



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97198137.X

[45] 授权公告日 2003 年 9 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1122036C

[22] 申请日 1997.9.18 [21] 申请号 97198137.X

[30] 优先权

[32] 1996.9.23 [33] US [31] 60/026,487

[86] 国际申请 PCT/US97/16499 1997.9.18

[87] 国际公布 WO98/12199 英 1998.3.26

[85] 进入国家阶段日期 1999.3.23

[71] 专利权人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 C·A·邦内尔 S·D·拉森

J·R·尼科尔斯

S·M·罗伊策尔

G·A·斯特芬森

[56] 参考文献

US5229382 1993.07.20 A61K31/55

US5302716 1994.04.12 C07D223/14

US5602124 1997.02.11 A61K31/55

审查员 陈 真

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 吴玉和 温宏艳

权利要求书 5 页 说明书 15 页

[54] 发明名称 用于制备奥氮平的中间体和方案

[57] 摘要

本发明提供用于制备奥氮平的方法及其中间体。

1. 一种奥氮平二水合物，选自结晶二水合物 B 奥氮平、结晶二水合物 D 奥氮平和结晶二水合物 E 奥氮平。
- 5 2. 权利要求 1 的二水合物，它是结晶二水合物 B 奥氮平多晶型物，其具有下面列出的面间距(d)所代表的典型的 X-射线粉末衍射图谱：

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

并且具有下列典型的相对强度图谱:

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
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

3. 权利要求 2 的二水合物, 其中该二水合物是纯的。

4. 权利要求 1 的二水合物, 它是结晶二水合物 E 奥氮平多晶型物, 具有下面所列出的面间距(d)所代表的典型 X-射线粉末衍射图谱:

5

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

并且具有下列典型的相对强度图谱:

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

5. 权利要求 4 的二水合物, 其中该二水合物是纯的。

6. 制备基本上纯的晶型 II 奥氮平的方法, 包括干燥奥氮平二水合物直到制得了期望的晶型 II。

7. 权利要求 6 的方法, 其中所述二水合物在真空烘箱中在 40℃ 至 70℃ 下干燥。

8. 权利要求 7 的方法, 其中所述二水合物是结晶二水合物 D 奥氮平。

9. 权利要求 7 的方法, 其中所述二水合物是结晶二水合物 B 奥氮平。

10. 权利要求 7 的方法, 其中所述二水合物是结晶二水合物 E 奥氮平。

11. 权利要求 1 的二水合物在制备晶型 II 奥氮平中的应用。

用于制备奥氮平的中间体和方法

5 本发明涉及制备 2-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)-10H-噻吩并[2, 3-b][1, 5]苯并二氮杂萘(这里称之为“奥氮平”)的方法, 并且涉及一些二水合物中间体。

奥氮平用于治疗精神病患者, 并且普遍地为此目的而研究。申请人发现晶型 II 奥氮平是奥氮平最稳定的无水形式, 提供具有药学上期望特性的稳定的无水制剂(参见欧洲专利说明书 No. 733635)。必须小心制备和控制条件以确保基本上纯的晶型 II 奥氮平产物(此后称之为“晶型 II”);但是, 申请人发现了用二水合物奥氮平中间体在有水条件下制备期望的晶型 II 的方法。在某些情况下, 由含水溶剂制备的晶型 II 可能是特别有利的。这样的由含水溶剂制备的晶型 II 物质提供了晶型 II 物质基本上没有任何有机溶剂残余物的保证。该方法提供了提供期望的晶型 II 的经济上所特别期望的方法。

15 现在权利要求书所要求的本发明提供特别用作制备晶型 II 奥氮平的中间体的二水合物奥氮平。结晶型式是特别有利的。

特别优选的二水合物是具有下面表 1 所列出的面间距(d)所代表的典型的 X-射线粉末衍射图谱的稳定的结晶二水合物 D 奥氮平多晶型物(本文称之为“二水合物 D”):

表1

	d
	9.4511
	7.7098
	7.4482
25	6.9807
	6.5252
	5.7076
	5.5539
	5.223
	4.9803
30	4.8908
	4.784
	4.6947
	4.4271

	4.3956
	4.3492
	4.2834
	4.1156
	3.7837
5	3.7118
	3.5757
	3.482
	3.3758
	3.3274
	3.2413
10	3.1879
	3.135
	3.0979
	3.016
	2.9637
	2.907
15	2.8256
	2.7914
	2.7317
	2.6732
	2.5863

另一个特别优选的二水合物中间体是具有下面表 2 所列出的面间距
 20 (d)所代表的典型的 X-射线粉末衍射图谱的结晶二水合物 B 奥氮平多晶
 型物(本文称之为“二水合物 B”):

表 2

	d
	9.9045
25	6.9985
	6.763
	6.4079
	6.1548
	6.0611
	5.8933
	5.6987
30	5.4395
	5.1983
	5.0843

	4.9478
	4.7941
	4.696
	4.5272
5	4.4351
	4.3474
	4.2657
	4.1954
	4.0555
	3.9903
10	3.9244
	3.8561
	3.8137
	3.7671
	3.6989
	3.6527
15	3.5665
	3.4879
	3.3911
	3.3289
	3.2316
	3.1982
20	3.1393
	3.0824
	2.9899
	2.9484
	2.9081
	2.8551
25	2.8324
	2.751
	2.7323
	2.6787
	2.6424
	2.5937

30 另一个优选的二水合物中间体是具有下面表 3 所列出的面间距(d)所代表的典型的 X-射线粉末衍射图谱的结晶二水合物 E 奥氮平多晶型物(本文称之为“二水合物 E”):

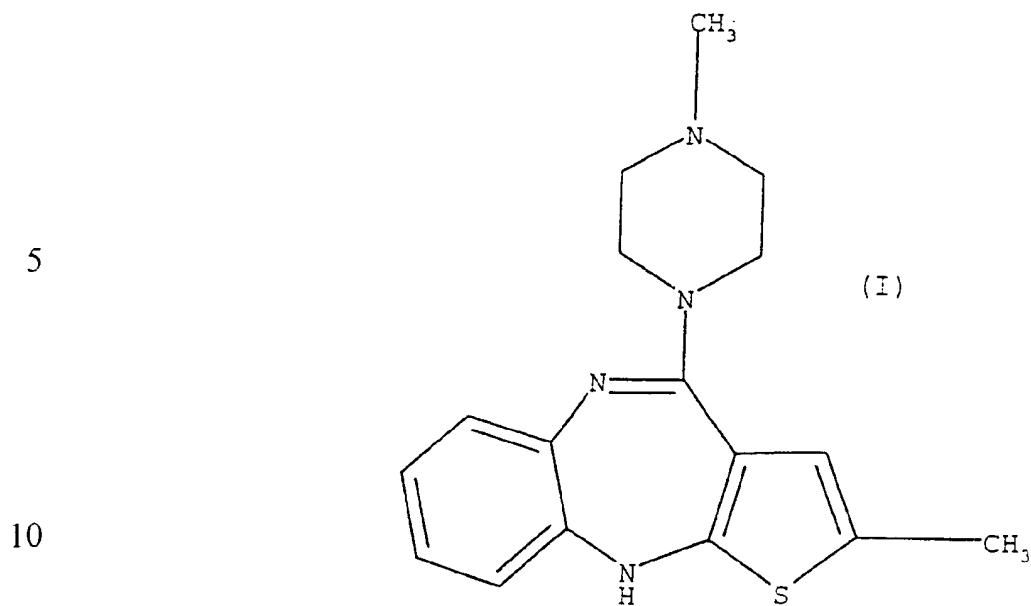
表3

	d
	9.8710
	9.5514
	6.9575
	6.1410
5	6.0644
	5.9896
	5.8774
	4.7721
	4.6673
	4.5171
10	4.4193
	4.3540
	4.2539
	4.2369
	4.0537
	4.0129
15	3.8555
	3.7974
	3.6846
	3.5541
	3.4844
	3.4740
20	3.4637
	3.3771
	3.1245
	2.9403

这里所列出的 X-射线粉末衍射图谱是用波长=1.541Å 的铜 k 获得的。以“d”标记的列中的面间距以埃表示。检测仪是 Kevex 硅锂固态
25 检测仪。

现在权利要求书所要求的本发明进一步提供制备晶型 II 奥氮平的方法,包括例如在真空烘箱中,在大约 40℃到大约 70℃,干燥奥氮平二水合物,直到形成期望的晶型 II。

30 申请人发现式(I)化合物 2-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]苯并二氮杂萘以两种不同的无水形式存在,这两种形式通过 X-射线粉末衍射学是可区分的:



最稳定的无水形式记为晶型 II。尽管晶型 II 必须用小心控制的条件制备,但是申请人发现奥氮平二水合物可以用来制备晶型 II。美国专利 No. 5229382 在这里全文引作参考。

15 通过'382 专利公开的方法可获得的多晶型物就药物制剂来说不是和晶型 II 一样是所期望的一种无水物。通过'382 专利公开的方法可获得的无水物记为晶型 I,其具有基本上如下的典型的 X-射线粉末衍射图谱,该 X-射线粉末衍射图谱是用 Siemens D5000 X-射线粉末衍射仪得到的,其中 d 代表面间距:

20

d
9.9463
8.5579
8.2445
6.8862
25 6.3787
6.2439
5.5895
5.3055
4.9815
4.8333
30 4.7255
4.6286
4.533

	4.4624
	4.2915
5	4.2346
	4.0855
	3.8254
	3.7489
	3.6983
	3.5817
10	3.5064
	3.3392
	3.2806
	3.2138
	3.1118
	3.0507
15	2.948
	2.8172
	2.7589
	2.6597
	2.6336
	2.5956
20	

晶型 I 的 X-射线衍射图谱的典型例子如下, 其中 d 代表面间距和 I/I_1 代表典型的相对强度:

	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
	5.3055	0.95
30	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
5	4.2346	18.88
	4.0855	17.29
	3.8254	6.49
	3.7489	10.64
	3.6983	14.65
	3.5817	3.04
10	3.5064	9.23
	3.3392	4.67
	3.2806	1.96
	3.2138	2.52
	3.1118	4.81
	3.0507	1.96
15	2.948	2.40
	2.8172	2.89
	2.7589	2.27
	2.6597	1.86
	2.6336	1.10
	2.5956	1.73

20 这里的 X-射线粉末衍射图谱是用波长 $\lambda=1.541\text{\AA}$ 的铜 Ka 获得的。以“d”标记的列中的面间距以埃计。典型的相对强度在列中标记为“ I/I_1 ”。

25 本文所使用的“基本上纯的”指有少于大约 20%溶剂化物和少于大约 5% 晶型 I 的晶型 II, 优选少于大约 5%溶剂化物和/或晶型 I, 更优选少于大约 1%溶剂化物和晶型 I。此外, “基本上纯的”晶型 II 含有少于大约 0.5%相关的物质, 其中“相关的物质”指不期望的化学杂质或残余的有机溶剂。

有利地, 用本发明方法和中间体制备的多晶型物没有化学溶剂化物, 例如作为基本上纯的晶型 II 存在。

30 特别优选的是二水合物中间体选自纯的二水合物 B, 二水合物 D, 和二水合物 E。本文所使用的术语“纯的”指少于大约 20%不期望的二水

合物。更优选地,该术语指少于大约 10%不期望的二水合物。特别优选的是“纯的”指少于大约 5%不期望的二水合物。

二水合物 D 的 X-射线衍射图谱的典型例子如下,其中 d 代表面间距和 I/I_1 代表典型的相对强度:

	d	I/I_1
5	9.4511	100.00
	7.7098	14.23
	7.4482	22.43
	6.9807	5.73
	6.5252	5.45
10	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
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
20	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
25	3.0979	1.43
	3.016	1.95
	2.9637	0.48
	2.907	2.42
	2.8256	7.46
	2.7914	3.61
	30	

2.7317	1.47
2.6732	5.19
2.5863	10.62

这里的 X-射线粉末衍射图谱是用波长 $\lambda = 1.541\text{\AA}$ 的铜 Ka 获得的。
5 以“d”标记的列中的面间距以埃计。典型的相对强度在列中标记为“ I/I_1 ”。

二水合物 B 多晶型物的 X-射线衍射图谱的典型例子如下, 其中 d 代表表面间距和 I/I_1 代表典型的相对强度:

	d	I/I_1
10	9.9045	100.00
	6.9985	0.39
	6.763	0.17
	6.4079	0.13
	6.1548	0.85
	6.0611	0.99
15	5.8933	0.35
	5.6987	0.12
	5.4395	1.30
	5.1983	0.67
	5.0843	0.24
	4.9478	0.34
20	4.7941	6.53
	4.696	1.26
	4.5272	2.65
	4.4351	2.18
	4.3474	1.85
	4.2657	0.49
25	4.1954	0.69
	4.0555	0.42
	3.9903	0.89
	3.9244	1.52
	3.8561	0.99
	3.8137	1.44
30	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
5	3.0824	0.18
	2.9899	0.26
	2.9484	0.38
	2.9081	0.29
	2.8551	0.37
	2.8324	0.49
10	2.751	0.37
	2.7323	0.64
	2.6787	0.23
	2.6424	0.38
	2.5937	0.21

二水合物 E 的 X-射线衍射图谱的典型例子如下, 其中 d 代表面间距
15 和 I/I_1 代表典型的相对强度:

	d	I/I_1
	9.9178	100.00
	9.6046	16.75
	7.0163	2.44
	6.1987	8.78
20	6.0971	10.62
	5.9179	1.73
	4.8087	50.14
	4.714	10.24
	4.5335	14.20
	4.4531	7.80
25	4.3648	3.04
	4.276	4.50
	4.0486	2.76
	3.8717	5.09
	3.8292	13.39
	3.7053	17.24
30	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
5	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
10	2.7421	1.03
	2.7347	1.36
	2.6427	2.01

这里的 X-射线粉末衍射图谱是用波长 $\lambda=1.541\text{\AA}$ 的铜 Ka 获得的。以“d”标记的列中的面间距以埃计。典型的相对强度在列中标记为“ I/I_1 ”。

无水晶型 II 多晶型物的 X-射线衍射图谱的典型例子如下, 其中 d 代表面间距和 I/I_1 代表典型的相对强度:

	d	I/I_1
	10.2689	100.00
20	8.577	7.96
	7.4721	1.41
	7.125	6.50
	6.1459	3.12
	6.071	5.12
	5.4849	0.52
25	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
30	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
5	3.134	0.81
	3.0848	0.45
	3.0638	1.34
	3.0111	3.51
	2.8739	0.79
	2.8102	1.47
10	2.7217	0.20
	2.6432	1.26
	2.6007	0.77

本文所使用的术语“哺乳动物”应该指高级脊椎动物的哺乳动物纲。术语“哺乳动物”包括但不限于人。本文所使用的术语“治疗”包括对
15 给定病症的预防或对已患病症的改善或消除。

本发明的化合物和方法用于制备具有有益的中枢神经系统活性的化合物。本发明范围内的一些化合物和病症是优选的。以表的形式列出的
20 下面的疾病,发明实施方案,和化合物特征可以各自组合,以产生各种各样的优选化合物和合成条件。下面给出的本发明实施方案不是为了在任
何方面限制本发明范围。

本发明一些优选的特征包括如下:

- A) 中间体二水合物,其是奥氮平的二水合物 D 多晶型物;
- B) 一种化合物,其是基本上纯的二水合物 D 多晶型物;
- C) 中间体二水合物,其是奥氮平的二水合物 B 多晶型物;
- 25 D) 中间体二水合物,其是奥氮平的二水合物 E 多晶型物;
- E) 制备晶型 II 的方法,包括在真空烘箱中,在大约 50℃ 下,干燥奥氮平二水合物。
- F) 用二水合物制备的晶型 II 用于治疗选自精神病,精神分裂症,精神分裂症样的疾病,轻度焦虑,和急性狂躁的病症;
- 30 G) 含有晶型 II 和基本上纯的二水合物 D 的制剂;和
- H) 含有晶型 II 和基本上纯的二水合物 B 的制剂。

用于本发明的起始物可以通过本领域技术人员公知的多种方法制备。本发明方法中用作起始物的物料可以通过 Chakrabarti 在美国专利 No. 5229382 ('382) 中公开的一般方法来制备, 该专利全文在此引作参考。

- 5 二水合物 D 通过充分搅拌如制备 1 所描述的, 在有水条件下制备的技术级奥氮平来制备。术语“有水条件”指含水溶剂, 其可以是水或者含有水和有机溶剂的溶剂混合物, 所述有机溶剂是与水充分可混溶的以使需要的计量化学水的量存在于溶剂混合物中。如果使用溶剂混合物, 则一定要去除有机溶剂, 只剩下水, 和/或用水置换。术语“充分搅拌”
10 应该指大约一(1)小时至大约六(6)天;但是, 技术人员应该理解时间应该随着反应条件例如温度, 压力和溶剂而变化。优选充分搅拌指至少四(4)小时。优选有水条件包括含水溶剂。

可以用 X-射线粉末衍射和其它本领域技术人员公知的这样的方法来监测反应的完全。下面描述了几种这样的技术。

- 15 化合物表征方法包括例如 X-射线粉末图谱分析法, 热解重量分析法 (TGA), 差示扫描量热法 (DSC), 水的滴定分析法, 和对于溶剂含量的 $^1\text{H-NMR}$ 分析法。

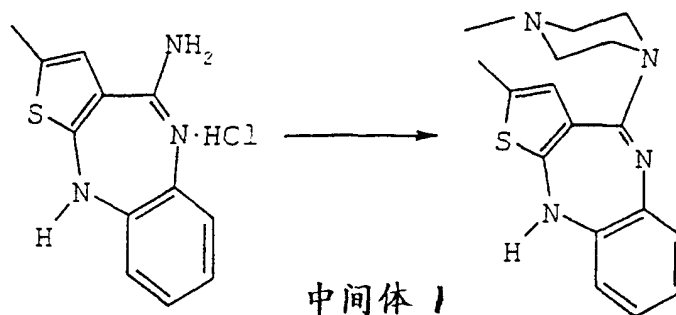
这里所描述的二水合物是每个药物分子具有两个水分子的真实的二水合物, 其中水分子掺入到二水合物化合物的结晶晶格中。

- 20 提供下面的实施例是为了详细说明的目的, 而不认为限制本发明的范围。

制备 1

技术级奥氮平

25



30

向合适的三口烧瓶中加入下面的物质:

二甲亚砜(分析纯): 6 体积

中间体 1: 75g

N-甲基哌嗪(试剂):6 当量

中间体 1 可以用技术人员公知的方法制备。例如中间体 1 的制备公开于'382 专利中。

- 5 加液面下的氮气导管来去除反应中生成的氨。将反应加热到 120℃ 并且反应自始至终保持该温度。用 HPLC 跟踪反应,直到剩下 5%的中间体 1 未反应。反应完全后,使混合物缓慢冷却到 20℃ (大约 2 小时)。然后将反应混合物转移到合适的三口圆底烧瓶中并置于水浴中。搅拌下向该溶液中加入 10 体积试剂级甲醇,并将反应在 20℃ 下搅拌 30 分钟。经大约 30 分钟缓慢加入 3 体积水。将反应浆液冷却到 0-5℃,并搅拌 30 分钟。
- 10 过滤产物,并用冷却了的甲醇洗涤湿滤饼。湿滤饼在真空中在 45℃ 下干燥过夜。产物鉴定为技术级奥氮平。

产率:76.7%;效能 98.1%。

实施例 1

15 二水合物 D

将 100g 技术级奥氮平样品(参见制备 1)悬浮于水(500mL)中。将混合物在大约 25℃ 下搅拌大约 5 天。用真空过滤分离产物。产物用 X-射线粉末分析鉴定为二水合物 D 奥氮平。产量:100g。TGA 质量损失 10.2%。

20 实施例 2

二水合物 E

- 25 将 0.5g 技术级奥氮平样品悬浮于乙酸乙酯(10mL)和甲苯(0.6ml)中。混合物加热到 80℃,直到所有的固体溶解。将溶液冷却到 60℃ 并缓慢加入水(1ml)。当溶液冷却到室温时生成结晶浆状物。用真空过滤分离产物,并在环境条件下干燥。产物用 X-射线粉末分析法和固态 ¹³C NMR 鉴定为二水合物 E。TGA 质量损失 10.5%。产量:0.3g。

实施例 3

二水合物 B

- 30 将 10g 技术级奥氮平样品悬浮于水(88mL)中。将混合物在大约 25℃ 下搅拌 6 小时。用真空过滤分离产物。产物用 X-射线粉末分析鉴定为二水合物 B 奥氮平。产量:10.86g。

实施例 4

晶型 II

根据实施例所述制备的奥氮平的二水合物 D 在真空烘箱中在大约 50
5 ℃ 在大约 100-300mm 真空下干燥大约 27 小时。得到的物质用 X-射线粉
末分析鉴定, 并被鉴定为晶型 II。

实施例 5

奥氮平的二水合物 B 在真空烘箱中在大约 50℃ 在大约 100-300mm
10 真空下干燥大约 30 小时。得到的物质用 X-射线粉末分析鉴定, 并被鉴定
为晶型 II。

实施例 6

奥氮平的二水合物 E 在真空烘箱中在大约 50℃ 在大约 100-300mm
15 真空下干燥大约 30 小时。得到的物质用 X-射线粉末分析鉴定, 并被鉴定
为晶型 II。