 2

d
9,9045
6,9985
6,763
6,4079
6,1548
6,0611
5,8933
5,6987
5,4395
5,1983
5,0843
4,9478
4,7941
4,696
4,5272
4,4351
4,3474
4,2657
4,1954
4,0555
3,9903
3,9244
3,8561

31.05.99

- 21 -

3,8137
3,7671
3,6989
3,6527
3,5665
3,4879
3,3911
3,3289
3,2316
3,1982
3,1393
3,0824
2,9899
2,9484
2,9081
2,8551
2,8324
2,751
2,7323
2,6787
2,6424
2,5937

4. Dihydrát B podle nároku 3 vyznačující se tím, že je charakterizovaný dále uvedenými relativními intenzitami čar difraktogramu:

d	I/I ₁
9,9045	100,00
6,9985	0,39
6,763	0,17
6,4079	0,13
6,1548	0,85
6,0611	0,99
5,8933	0,35
5,6987	0,12
5,4395	1,30

31.05.99

- 22 -

5,1983	0,67
5,0843	0,24
4,9478	0,34
4,7941	6,53
4,696	1,26
4,5272	2,65
4,4351	2,18
4,3474	1,85
4,2657	0,49
4,1954	0,69
4,0555	0,42
3,9903	0,89
3,9244	1,52
3,8561	0,99
3,8137	1,44
3,7671	0,92
3,6989	1,78
3,6527	0,60
3,5665	0,34
3,4879	1,41
3,3911	0,27
3,3289	0,20
3,2316	0,31
3,1982	0,19
3,1393	0,35
3,0824	0,18
2,9899	0,26
2,9484	0,38
2,9081	0,29
2,8551	0,37
2,8324	0,49
2,751	0,37
2,7323	0,64
2,6787	0,23
2,6424	0,38
2,5937	0,21

5. Dihydrát podle nároku 4 vyznačující se tím, že dihydrát je čistý.
6. Sloučenina podle nároku 1 vyznačující se tím, že dihydrát je polymorfní krystalický olanzapindihydrát E mající charakteristický rentgenový difraktogram získaný pomocí práškové metody; jeho mezimřížkové vzdálenosti (d) jsou uvedeny v tabulce 3:

Tabulka 3

d
9,8710
9,5514
6,9575
6,1410
6,0644
5,9896
5,8774
4,7721
4,6673
4,5171
4,4193
4,3540
4,2539
4,2369
4,0537
4,0129
3,8555
3,7974
3,6846
3,5541
3,4844
3,4740
3,4637
3,3771
3,1245
2,9403

7. Dihydrát E podle nároku 6 vyznačující se tím, že charakteristické intenzity difraktogramu jsou tyto:

d	I/I ₁
9,9178	100,00
9,6046	16,75
7,0163	2,44
6,1987	8,78
6,0971	10,62
5,9179	1,73
4,8087	50,14
4,714	10,24
4,5335	14,20
4,4531	7,80
4,3648	3,04
4,276	4,50
4,0486	2,76
3,8717	5,09
3,8292	13,39
3,7053	17,24
3,5827	4,82
3,4935	13,22
3,3982	2,01
3,3294	1,30
3,2026	0,98
3,145	2,66
3,1225	1,63
3,088	2,11
2,9614	2,49
2,9014	1,03
2,8695	2,06
2,8359	1,63
2,7647	1,95
2,7582	1,68
2,7496	1,84
2,7421	1,03
2,7347	1,36
2,6427	2,01

8. Sloučenina podle nároku 7 vyznačující se tím, že dihydrát je čistý.
9. Způsob přípravy značně čisté formy II vyznačující se tím, že olanzapindihydrát se suší až do vzniku požadované formy II.
10. Způsob podle nároku 9 vyznačující se tím, že dihydrát se suší ve vakuové sušárně při teplotě od asi 40°C do asi 70°C.
11. Způsob podle nároku 10 vyznačující se tím, že dihydrátem je dihydrát D.
12. Způsob podle nároku 10 vyznačující se tím, že dihydrátem je dihydrát B.
13. Způsob podle nároku 10 vyznačující se tím, že dihydrátem je dihydrát E.