



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20041075 A2

HR P20041075 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: C 07 D 495/04

(21) Broj prijave u HR: P20041075A

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 17.11.2004.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 28.02.2005.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB03/002181

Datum podnošenja međunarodne prijave 10.06.2003.

(87) Broj međunarodne objave: WO 04/000847

Datum međunarodne objave 31.12.2003.

(31) Broj prve prijave: P-354642

(32) Datum podnošenja prve prijave: 20.06.2002.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: PL

(71) Podnositelj prijave:

Adamed SP.Z.O.O., Pienków 149, 05-152 Czosnów k/Warszawy, PL

(72) Izumitelji:

Zbigniew Majka, Brzegówka 15, 39-102 Lubzina, PL

Tomasz Stawinski, Dziechciniec 5B, 05-462 Wiazowna, PL

Justyna Rechnio, ul. Kalwaryjska 35, 05-530 Góra Kalwaria, PL

Maciej Wieczorek, ul. Majowa 20, 05-092 Lomianki, PL

(74) Punomoćnik:

PRODUCTA d.o.o., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: POSTUPAK PRIPRAVE OLANZAPINA I NJEGOVOG INTERMEDIJERA

(57) Sažetak: Ovaj izum opisuje postupak priprave olanzapina, koji se sastoji od N-metiliranja 2-metil-4-piperazin-1-il-1OH-tieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepina. Također izum opisuje novi međuprodukt 2-metil-4-(4-formil-1-piperazinil)-1OH-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin, formule III, kao i postupak pripreme navedenog međuprodukta.

HR P20041075 A2

OPIS IZUMA**Stanje tehnike**

- 5 Izum se odnosi na postupak pripravljanja olanzapina, s naglaskom na postupak pripravljanja olanzapina koristeći *N*-demetilolanzapin kao početnu tvar, te dobivajući u postupku pripravljanja olanzapina intermedijere *N*-demetilolanzapina, koji nastaju iz početnog *N*-demetilolanzapina.

Pozadina izuma

- 10 Olanzapin, ili 2-metil-4-[4-metil-1-piperazinil]-1OH-tieno[2,3-*b*][1,5]-benzodiazepin, je poznat kao lijek koji ima djelovanje na centralni živčani sustav, te je među ostalim poznat iz EP 0454436.

- 15 U EP 0454436 opisan je postupak pripravljanja olanzapina. Jedan od poznatih postupaka sastoji se od redukcijske i ciklizacijske reakcije 2-(2-nitroanilino)-5-metiltiofen-3-karbonitrila sa kositrenim kloridom SnCl₂ u vodeno-alkoholnoj otopini hidrogen-klorida, te pri navedenim uvjetima nastaje 4-amino-2-metil-1OH-tieno[2,3-*b*][1,5]-benzodiazepin sa *N*-metilpiperazinom u organskom otapalu kao što je anisol, toluen, dimetilformamid ili dimetilsulfoksid (DMSO), poželjno na temperaturi od 100 do 150°C da bi se dobio olanzapin. Sljedeći poznati postupak sastoji se od ciklizacije 1-{{2-(2-aminoanilin)-5-metiltiofen-3-il}karbonil}-4-metilpiperazina, koji se dobiva iz metil-cijanoacetata u nizu laboratorijskih koraka pri specifičnim složenim reakcijskim uvjetima, i reaktantima i reducirajućim reagensima koji imaju visoku temperaturu vrelišta pa ih je teško ukloniti, kao toluen, DMF, DMSO, itd. Iskorištenje postupka nije visoko. Sljedeći nedostatak prethodno opisanog postupka su nečistoće koje se odstranjuju višestrukim kristalizacijama, što pak ima za posljedicu smanjenje iskorištenja postupka.

- 25 Objekt ovog izuma je razvoj novog postupka pripravljanja olanzapina ,koji ne zahtijeva upotrebu teško otklonjivih organskih otapala.

- Sljedeći objekt ovog izuma je razvoj novog postupka pripravljanja olanzapina, pri kojem se koriste jednostavniji kemijski postupci, pri tom povećavajući prinose konačnog produkta, koji ima zadovoljavajući stupanj čistoće.

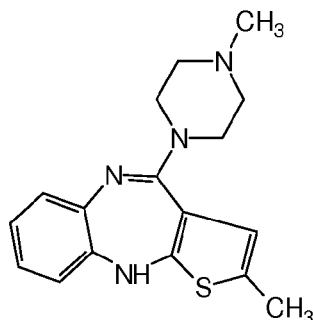
- 30 Da bi se otklonili prethodno navedeni nedostaci opisanih procesa, razvijen je novi proces pripravljanja olanzapina, gdje je 2-metil-4-piperazin-1-il-1OH-tieno[2,3-*b*][1,5]-benzodiazepin korišten kao početni materijal , koji *N*-metilranjem daje olanzapin.

- 35 Prema postupku navedenom u izumu dobiven sirovi olanzapin ima stupanj čistoće isti kao u već poznatim prethodno opisanim procesima, a dobiven je pri blagim uvjetima u relativno kratkom reakcijskom vremenu pri niskim temperaturama. Korištena su nisko hlapljiva otapala te je time izbjegnuto nastajanje velikih količina nečistoća.

- 40 *N*-demetilolanzapin je spoj poznat kao metabolit olanzapina i opisan je u radu Calligaro et al. *Biorg. & Med. Chem. Letters*, 1, 25-39, (1997), te je opisan u međunarodnoj patentnoj prijavi WO00/30650. Navedeni spoj se može dobiti reakcijom poznatog spoja 4-amino-2-metil-1OH-tieno[2,3-*b*][1,5]-benzodiazepina s piperazinom kao što je opisano u radu Calligaro et al. *Biorg. & Med. Chem. Letters*, 1, 25-39, (1997).

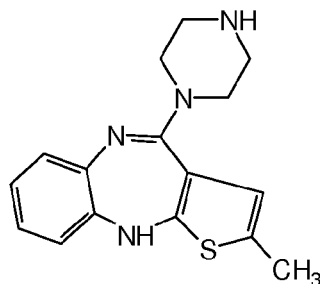
Detaljan opis izuma

- 45 Prvi dio ovog izuma, obuhvaća proces pripravljanja olanzapina formule I



I

- 50 koji obuhvaća *N*-metiliranje 2-metil-4-piperazin-1-il-1OH-tieno[2,3-*b*][1,5]-benzodiazepina, (*N*-demetilolanzapin) formule II



II

U prvoj varijanti prvog dijela izuma tvrdi se da je N-metiliranje izvršeno reduktivnim N-metiliranjem N-demetilolanzapina u formaldehidu uz prisustvo reducirajućeg reagensa.

U prvom nastavku ove prve varijante izuma tvrdi se da borohidridi iz grupe I ili II metala mogu se koristiti kao prethodno navedeni reducirajući reagensi, te se reakcija može provesti u vodenom mediju na temperaturama od -10°C do $+20^{\circ}\text{C}$.

Mogu se koristiti alkalijski metalni borohidridi, posebno natrijev borohidrid. Optimalna temperatura reakcije je 5°C .

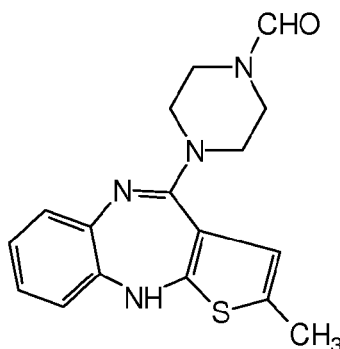
Reduktivno N-metiliranje N-demetilolanzapina u formaldehidu uz prisustvo borohidrida je provedeno jednostavnim postupkom koji je poznat kao takav. Karakteristično, reakcija je provedena u vodenoj otopini uz prisustvo octene kiseline i natrijevog acetata kao pufera. U reakcijsku smjesu koja sadrži N-demetil-olanzapin i formaldehid, prilikom hlađenja, dodaju se u postupnim koracima borohidrida. Nakon završetka reakcije nastala smjesa je bazična, te iz tako nastalog sirovog taloga se izolira olanzapin.

Nadalje, u drugom dodatku prve varijante postupka, tvrdi se da reduktivno N-metiliranje sa formaldehidom može biti provedeno koristeći mravlju kiselinu kao reducirajući reagens.

N-metiliranje sa formaldehidom u mravljoj kiselini je opće poznata kao Eschweiler-Clarke-ova reakcija. Reakcija je jednostavna i poznata kao takva. Općenito, za jedan mol olanzapina uzima se 1.25 mola formaldehida (dodaje se u više manjih navrata, zbog hlapljivosti formaldehida), i 2-4 mola mravlje kiseline koja ima ulogu otapala u reakciji. Korišteni formaldehid može biti u 35%-tnom obliku formalina. Reakcija se provodi u vodenoj otopini uz temperaturni refluks reakcijske smjese. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se hladi i posljedično tome, nastaje sirovi talog olanzapina.

U trećem dodatku ove varijante postupka, tvrdi se da reduktivno N-metiliranje sa formaldehidom se može provesti katalitičkom hidrogenacijom na niskim tlakovima uz prisustvo metalnog katalizatora. Metalni katalizatori mogu biti na primjer, platina, paladij i nikal, npr. Pd/C, Pt/C ili ranijev nikal. Reakcija katalitičke hidrogenacije je kao takva poznata i opisana u literaturi.

U drugoj varijanti prvog dijela izuma, tvrdi se da reduktivno N-metiliranje je provedeno na način da N-demetilolanzapin formule II, reagira sa etilnim formijatom, u otapalu, te posljedično tome nastaje 2-metil -4-(4-formil-1-piperazinil)-1OH-tieno[2,3-b]-benzodiazepin (N-demetil-N-formilolanzapin) formule III:



III

koji je subjekt redukcije.

Navedena redukcija (N-demetil-N-formilolanzapina) može se provesti sa borohidridima grupe I ili II metala u vodenom mediju u temperaturnom rasponu od -10°C do $+20^{\circ}\text{C}$.

Poželjno se koriste, alkalijski–metalni borohidridi, posebno natrijev borohidrid.

Poželjna temperatura reakcije je između nula do 5°C.

Redukcija borohidridom može teći slično kao prva varijanta opisanog postupka.

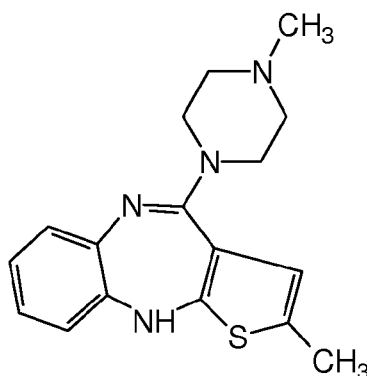
Postupak provođenja reakcije sa etilnom formijatom je jednostavan i kao takav poznat. Karakteristično, etil formijat koji je ujedno i otapalo, koristi se u prihvatljivim količinama (oko 70 molova etil formijata na 1 mol N-demetilolanzapina). Količina korištenog etilnog formijata se može smanjiti na pola, ako se uvede dodatno inertno organsko otapalo, kao tetrahidrofuran. Reakcija se provodi uz temperaturni refluks reakcijskog medija. Hlađenjem N-demetil-N-formilolanzapin se taloži iz reakcijske smjese.

U trećoj varijanti prvog dijela izuma, tvrdi se da reduktivno N-metiliranje provedeno direktnim metiliranjem N-demetilolanzapina sa metilirajućim reagensom.

Tipični metilirajući reagensi, poznati kao takvi, za direktno metiliranje amina su pogodni za ovo N-metiliranje. Primjeri bez ograničenja su metilni halogenidi, dimetil sulfat, metilni arilsulfonati i metil alkilsulfonati. Preferira se upotreba jodida. Sam postupak metilacijske reakcije sa metilirajućim reagensima je opće poznat kao takav. Karakteristično metiliranje provedeno je u inertnim polarnim otapalima kao alkoholima, npr.; metanol, etanol, izopropanol, butanol, itd. ceterima, npr.; THF, dioksan, kloroform, bipolarnim otapalima, , npr; dimetilformamid, dimetilsulfoksid u prisustvu organske baze (tercijarni amini) ili anorganske baze (kao kalijev karbonat), na sobnoj temperaturi. Jedan mol metilirajućeg reagensa se koristi na jedan mol N-demetilolanzapina.

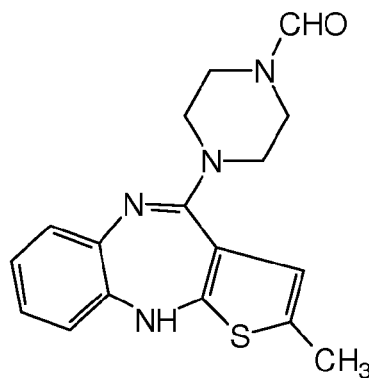
Preferira se upotreba metil jodida kao metilirajućeg reagensa.

Drugi dio izuma bavi se postupkom pripravljanja olanzapina (2-metil-4-[4-metil-1-piperazinil]-1OH-tieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin), strukturne formule I



I

te obuhvaća redukciju 2-metil-4-[4-formil-1-piperazinil]-10H-tieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin, (N-demetil-N-formilolanzapin) formule III



III

Poželjni postupak dobivanja N-demetil-N-formilolanzapina je reakcija N-demetilolanzapina sa etilnim formijatom, uz moguće prisustvo otapala.

Poželjno, je da se navedena reduksijska reakcija se provodi sa metalnim borohidridom grupe I ili II kao reducirajućim reagensom u vodenom mediju uz temperaturni rasponom od -10°C do +20°C.

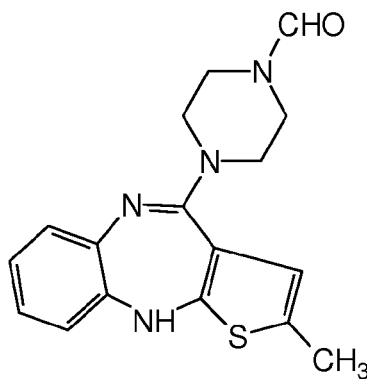
Poželjno, koriste se alkalijski metalni borohidridi, posebno natrijev borohidrid.

Preferirana temperatura reakcije se nalazi u rasponu od 0°C do 5°C.

Redukcija borohidridom provedena je prema postupku koji je kao takav poznat. Karakteristično, reakcija je provedena u vodenom mediju uz prisustvo octene kiseline i natrijevog acetata kao pufera. Borohidrid se dodaje u postupnim koracima u ohlađenu reakcijsku smjesu koja sadrži N-demetil-N-formilolanzapin. Nakon završetka reakcije, nastala reakcijska smjesa je bazična, te iz tako nastalog sirovog taloga se izolira olanzapin.

N-demetil-N-formilolanzapin je novi spoj, koji do sad nije opisan kao takav.

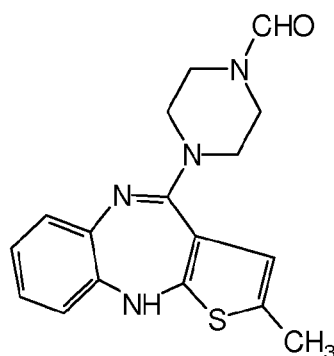
Prema svemu navedenom, treći dio izuma bavi se opisom također još jednog novog spoja, N-demetilolanzapina, koji je 2-metil -4-(4-formil-1-piperazini)-1OH-tieno[2,3-b]-benzodiazepin (N-demetil-N-formilolanzapin) formule III



III

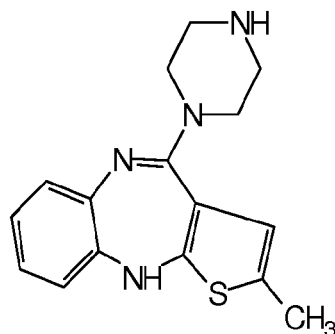
Kao što je prethodno utvrđeno, N-demetil-N-formilolanzapin je koristan kao međuprodukt kod dobivanja olanzapina. Olanzapin se dobiva redukcijom N-demetil-N-formilolanzapina.

Četvrti dio ovog izuma, obuhvaća proces pripravljanja 2-metil -4-(4-formil-1-piperazini)-1OH-tieno[2,3-b]-benzodiazepina (N-demetil-N-formilolanzapin) formule III:



III

te postupak koji obuhvaća reakciju 2-metil-4-piperazin-1-il-1H-tieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepina, (N-demetilolanzapin) formule II



II

s etilnim formijatom.

- 5 Reakcija sa etilnim formijatom je provedena kao što je prethodno opisano u drugoj varijanti prvog dijela ovog izuma, a to je pripravljanje olanzapina reakcijom N-demetilolanzapina formule II sa etil formijatom te onda redukcijom.

Ovaj izum biti će opisan sa više detalja i referenci, te ne obvezujućim primjerima, koji se ne mogu interpretirati kao ograničenje sadržaja izuma.

10

Primjer 1.

Priprema N-demetilolanzapina

- 15 Smjesa 4-amino-2-metil-1OH-tieno[2,3-b][1,5] benzo-diazepin hidroklorida (3 g, 11.3 mmol), piperazina (7 g, 81.4 mmol) u 15 ml DMSO i 15 ml toluena grije se uz refluks otapala u inertnoj suhoj atmosferi, bez prisustva vlage iz zraka. Reakcijska smjesa se refluksira 2 sata.

- 20 Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se hladi u ledenoj kupelji i pri tom se dodaje se 30 ml destilirane vode. Smjesa se miješa pri 5°C 1sat dok se ne završi taloženje, Svijetlo-žuti talog se filtrira, ispere vodom i suši u vakum desikatoru na silika gelu 2.89 g utvrđeno je (iskorištenje 86,7%) N-demetilolanzapina; m. p. 144.5°C.

Primjer 2.

Priprema olanzapina reduktivnom alkilacijom N-demetilolanzapina sa formaldehidom uz prisutnost natrijevog borohidrida.

25

Smjesa N-demetil olanzapina (10g, 33.5 mmol), bezvodnog natrijevog acetata (6.6 g, 80 mmol) (ili ekvivalentna količina acetatnog hidrata) , 34 ml ledene octene kiseline, 20 ml 37% vodene otopine formalina i 100 ml destilirane vode ohladi se na 0°C.

- 30 Postepeno se dodaje natrijev borohidrid (8.5 g 0,22 mmol) u malim koracima pri tom zadržavajući temperaturu na 0°C uz intenzivno miješanje. Nakon dodatka ukupne količine borohidrida, nastala pjenušava otopina se miješa na niskoj temperaturi 1 sat, te se zaluzi na pH=ca. 9 sa 2N NaOH aq. Nastali svijetlo-žuti talog se profiltrira i ispere sa vodom. Sirovi produkt se osuši zrakom u cirkulirajućem sušioniku na ca. 25°C. Izolirano je 10.2 g olanzapina stupnja čistoće 97% koji je određen HPLC –om (iskorištenje 97.3%)

35

Primjer 3

Priprema olanzapina metiliranjem N-demetil-olanzapina sa metilnim jodidom.

- 40 N-Demetilolanzapin (2.8 g, 9.4mmol), metil jodid (1.33g, 9.4 mmol) i kalijev karbonat (3.89 g, 28.2 mmol) u 20 ml metanola se miješa 8 sati na sobnoj temperaturi. Nakon toga, u smjesu se dodaje 20 ml destilirane vode, te se hladi u ledenoj kupelji dok se ne formira svijetlo-žuti talog. Talog se profiltrira, ispere sa vodom. Izolirano je 11.5g olanzapina sa 90% stupnjem čistoće koji je određen HPLC (iskorištenje 51%).

Primjer 4.

- 45 Priprema olanzapina reduktivnim N-metiliranjem sa formaldehidom u mravljoj kiselini (Eschweiler-Clarke-ova reakcija).

- 50 Smjesa od 20 ml 85% mravlje kiseline i 14 ml 37-% vodene otopine formaldehida se ohladi u ledenoj kupelji na 0°C. Uz intenzivno miješanje i daljnje hlađenje dodaje se N-demetilolanzapin (50g, 0.158mol). Nakon dodavanja amina smjesa se grije u uljnoj kupelji i refluksira se 8 sati. Nakon toga smjesa se hladi u ledenoj kupelji i lagano se zaluzi na pH=ca. 8 sa

2N NaOH aq. Žuti talog se profiltrira, ispere sa vodom i osuši. Izoliran je sirovi olanzapin (40g), stupnja čistoće 95% koji je određen HPLC (iskorištenje 76,2%)

Primjer 5.

- 5 Priprema N-demetil-N-formilolanzapin, (2-metil-4-[4-formil-1-piperazinil]-1OH-tieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin).

Otopina od 5g (16.8mmol) N-demetilolanzapina u 100 ml etil formijata i 100 ml tetrahidrofurana se refluksira 20h. Nakon toga smjesa se hladi u ledenoj kupelji. Nastao svjetlo smeđi talog se profiltrira i osuši na zraku. Izoliran je produkt, 2-metil-4-[4-formil-1-piperazinil]-1OH-tieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin, mase 4g, (iskorištenja 72.9%).

- 10 Struktura nastalog spoja je potvrđena NMR i MS analizama.

NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.32 (d, J=1.2 Hz, 3H); 3.38-3.69 (m, 8H); 4.88 (s, 1H); 6.29(d, J=1.2 Hz, 1H); 6.57-7.07 (m, 4H); 8.11 (s, 1H), MS: 255(100%), M-1=325 (58%), M=326 (12%).

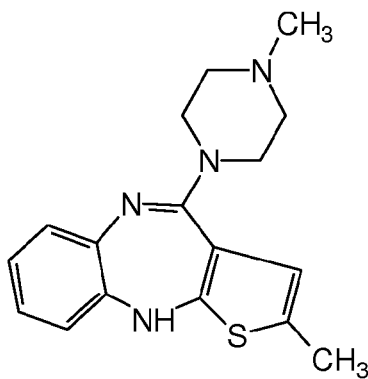
Primjer 6.

- 15 Priprema olanzapina redukcijom N-demetil-N-formilolanzapina

Smjesa (2-metil-4-[4-formil-1-piperazinil]-1OH-tieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepina) (3g, 9.2mmol), natrijevog acetata (1g, 12.2 mmol), 15 ml ledene octene kiseline i 15 ml destilirane vode se ohladi u ledenoj kupelji na 0°C. Uz intenzivno miješanje postepeno se dodaje natrijev borohidrid (4g, 9.4 mmol). Miješanje i hlađenje se provodi još pola sata nakon dodatka natrijevog borohidrida. Nakon toga, smjesa se zaluzi na pH=ca. 9 sa 2N NaOH aq. Nastali svijetlo-žuti talog se profiltrira i ispere sa vodom., te se osuši zrakom u cirkulirajućem sušioniku na ca. 25°C. Izolirani je olanzapin (2.5g) stupnja čistoće 88% koji je određen HPLC (iskorištenje 86.9%)

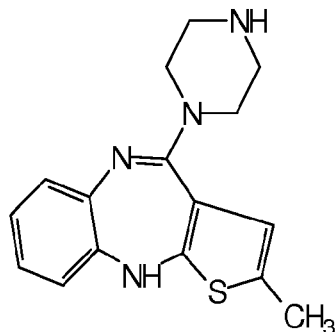
25 PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Postupak priprave olanzapina formule I



I

- 30 **naznačen time** da postupak obuhvaća reduktivno N-metiliranje 2-metil-4-piperazin-1-il-1OH-tieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepina, (N-demetilolanzapin) formule II

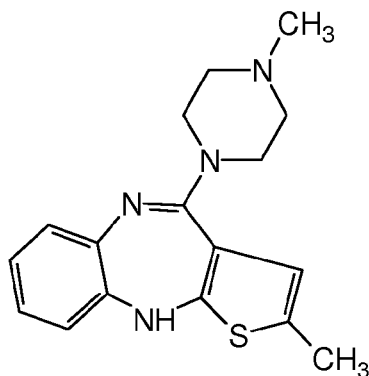


II

sa formaldehidom uz prisustvo reducirajućeg reagensa.

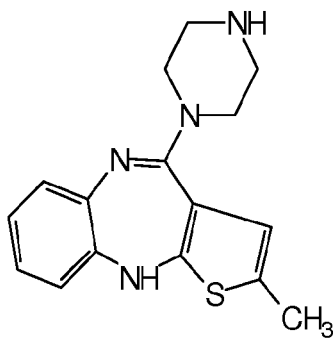
2. Postupak naveden prema zahtjevu 1. **naznačen time** što je reduktivno N-metiliranje provedeno s metalnim borohidridima iz grupe I ili II kao reducirajućim reagensom u vodenom okruženju, pri temperaturnom rasponu od -10°C do +20°C.
- 35 3. Postupak naveden prema zahtjevu 2. **naznačen time** što je borohidrid alkalijski metalni borohidrid, posebno natrijev borohidrid.

4. Postupak naveden prema zahtjevu 2 i 3, **naznačen time** što je reduktivno N-metiliranje provedeno pri temperaturnom rasponu od 0°C do +5°C.
5. Postupak naveden prema zahtjevu 1, **naznačen time** što je reduktivno N-metiliranje provedeno u vodenom mediju sa mravljom kiselinom kao reducirajućem reagensu.
- 5 6. Postupak naveden prema zahtjevu 1, **naznačen time** što je reduktivno N-metiliranje provedeno katalitičkom hidrogenacijom uz prisutnost metalnog katalizatora.
7. Postupak pripreme olanzapina formule I



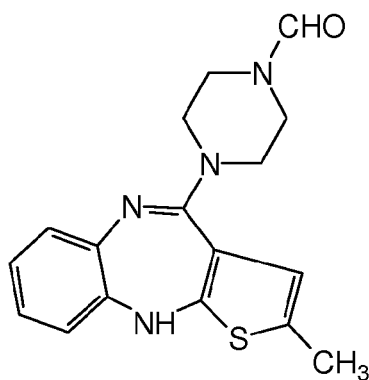
I

- 10 **naznačen time** da obuhvaća reakciju 2-metil-4-piperazin-1-il-1OH-tieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepina, (N-demetilolanzapin) formule II



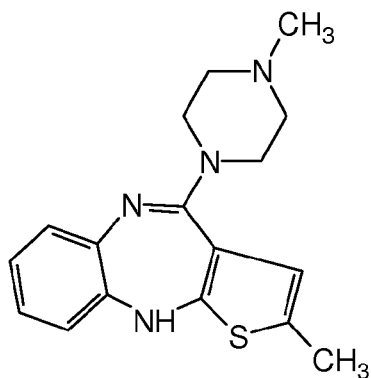
II

- 15 s etilnim formijatom, uz moguću prisutnost otapala, te nastaje 2-metil-4-[4-formil-1-piperazinil]-1OH-tieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin, (N-demetil-N-formilolanzapin) formule III.



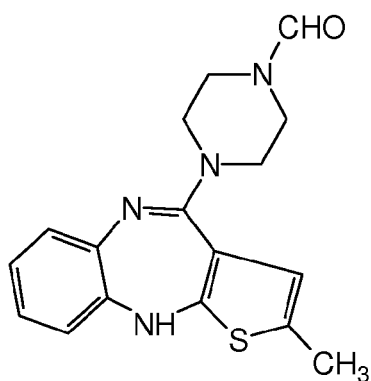
III

- odnosno, redukcijom reakcijom dobiven je N-demetil-N-formilolanzapin formule III.
8. Postupak naveden prema zahtjevu 7, **naznačen time** što je reduktivno N-metiliranje provedeno s metalnim borohidridima iz grupe I ili II kao reducirajućim reagensom u vodenom okruženju, pri temperaturnom rasponu od -10°C do +20°C.
 9. Postupak naveden prema zahtjevu 8, **naznačen time** što je borohidrid alkalijski metalni borohidrid, posebno natrijev borohidrid.
 10. Postupak pripreme olanzapina formule I



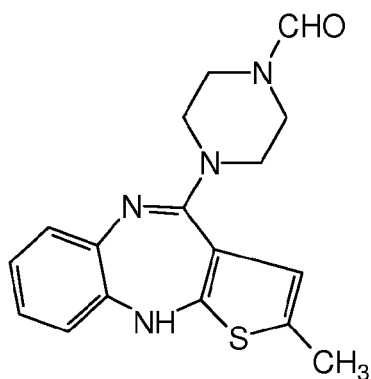
I

naznačen time da obuhvaća redukciju 2-metil-4-(4-formil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina (N-demetil-N-formilolanzapin) formule III



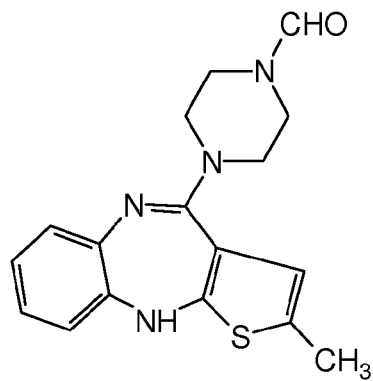
III

11. Postupak naveden prema zahtjevu 10, **naznačen time** što je reduktivno N-metiliranje provedeno s metalnim borohidridima iz grupe I ili II kao reducirajućim reagensom u vodenom okruženju, pri temperaturnom rasponu od -10°C do +20°C.
12. Postupak naveden prema zahtjevu 11, **naznačen time** što je borohidrid alkalijski metalni borohidrid, posebno natrijev borohidrid.
13. Postupak naveden prema bilo kojem zahtjevu od 10 do 12, **naznačen time** što je N-demetil-N-formilolanzapin dobiven reakcijom N-demetilolanzapina s etil formijatom, uz moguću prisutnost otapala.
14. 2-Metil-4-(4-formil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin (N-demetil-N-formilolanzapin) naznačen je formulom III



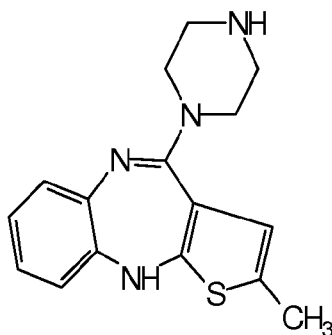
III

15. Postupak priprave 2-metil-4-(4-formil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina (N-demetil-N-formilolanzapin) formule III,



III

naznačen time da postupak obuhvaća reakciju 2-metil-4-piperazin-1-il-10H-tieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepina, (*N*-demetilolanzapin) formule II



II

s etil formijatom uz moguće prisustvo otapala.

10 SAŽETAK

Ovaj izum opisuje postupak priprave olanzapina, koji se sastoji od N-metiliranja 2-metil-4-piperazin-1-il-10H-tieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepina. Također izum opisuje novi međuprodukt 2-metil-4-(4-formil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin, formule III, kao i postupak pripreme navedenog međuprodukta.