



(19) **UA** (11) **59 371** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 495/04**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99031635, 18.09.1997
(24) Дата начала действия патента: 15.09.2003
(30) Приоритет: 23.09.1996 US 60/026,487
(46) Дата публикации: 15.09.2003
(86) Заявка РСТ:
РСТ/US97/16499, 19970918

(72) Изобретатель:
Баннелл Чарльз Артур, US,
Ларсен Семюель Дин, US,
Николз Джон Р., GB,
Рутцель Сюзан Мария, US,
Стефенсон Грегори А., US

(73) Патентовладелец:
Эли Лилли энд Компани, US

(54) ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОЛАНЗАПИНА

(57) Реферат:
Изобретение касается способа получения оланзапина и его промежуточных соединений. Другим аспектом изобретения является фармацевтическая композиция.

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 9, 15.09.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **59 371** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 495/04**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 99031635, 18.09.1997

(24) Effective date for property rights: 15.09.2003

(30) Priority: 23.09.1996 US 60/026,487

(46) Publication date: 15.09.2003

(86) PCT application:
PCT/US97/16499, 19970918

(72) Inventor:

Bunnell Charles Arthur, US,
Larsen Samuel Din, US,
Nickols John R., GB,
Rutzel Suzanne Maria, US,
Stefenson Gregory A., US

(73) Proprietor:

Eli Lilly and Company, US

(54) **INTERMEDIATE PRODUCTS AND A PROCESS FOR PREPARING OLANZAPINE**

(57) Abstract:

The present invention provides a process for preparing olanzapine and intermediates thereof. Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 9, 15.09.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **59 371** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 495/04**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
99031635, 18.09.1997

(24) Дата набуття чинності: 15.09.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 23.09.1996 US 60/026,487

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.09.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/US97/16499, 19970918

(72) Винахідник(и):

Баннелл Чарльз Артур , US,
Ларсен Семюель Дін , US,
Ніколз Джон Р. , GB,
Рутцель Сюзан Марія , US,
Стефенсон Грегорі А. , US

(73) Власник(и):

Елі Ліллі енд Компані, US

(54) ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ОЛАНЗАПІНУ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу одержання

оланзапіну та його проміжних сполук. Іншим
аспектом винаходу є фармацевтична композиція.

Опис винаходу

Цей винахід стосується способу одержання 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-b][1,5]бензодіазепіну (який у цьому описі називають "оланзапін") та певних проміжних сполук-дигідратів.

Оланзапін є придатним для лікування хворих на психози і зараз піддається дослідженню для використання з цією метою. Заявники відкрили, що оланзапін Форми II є найбільш стійкою безводною формою оланзапіну, яка забезпечує одержання стійкої безводної лікарської форми з фармацевтично необхідними характеристиками (див. патент ЄПВ № 733635). Для забезпечення одержання оланзапіну Форми II (яка у цьому описі згадується, як "Форма II") прийнятної чистоти необхідні ретельність та контрольовані умови; заявники, однак, винайшли спосіб одержання необхідної Форми II з використанням проміжної сполуки-дигідрату оланзапіну у водних умовах. За певних обставин Форма II, одержана з водного розчинника, може мати особливі переваги. Така Форма II, одержана з водного розчинника, забезпечує упевненість у тому, що ця Форма II є вільною від практично усіх залишків органічного розчинника. Цей спосіб може виявитись способом одержання необхідної Форми II, особливо прийнятним екологічно.

Цей винахід пропонує дигідрат оланзапіну, який є особливо придатним як проміжна сполука для одержання оланзапіну Форми II. Особливо придатною може виявитись кристалічна форма.

Дигідратом, якому віддається особлива перевага, є стійка кристалічна поліморфна модифікація оланзапіну - дигідрат D (яка у цьому описі називається "Дигідрат D"), яка має типову порошкову рентгенограму, яку представлено міжплощинними відстанями (d), наведеними у Таблиці 1:

Таблиця 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
3,1353
3,0979
3,016
2,9637
2,907
2,8256
2,7914
2,7317
2,6732
2,5863

Ще однією проміжною сполукою-дигідратом, якій віддається особлива перевага, є кристалічна поліморфна модифікація оланзапіну - Дигідрат В (яка у цьому описі називається "Дигідрат В"), яка має типову порошкову рентгенограму, яку представлено міжплощинними відстанями (d), наведеними у Таблиці 2:

Таблиця 2

d
9,9045
6,9985

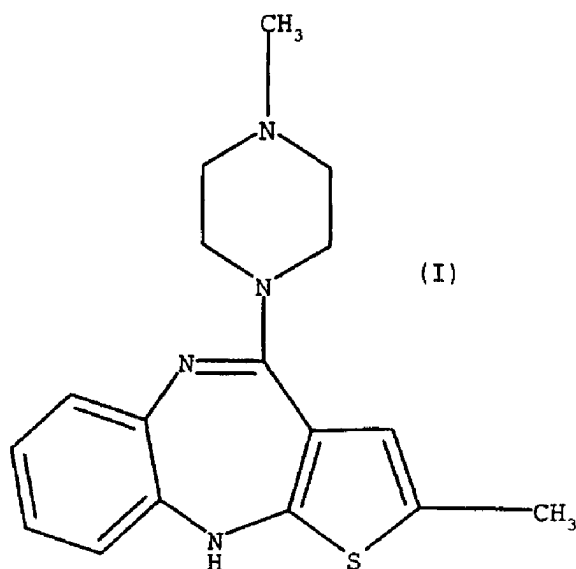
	6,763
	6,4079
	6,1548
5	6,0611
	5,8933
	5,6987
	5,4395
	5,1983
10	5,0843
	4,9478
	4,7941
	4,696
	4,5272
15	4,4351
	4,3474
	4,2657
	4,1954
	4,0555
20	3,9903
	3,9244
	3,8561
	3,8137
	3,7671
25	3,6989
	3,6527
	3,5665
	3,4879
	3,3911
30	3,3289
	3,2316
	3,1982
	3,1393
	3,0824
35	2,9899
	2,9484
	2,9081
	2,8551
	2,8324
40	2,751
	2,7323
	2,6787
	2,6424
	2,5937
45	Ще однією проміжною сполукою-дигідратом, якій віддається особлива перевага, є кристалічна поліморфна модифікація оланзапіну - Дигідрат Е (яка у цьому описі називається "Дигідрат Е"), яка має типову порошкову рентгенограму, яку представлено міжплощинними відстанями (d), наведеними у Таблиці 3:
	Таблиця 3
	d
50	9,8710
	9,5514
	6,9575
	6,1410
	6,0644
55	5,9896
	5,8774
	4,7721
	4,6673
	4,5171
60	4,4193
	4,3540
	4,2539
	4,2369
	4,0537
65	4,0129
	3,8555

3,7974
3,6846
3,5541
3,4844
3,4740
3,4637
3,3771
3,1245
2,9403

Наведені типові порошкові рентгенограми було одержано за допомогою мідного K_{α} джерела випромінювання з довжиною хвилі 1,541Å. Міжплощинні відстані у колонці з позначкою "d" наведено у Ангстремах. Було використано силікоanolітєвий твердотїльний детектор Kevex.

Цей винахід також надає спосіб одержання оланзапіну Форми II, який включає висушування дигідрату оланзапіну, наприклад, у вакуумно-сушильній шафі при температурі від приблизно 40°C до приблизно 70°C до одержання необхідної Форми II.

Заявники виявили, що 2-метил-4-(4-метил-1-піперазинїл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодїазєпін, тобто сполука Формули (I):



їснує у двох різних безводних формах, які можуть бути розрізнені засобами порошкової рентгенографії. Більш стїйку безводну форму було названо Формою II. Незважаючи на те, що Форма II повинна одержуватись за надзвичайно старанно контрольованих умов, заявники виявили, що для одержання Форми II можна використовувати дигідрат оланзапіну. Патент США № 5229382 включено до цього тексту у повному обсязі шляхом посилання.

Полїморфна модифїкація, яку одержують за способом, розкритим у патенті '382, являє собою безводну форму, яка не є настїльки бажаною для фармацевтичних композицій, як Форма II. Безводну сполуку, яку одержують за способом, розкритим у патенті '382, буде названо Форма I, і вона має практично таку типову порошкову рентгенограму (одержану за допомогою рентгенівського дифрактометра Siemens D5000, d означає міжплощинну відстань):

d
9,9463
8,5579
8,2445
6,8862
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
5	3,6983
	3,5817
	3,5064
	3,3392
	3,2806
10	3,2138
	3,1118
	3,0507
	2,948
	2,8172
15	2,7589
	2,6597
	2,6336
	2,5956

20 Типовий приклад рентгенограми для Форми I наведено нижче, де d - міжплощинна відстань, I/I₁ - типова відносна інтенсивність піків на рентгенограмі:

	d	I/I ₁
	9,9463	100,00
	8,5579	15,18
25	8,2445	1,96
	6,8862	14,73
	6,3787	4,25
	6,2439	5,21
	5,5895	1,10
30	5,3055	0,95
	4,9815	6,14
	4,8333	68,37
	4,7255	21,88
	4,6286	3,82
35	4,533	17,83
	4,4624	5,02
	4,2915	9,19
	4,2346	18,88
40	4,0855	17,29
	3,8254	6,49
	3,7489	10,64
	3,6983	14,65
	3,5817	3,04
	3,5064	9,23
45	3,3392	4,67
	3,2806	1,96
	3,2138	2,52
	3,1118	4,81
50	3,0507	1,96
	2,948	2,40
	2,8172	2,89
	2,7589	2,27
	2,6597	1,86
55	2,6336	1,10
	2,5956	1,73

60 Наведені типові порошкові рентгенограми було одержано за допомогою мідного K_a джерела випромінювання з довжиною хвилі 1,541Å. Міжплощинні відстані у колонці з позначкою "d" наведено у Ангстремах. У колонці з позначкою "I/I₁" наведена типова відносна інтенсивність піків на рентгенограмі.

Термін "практично чиста" у цьому тексті означає Форму II з менше ніж приблизно 20% розчинника та менше ніж 5% Форми I, у варіанті, якому віддається перевага, - з менше ніж приблизно 5% розчинника та/або Форми I, і у варіанті, якому віддається більша перевага, - з менше ніж приблизно 1% розчинника та Форми I. Крім того, "практично чиста" Форма II буде містити менше ніж приблизно 0,5% споріднених речовин, де термін "споріднені речовини" означає небажані хімічні домішки або залишки органічного розчинника.

65 У варіанті, якому віддається перевага, згадана поліморфна модифікація, одержана за допомогою способу та

проміжних сполук за цим винаходом, буде вільною від хімічних сольватів, як, наприклад, практично чиста Форма II.

Особлива перевага віддається варіанту, в якому проміжну сполука-дигідрат обрано з групи, до якої входять чистий Дигідрат В, Дигідрат D та Дигідрат Е. Згаданий термін "чистий" у цьому описі означає вміст менше ніж приблизно 20% небажаного Дигідрату. У варіанті, якому віддається більша перевага, згаданий термін означає вміст менше ніж приблизно 10% небажаного Дигідрату. У варіанті, якому віддається особлива перевага, згаданий термін означав вміст менше ніж приблизно 5% небажаного Дигідрату.

Типовий приклад порошкової рентгенограми для Дигідрату D наведено нижче, де d означає міжплощинну відстань, I/I_1 - типова відносна інтенсивність піків на рентгенограмі.

U A 5 9 3 7 1 C 2

U A 5 9 3 7 1 C 2

	d	I/I_1
	9,4511	100,00
	7,7098	14,23
15	7,4482	22,43
	6,9807	5,73
	6,5252	5,45
	5,7076	4,24
	5,5539	1,60
20	5,223	62,98
	4,9803	22,21
	4,8908	15,03
	4,784	27,81
	4,6947	5,15
25	4,4271	13,00
	4,3956	16,63
	4,3492	34,43
	4,2834	51,38
	4,1156	18,32
30	3,7837	5,30
	3,7118	1,56
	3,5757	0,71
	3,482	9,39
	3,3758	24,87
35	3,3274	13,49
	3,2413	5,97
	3,1879	1,04
	3,1353	3,18
40	0979	1,43
	3,016	1,95
	2,9637	0,48
	2,907	2,42
	2,8256	7,46
45	2,7914	3,61
	2,7317	1,47
	2,6732	5,19
	2,5863	10,62

Наведені типові порошкові рентгенограми було одержано за допомогою мідного K_α джерела випромінювання з довжиною хвилі 1,541Å. Міжплощинні відстані у колонці з позначкою "d" наведено у Ангстремах. У колонці з позначкою " I/I_1 " наведена типова відносна інтенсивність піків на рентгенограмі.

Типовий приклад порошкової рентгенограми для Дигідрату В наведено нижче, де d означає міжплощинну відстань, I/I_1 - типова відносна інтенсивність піків на рентгенограмі.

	d	I/I_1
55	9,9045	100,00
	6,9985	0,39
	6,763	0,17
	6,4079	0,13
60	6,1548	0,85
	6,0611	0,99
	5,8933	0,35
	5,6987	0,12
	5,4395	1,30
65	5,1983	0,67

U A
5 9 3 7 1
C 2

5	5,0843	0,24
	4,9478	0,34
	4,7941	6,53
	4,696	1,26
	4,5272	2,65
10	4,4351	2,18
	4,3474	1,85
	4,2657	0,49
	4,1954	0,69
	4,0555	0,42
15	3,9903	0,89
	3,9244	1,52
	3,8561	0,99
	3,8137	1,44
	3,7671	0,92
20	3,6989	1,78
	3,6527	0,60
	3,5665	0,34
	3,4879	1,41
	3,3911	0,27
25	3,3289	0,20
	3,2316	0,31
	3,1982	0,19
	3,1393	0,35
	3,0824	0,18
30	2,9899	0,26
	2,9484	0,38
	2,9081	0,29
	2,8551	0,37
	2,8324	0,49
35	2,751	0,37
	2,7323	0,64
	2,6787	0,23
	2,6424	0,38
	2,5937	0,21
Типовий приклад порошкової рентгенограми для Дигідрату Е наведено нижче, де d означає міжплощинну відстань, I/I_1 - типова відносна інтенсивність піків на рентгенограмі.		
40	d	I/I_1
45	9,9178	100,00
	9,6046	16,75
	7,0163	2,44
	6,1987	8,78
	6,0971	10,62
50	5,9179	1,73
	4,8087	50,14
	4,714	10,24
	4,5335	14,20
	4,4531	7,80
55	4,3648	3,04
	4,276	4,50
	4,0486	2,76
	3,8717	5,09
	3,8292	13,39
60	3,7053	17,24
	3,5827	4,82
	3,4935	13,22
	3,3982	2,01
	3,3294	1,30
65	3,2026	0,98
	3,145	2,66
	3,1225	1,63
	3,088	2,11

U A
5 9 3 7 1
C 2

	2,9614	2,49
	2,9014	1,03
	2,8695	2,06
5	2,8359	1,63
	2,7647	1,95
	2,7582	1,68
	2,7496	1,84
	2,7421	1,03
10	2,7347	1,36
	2,6427	2,01

Наведені типові порошкові рентгенограми було одержано за допомогою мідного K_{α} джерела випромінювання з довжиною хвилі 1,541Å. Міжплощинні відстані у колонці з позначкою "d" наведено у Ангстремах. У колонці з позначкою " I/I_1 " наведена типова відносна інтенсивність піків на рентгенограмі.

Типовий приклад порошкової рентгенограми для безводної Форми II наведено далі, де d - міжплощинну відстань, I/I_1 - типова відносна інтенсивність піків на рентгенограмі.

	d	I/I_1
20	10,2689	100,00
	8,577	7,96
	7,4721	1,41
	7,125	6,50
	6,1459	3,12
25	6,071	5,12
	5,4849	0,52
	5,2181	6,86
	5,1251	2,47
	4,9874	7,41
30	4,7665	4,03
	4,7158	6,80
	4,4787	14,72
	4,3307	1,48
	4,2294	23,19
35	4,141	11,28
	3,9873	9,01
	3,7206	14,04
	3,5645	2,27
	3,5366	4,85
40	3,3828	3,47
	3,2516	1,25
	3,134	0,81
	3,0848	0,45
	3,0638	1,34
45	3,0111	3,51
	2,8739	0,79
	2,8102	1,47
	2,7217	0,20
50	2,6432	1,26
	2,6007	0,77

Термін "сsaveць" у цьому описі, означає клас Ссавців вищих хребетних. Термін "сsaveць" охоплює людину (але не виключно!). Термін "лікування" у цьому описі охоплює профілактику відповідного стану або полегшення чи позбавлення відповідного стану після його виникнення.

Сполуки та способи за цим винаходом придатні для одержання сполук, які мають благотворний вплив на центральну нервову систему. В межах обсягу цього винаходу, окремим сполукам та умовам надається перевага. Наведені нижче умови, варіанти втілення цього винаходу та характеристики сполук можуть незалежно поєднуватися для одержання різних сполук та технологічних умов, яким віддається перевага. Наведений нижче перелік варіантів втілення цього винаходу не слід вважати таким, що обмежує обсяг винаходу.

До об'єктів цього винаходу, яким віддається перевага, належать:

- А) Проміжний дигідрат, який є поліморфною модифікацією оланзапіну - Дигідратом D;
- В) Сполука, яка є практично чистою поліморфною модифікацією - Дигідратом D;
- С) Проміжний дигідрат, який є поліморфною модифікацією оланзапіну - Дигідратом В;
- Д) Проміжний дигідрат, який є поліморфною модифікацією оланзапіну - Дигідратом Е;
- Е) Спосіб одержання Форми II, який включає висушування дигідрату оланзапіну у вакуумно-сушильній шафі

при температурі приблизно 50°C;

Ф) Форму II, одержану з використанням дигідрату, застосовують для лікування стану, обраного з групи, яка включає психоз, шизофренію, розлад, подібний до шизофренії, легку безпідставну тривогу та гострий маніакальний синдром;

Г) Фармацевтична композиція, яка містить Форму II та практично чистий Дигідрат D; та

Н) Фармацевтична композиція, яка містить Форму II та практично чистий Дигідрат В.

Вихідні матеріали для цього винаходу можна одержати за допомогою різноманітних способів, добре відомих фахівцям. Матеріали, призначені для використання як вихідні матеріали у способі, що пропонується цим винаходом, можна одержати за допомогою загальної процедури, розкритої у патенті США № 5229382 ('382) на ім'я Чакрабарті (Chakrabarti), який включено у цей текст у повному обсязі шляхом посилання.

Дигідрат D одержують шляхом екстенсивного перемішування технічно чистого оланзапіну, який можна одержати, як описано у Прикладі одержання 1, у водних умовах. Термін "водні умови" має на увазі водний розчинник, яким може бути вода або суміш розчинників, яка містить воду та органічний розчинник, ступінь розчинності якого у воді є достатньою для забезпечення необхідної стехіометричної кількості води, яка повинна бути у згаданій суміші розчинників. У разі використання суміші розчинників, органічний розчинник повинен видалятися (залишається тільки вода) та/або замінюється водою. Згаданий термін "екстенсивне перемішування" означає тривалість перемішування від приблизно однієї години до приблизно шести днів; фахівцям, однак, зрозуміло, що згадана тривалість буде змінюватись у залежності від умов проведення реакції, тобто від температури, тиску та розчинника. Перевага може віддаватись екстенсивному перемішуванню тривалістю щонайменше 4 год. Перевага віддається тому, щоб згадані водні умови включали водний розчинник.

Завершення згаданої реакції може відстежуватись за допомогою порошкової рентгенографії та інших подібних способів, відомих фахівцю. Далі наведено опис декількох з таких способів.

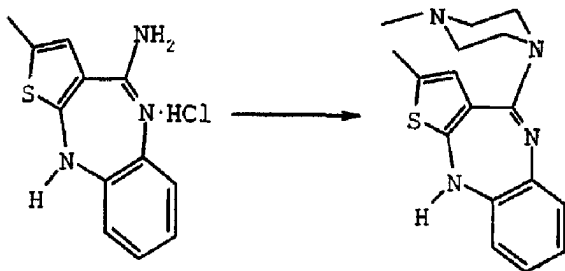
До способів визначення характеристик сполуки належить, наприклад, рентгеноструктурний аналіз, термогравіметричний аналіз (TGA), диференційна сканувальна калориметрія (DSC), титриметричний аналіз на воду та ^1H -ЯМР (NMR) аналіз на вміст розчинника.

Розкриті дигідрати є справжніми дигідратами, які мають дві молекули води на молекулу оланзапіну, де молекули води включені у кристалічну решітку сполуки-дигідрату.

Наведені нижче приклади мають суто ілюстративний характер і не повинні розглядатись як такі, що обмежують обсяг цього винаходу.

Приклад одержання 1

Оланзапін технічної чистоти



Проміжна речовина 1

До відповідної тригорлої колби додавали: Диметилсульфоксид (чистий для аналізу): 6 об'ємів

Проміжна речовина 1: 75г

N-метилпіперазин (для синтезу): 6 еквівалентів

Проміжну речовину 1 можна одержати за допомогою способів, відомих фахівцю. Одержання Проміжної речовини 1 розкривається, наприклад, у патенті '382.

Для видалення аміаку, який утворюється під час реакції, було додано підповерхневий азотний барботажний трубопровід. Згадану реакційну суміш нагрівали до 120°C і цю температуру підтримували впродовж проходження згаданої реакції. Проходження реакції контролювали засобами вискоєфективної рідинної хроматографії, доки у непрореагованому стані залишилось 5% проміжної речовини 1. Після завершення реакції реакційну суміш повільно охолоджували до 20°C (приблизно впродовж 2 год). Після цього реакційну суміш переносили до відповідної тригорлої колби з круглим дном, яку ставили на водяну баню. До цього розчину з перемішуванням додавали 10 об'ємів метанолу аналітичної чистоти і одержану реакційну суміш перемішували при 20°C впродовж 30 хв. Впродовж приблизно 30 хв повільно додавали три об'єми води. Одержану реакційну суспензію охолоджували до температури 0 - 5°C і перемішували впродовж 30 хв. Одержаний продукт фільтрували і вологий осад промивали охолодженим метанолом. Вологий осад сушили in vacuo при температурі 45°C впродовж ночі. Продукт було ідентифіковано як оланзапін технічної чистоти.

Вихід: 76,7%; Вміст активної речовини: 98,1%

Приклад 1

Дигідрат D

100г оланзапіну технічної чистоти (див. Приклад одержання 1) суспендували у воді (500мл). Одержану суміш перемішували при температурі приблизно 25°C впродовж приблизно 5 днів. Одержаний продукт виділяли за допомогою вакуумного фільтрування. Згаданий продукт, за допомогою порошкового рентгенографічного аналізу, було визначено, як Дигідрат D оланзапіну. Вихід: 100г. Масова втрата, за даними TGA, дорівнювала 10,2%.

Приклад 2
Дигідрат Е

0,5г оланзапіну технічної чистоти суспендували у етилацетаті (10мл) та толуолі (0,6мл). Одержану суміш нагрівали до 80°C до повного розчинення твердих речовин. Згаданий розчин охолоджували до 60°C і повільно додавали воду (1мл). При охолодженні згаданого розчину до кімнатної температури почалось утворення кристалічної суспензії. Утворений продукт виділяли за допомогою вакуумного фільтрування і сушили за умов доовколишнього середовища. Згаданий продукт, за допомогою порошкового рентгенографічного аналізу та твердотільного ¹³C ЯМР, було визначено як Дигідрат Е. Масова втрата, за даними TGA, дорівнювала 10,5%.

Вихід: 0,3г.

Приклад 3
Дигідрат В

10г оланзапіну технічної чистоти суспендували у воді (88мл). Одержану суміш перемішували при температурі приблизно 25°C впродовж 6 год. Одержаний продукт виділяли за допомогою вакуумного фільтрування. Згаданий продукт, за допомогою порошкового рентгенографічного аналізу, було визначено, як Дигідрат В оланзапіну. Вихід: 10,86г.

Приклад 4
Форма II

Дигідрат D оланзапіну, який було одержано як описано у Прикладі 1, сушили у вакуумно-сушильній шафі при температурі приблизно 50°C та розрідженні приблизно 100 - 300мм рт. ст. (13,3 - 40кПа) впродовж приблизно 27 год. Одержаний продукт за допомогою порошкового рентгенографічного аналізу було визначено, як Форму II.

Приклад 5

Дигідрат В оланзапіну сушили у вакуумно-сушильній шафі при температурі приблизно 50°C та розрідженні приблизно 100 - 300мм рт. ст. (13,3 - 40кПа) впродовж приблизно 30 год. Одержаний продукт за допомогою порошкового рентгенографічного аналізу, було визначено як Форму II.

Приклад 6

Згаданий Дигідрат Е оланзапіну сушили у вакуумно-сушильній шафі при температурі приблизно 50°C та розрідженні приблизно 100 - 300мм рт. ст. (13,3 - 40кПа) впродовж приблизно 30 год. Одержаний продукт за допомогою порошкового рентгенографічного аналізу, було визначено як Форму II.

Формула винаходу

1. Сполука, яка є дигідратом оланзапіну.
2. Сполука за п. 1, причому згаданий дигідрат є проміжним продуктом для одержання оланзапіну Форми II.
3. Сполука за п. 1, причому згаданий дигідрат є кристалічною поліморфною модифікацією оланзапіну - Дигідратом В, який має порошкову рентгенограму, яку представлено такими міжплощинними відстанями (d): 9,90, 5,44, 4,80, 3,92, 3,77 і 3,65.
4. Сполука за п. 1, причому згаданий дигідрат є кристалічною поліморфною модифікацією оланзапіну - Дигідратом Е, який має порошкову рентгенограму, яку представлено такими міжплощинними відстанями (d): 9,92, 9,60, 6,20, 6,10, 4,8, 4,71, 4,53, 4,45, 3,83, 3,70 і 3,49.
5. Сполука за п. 3, причому згаданий дигідрат є кристалічною поліморфною модифікацією оланзапіну - Дигідратом В, який має типову порошкову рентгенограму, яку представлено міжплощинними відстанями (d), наведеними у Таблиці 2:

Таблиця 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

U A 5 9 3 7 1 C 2

5	3,9903
	3,9244
	3,8561
	3,8137
	3,7671
10	3,6989
	3,6527
	3,5665
	3,4879
	3,3911
15	3,3289
	3,2316
	3,1982
	3,1393
	3,0824
20	2,9899
	2,9484
	2,9081
	2,8551
	2,8324
25	2,751
	2,7323
	2,6787
	2,6424
	2,5937

6. Дигідрат В за п. 5, причому типова відносна інтенсивність піків на рентгенограмі є такою, як наведено нижче:

30	d	I/I ₁
	9,9045	100,00
	6,9985	0,39
	6,763	0,17
	6,4079	0,13
35	6,1548	0,85
	6,0611	0,99
	5,8933	0,35
	5,6987	0,12
	5,4395	1,30
40	5,1983	0,67
	5,0843	0,24
	4,9478	0,34
	4,7941	6,53
	4,696	1,26
45	4,5272	2,65
	4,4351	2,18
	4,3474	1,85
	4,2657	0,49
	4,1954	0,69
50	4,0555	0,42
	3,9903	0,89
	3,9244	1,52
	3,8561	0,99
	3,8137	1,44
55	3,7671	0,92
	3,6989	1,78
	3,6527	0,60
	3,5665	0,34
	3,4879	1,41
60	3,3911	0,27
	3,3289	0,20
	3,2316	0,31
	3,1982	0,19
	3,1393	0,35
65	3,0824	0,18

U A 5 9 3 7 1 C 2

	2,9899	0,26
	2,9484	0,38
	2,9081	0,29
5	2,8551	0,37
	2,8324	0,49
	2,751	0,37
	2,7323	0,64
	2,6787	0,23
10	2,6424	0,38
	2,5937	0,21

7. Дигідрат за п. 6, який є чистим.

15 8. Дигідрат Е за п. 4, причому типова відносна інтенсивність піків на рентгенограмі є такою, як наведено нижче:

	D	I/I ₁
	9,9178	100,00
	9,6046	16,75
20	7,0163	2,44
	6,1987	8,78
	6,0971	10,62
	5,9179	1,73
	4,8087	50,14
25	4,714	10,24
	4,5335	14,20
	4,4531	7,80
	4,3648	3,04
	4,276	4,50
30	4,0486	2,76
	3,8717	5,09
	3,8292	13,39
	3,7053	17,24
	3,5827	4,82
35	3,4935	13,22
	3,3982	2,01
	3,3294	1,30
	3,2026	0,98
	3,145	2,66
40	3,1225	1,63
	3,088	2,11
	2,9614	2,49
	2,9014	1,03
	2,8695	2,06
45	2,8359	1,63
	2,7647	1,95
	2,7582	1,68
	2,7496	1,84
50	2,7421	1,03
	2,7347	1,36
	2,6427	2,01

9. Сполука за п. 8, причому згаданий дигідрат є чистим.

55 10. Спосіб одержання практично чистої Форми II, який включає висушування дигідрату оланзапіну, до одержання необхідної Форми II.

11. Спосіб за п. 10, де згаданий дигідрат висушують у вакуум-сушильний шафі при температурі від приблизно 40 °С до приблизно 70 °С.

12. Спосіб за п. 11, де згаданим дигідратом є Дигідрат D.

60 13. Спосіб за п. 11, де згаданим дигідратом є Дигідрат В.

14. Спосіб за п. 11, де згаданим дигідратом є Дигідрат Е.

15. Фармацевтична композиція, яка містить Форму II та практично чистий Дигідрат D.

65 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 9, 15.09.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.