

公告本

申請日期	87.2.7 86.9.23
案號	86113832
類別	09D513/04

A4
C4

Int. Cl?

(以上各欄由本局填註)

470746

發明專利說明書

一、發明名稱	中文	製備歐安平(OLANZAPINE)之中間物及方法
	英文	"INTERMEDIATES AND PROCESS FOR PREPARING OLANZAPINE"
二、發明人	姓名	1. 查理亞瑟布尼爾 2. 沙姆爾丹拉生 3. 約翰理查尼可斯 4. 蘇山馬里魯茲 5. 喬格里艾倫史帝芬生
	國籍	1. 2. 4. 5. 均美國 3. 英國
	住、居所	1. 美國印第安那州賴夫耶特市湯姆斯路3114號 2. 美國印第安那州西賴夫耶特市哈密頓路3088號 3. 英國莫希塞德郡南波特市希塞德區里頓路62號 4. 美國印第安那州印第安那普利市艾格瓦曲巷4824號 5. 美國印第安那州費雪市貝特樹巷10227號
三、申請人	姓名 (名稱)	美國禮來大藥廠
	國籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心
	代表人名 姓	彼得·G·史君格

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , 有 無主張優先權

本發明係以美國專利局為優先權提出
。高森醫學藥劑師陳長中敬啟。

美國 1996年9月23日 60/026,487, 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於: , 寄存日期: , 寄存號碼:

(請先閱)背面之注意事項再填寫本頁各欄

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明係關於製備 2-甲基-4-(4-甲基-1-六氫吡啶基)-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]苯并二氮七園(在本文中被稱為歐安平)之方法，以及某些二水合物中間物。

歐安平在治療精神病人上有用且目前正被研究用於此方面。申請人已發現第II型歐安平為歐安平之最安定的無水形式，能提供具有所期望藥理性質之安定無水組物(見歐洲專利第733,635號說明書)。要確保獲得大體純的第II型歐安平產物(下文被稱做第II型)必須小心製備及控制條件，不過申請人已發現用歐安平二水合物中間物於水性條件下製備所期望之第II型之方法。在某些狀況下，從水性溶劑製得之第II型特別有利。因為從水性溶劑製得之第II型材料可以確保第II型材料大體不含有機溶劑殘餘物。該法尤其提供一種在生態上特別有利之第II型之製法。

本發明提供歐安平二水合物，其在製備第II型歐安平上為特別有用之中間物。結晶型尤其有利。

特佳之二水合物為安定的結晶性歐安平二水合物D多形體(下文稱做「二水合物D」)，其具有由下表1所列平面間距(d)所代表之典型X-光粉末繞射圖譜：

表 1

d
9.4511
7.7098
7.4482
6.9807

五、發明說明 (2)

6.5252
5.7076
5.5539
5.223
4.9803
4.8907
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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (3)

2.9637

2.907

2.8256

2.7914

2.7317

2.6732

2.5863

另一特佳之二水合物中間物為結晶性歐安平二水合物B多形體(下文稱做「二水合物B」)，其具有由下表2所列平面間距(d)所代表之典型X-光粉末繞射圖譜：

表 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

五、發明說明 (4)

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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (5)

2.9484
2.9081
2.8551
2.8324
2.751
2.7323
2.6787
2.6424
2.5937

另一特佳之二水合物中間物為結晶性歐安平二水合物E多形體(下文稱做「二水合物E」)，其具有由下表3所列平面間距(d)所代表之典型X-光粉末繞射圖譜：

表 3

d
9.8710
9.5514
6.9575
6.1410
6.0644
5.9896
5.8774
4.7721
4.6673
4.5171

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)

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

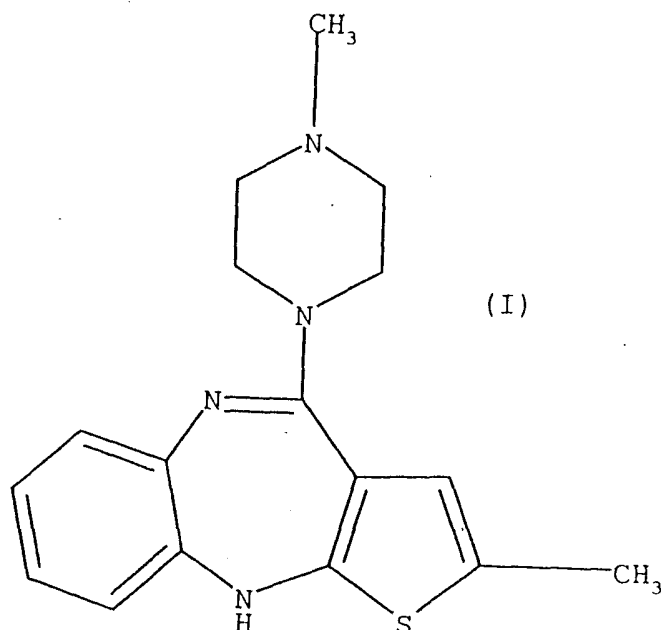
2.9403

此處之X-光粉末繞射圖譜係用波長 $\lambda = 1.541 \text{ \AA}$ 之銅k得到。欄d中之平面間距以 \AA 為單位。檢測器為Kevex矽化鋰固態檢測器。

本發明尚提供一種第II型歐安平之製法，其包含將歐安平，例如於真空爐中，在約 40°C 至約 70°C 下乾燥，直至期望的第II型被形成。

申請人已發現2-甲基-4-(4-甲基-1-六氫吡啶基)-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]苯并二氮七園為具有式(I)之化合物：

五、發明說明(7)



其存在二不同的無水形式，彼等可藉 X-光粉末繞射測定而區別。最安定的無水形式被定名為第 II 型。雖然第 II 型必須藉小心控制條件製備，但申請人已發現歐安平二水合物可被用於製備第 II 型。美國專利第 5,229,382 號全文因而被列為本文參考文獻。

依照 '382 專利教示之方法得到之多形體為無水物形式，其不如第 II 型適於製造醫藥組合物。藉 '382 專利之方法得到之無水物被定名為第 I 型，且具有大體如下述之 X-光粉末繞射圖譜，該圖譜用西門 D5000X-光粉末繞射器測得，其中 d 代表平面間距：

d

9.9463

8.5579

五、發明說明 (8)

- 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
- 3.6983
- 3.5817
- 3.5064
- 3.3392
- 3.2806
- 3.2138
- 3.1118

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(9)

3.0507

2.948

2.8172

2.7589

2.6597

2.6336

2.5956

第I型之X-光繞射圖譜之典型例如下，其中d代表平面間距以及 I/I_1 代表典型相對強度：

d	I/I_1
9.9463	100.00
8.5579	15.18
8.2445	1.96
6.8862	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

五、發明說明 (10)

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

此處之 X-光粉末繞射圖譜係用波長 $\lambda = 1.541 \text{ \AA}$ 之銅 Ka 得到。欄 d 中之平面間距以 \AA 為單位。典型相對強度被記載於以 I/I_1 標記之欄中。

本文所用術語「大體純」係指第 II 型含有少於約 20% 之媒合物及少於約 5% 之第 I 型，較佳含有少於約 5% 之媒合物

五、發明說明 (11)

及/或第I型，更佳含有少於約1%之媒合物及第I型。再者，「大體純」的第II型含有少於約0.5%之相關物質，其中「相關物質」係指不期望的化學雜質或殘餘有機溶劑。

用本發明之方法及中間物製備之多形體之有利點在於不含化學媒合物，例如以大體純的第II型存在。

二水合物中間物特佳選自純二水合物B，二水合物D及二水合物E。在本文中所謂的「純」係指含有少於約20%之不期望二水合物。該術語更佳係指含有少於約10%之不期望二水合物。「純」特佳係指含有少於約5%之不期望二水合物。

二水合物D之X-光繞射圖譜之典型例如下，其中d代表平面間距以及 I/I_1 代表典型相對強度：

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

五、發明說明 (12)

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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (13)

本文中之 X-光粉末繞射圖案用波長 $\lambda = 1.541 \text{ \AA}$ 之銅 K_{α} 得到。「d」欄中之平面間距以 \AA 為單位。典型相對強度被記載在「 I/I_1 」欄中。

二水物 B 多形體之 X-光繞射圖譜之典型例如下，其中 d 代表平面間距以及 I/I_1 代表典型相對強度：

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

五、發明說明 (14)

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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

2.6787	0.23
2.6424	0.38
2.5937	0.21

二水合物E之X-光繞射圖譜之典型例如下，其中d代表平面間距以及 I/I_1 代表典型相對強度：

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

五、發明說明 (16)

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

本文中之 X-光粉末繞射圖案用波長 $\lambda = 1.541 \text{ \AA}$ 之銅 K_{α} 得到。「d」欄中之平面間距以 \AA 為單位。典型相對強度被記載在「 I/I_1 」欄中。

無水第 II 型多形體之 X-光繞射圖譜之典型例如下，其中 d 代表平面間距以及 I/I_1 代表典型相對強度：

d	I/I_1
10.2689	100.00
8.577	7.96

五、發明說明 (17)

7.4721	1.41
7.125	6.50
6.1459	3.12
6.071	5.12
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
3.0683	1.34
3.0111	3.51

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (18)

2.8739	0.79
2.8102	1.47
2.7217	0.20
2.6432	1.26
2.6007	0.77

在本文中，術語「哺乳動物」係指高等脊椎動物之哺乳類。術語「哺乳動物」非限定性地包括人類。本文所用之術語「治療」包括預防所述之疾病，或者疾病一旦發生，減輕或去除該疾病。

本發明之化合物及方法在製備具有利之中樞神經系統活性之化合物上有用。在本發明範圍內之某些化合物及製程條件為較佳。下文所列之條件，發明具體例及化合物特徵可各自組合，以產生各種較佳的化合物及製程條件。下列本發明之實例非意欲以任何方式限制本發明之範圍。

本發明之一些較佳特徵包括下述者：

- A) 一種為歐安平之二水合物D多形體之中間二水合物；
- D) 一種為大體純之二水合物D多形體之化合物；
- C) 一種為歐安平之二水合物B多形體之中間二水合物；
- D) 一種為歐安平之二水合物E多形體之中間二水合物；
- E) 一種第II型之製法，包含在真空爐中及於約50°C乾燥歐安平二水合物；
- F) 用二水合物製得之第II型被用於治療選自精神病、精神分裂症、精神分裂型疾病、輕微焦慮及急性躁症之病症；

五、發明說明 (19)

G) 一種包含第II型及大體純之二水合物D之組合物；以及

H) 一種包含第II型及大體純之二水合物B之組合物

供本發明使用之原料可藉多種本技藝一般人士所知之方法製備。在本發明方法中做為原料之物質可藉 Chakrabarti 在美國專利第 5,229,382 號 (382) 中所教示之通用方法製備，該專利全文被列為本文參考文獻。

二水合物D藉將技術級歐安平充分攪拌而製備，該技術級歐安平於水性條件下，按照製備例1所述製備。術語「水性條件」係指水性溶劑，其不是水，就是包含水及有機溶劑之溶劑混合物，其中該有機溶劑足以與水混溶，以允許所需化學計量之水存在於溶劑混合物中。若溶劑混合物被使用，有機溶劑必須被移除而留下水，以及/或用水取代。術語「充分攪拌」係指攪拌約1小時至約6日；不過，本技藝人士當了解攪拌時間將隨著反應條件諸如溫度、壓力及溶劑而變化。以攪拌至少約4小時為較佳。水性條件較佳包括水性溶劑。

反應之完全可用X-光粉末繞射及熟習本技藝人士熟知之其他類似方法監測。下面將說明此等技術之一些例子。

化合物之定特徵方法例如包括X-光粉末繞射分析法，熱重分析法(TGA)，差示掃描熱量測定法(DSC)，水之滴定測量法，以及溶劑含量之 H^1 -NMR分析法。

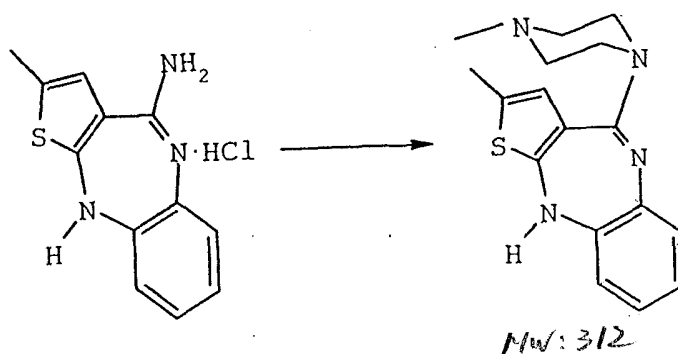
本文所述之二水合物為每藥物分子具有二水分子之真二水合物，其中水分子被納入二水合化合物之結晶格中。

五、發明說明(20)

下列實例係爲了說明而提供，而非爲本發明請求之專利範圍設限。

製備例 1

技術級歐安平



中間物 1

在適當的三頸燒瓶中加入下列物質：

- | | |
|--------------|-------|
| 二甲基亞砷(分析級) | : 6體積 |
| 中間物 1 | : 75克 |
| N-甲基六氫吡啶(試藥) | : 6當量 |

中間物 1 可用熟習本技藝者已知之方法製備。舉例言之，中間物 1 之製備被教示於 '382 專利中。

將氮氣經噴霧管通入表面下，以移除反應期間產生之氫。將反應混合物加熱至 120°C 並於整個反應期間維持該溫度。反應藉 HPLC 追蹤，直至 ≤ 5% 之中間物 1 未反應。反應完全之後，讓混合物緩慢冷卻至 20°C (約 2 小時)。然後將反應混合物移至適當的三頸圓底燒瓶及水浴中。於攪拌下，在該溶液中加入 10 體積試藥級甲醇並將反應於 20°C 攪拌 30 分鐘。將 3 體積水經約 30 分鐘緩慢加入。將反應漿體

五、發明說明 (21)

冷卻至 0°C 至 5°C，並攪拌 30 分鐘。將產物過濾並將濕餅用冷甲醇沖洗。該濕餅於 45°C 真空乾燥整夜。該產物被鑑定為技術級歐安平。

產率：76.7%；純度：98.1%

實例 1

二水合物 D

將技術級歐安平之 100 克樣品 (見製備例 1) 懸浮於水 (500 毫升) 中。將該混合物於約 25°C 攪拌約 5 日。將產物藉真空過濾法分離。該產物用 X-光粉末分析法鑑定且被鑑定為二水合物 D 歐安平。產量：100 克。TGA 質量損失為 10.2%。

$$\frac{36}{368} = 10.3\%$$

實例 2

二水合物 E

將技術級歐安平之 0.5 克樣品懸浮於乙酸乙酯 (10 毫升) 及甲苯 (0.6 毫升) 中。將該混合物加熱至 80°C，直至所有固體溶解。將溶液冷卻至 60°C 並緩慢加入水 (1 毫升)。當溶液冷卻至室溫時，形成結晶漿體。產物用真空過濾單離及於室內條件下乾燥。產物用 X-光粉末分析法及固態 ¹³C NMR 鑑定且被鑑定為二水合物 E。TGA 質量損失為 10.5%。產量為 0.3 克。

實例 3

二水合物 B

將技術級歐安平之 10 克樣品懸浮於水 (88 毫升) 中。將該混合物於 25°C 攪拌 6 小時。產物用真空過濾單離。產物用

五、發明說明 (22)

X-光粉末分析法鑑定且被鑑定為歐安平二水合物B。產量為10.86克。

實例4

第II型

按實例1所述製備之歐安平之二水合物D於真空爐中，在約50°C及約100至300 mm真空之條件下乾燥約27小時。生成之物質用X-光粉末分析法鑑定且被鑑定為第II型。

實例5

將歐安平之二水合物B於真空爐中，在約50°C及約100至300 mm真空之條件下乾燥約30小時。生成之物質用X-光粉末分析法鑑定且被鑑定為第II型。

實例6

將歐安平之二水合物E於真空爐中，在約50°C及約100至300 mm真空之條件下乾燥約30小時。生成之物質用X-光粉末分析法鑑定且被鑑定為第II型。

四、中文發明摘要(發明之名稱：製備歐安平(OLANZAPINE)之中間物及方法)

本發明係提供製備歐安平(OLANZAPINE)之方法及所用之中間物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁名稱)

英文發明摘要(發明之名稱： INTERMEDIATES AND PROCESS FOR
PREPARING OLANZAPINE)

The present invention provides a process for preparing olanzapine and intermediates therefor.

六、申請專利範圍

修正	年	月	日
補充	90.	6.	-5

1. 一種化合物，其為歐安平二水合物。
2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中該二水合物為製備第II型歐安平之中間物。
3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中該二水合物為歐安平多形體之結晶性二水合物B，其具有下列平面間距(d)為埃(Angstroms)之X-光粉末繞射圖譜：9.90, 5.44, 4.79, 3.92, 3.77, 3.65。
4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中該二水合物為歐安平多形體之結晶性二水合物E，其具有下列平面間距(d)為埃(Angstroms)之X-光粉末繞射圖譜：9.92, 9.6, 6.19, 6.10, 4.81, 4.71, 4.53, 4.45, 3.83, 3.71, 3.49。
5. 根據申請專利範圍第1或3項之化合物，其中該二水合物為歐安平多形體之結晶性二水合物B，其具有下列平面間距(d)所代表之10典型X-光粉末繞射圖譜：

d
9.9045
6.9985
6.763
6.4079
6.1548
6.0611
5.8933
5.6987
5.4395
5.1983

六、申請專利範圍

- 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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

2.8324

2.751

2.7323

2.6787

2.6424

2.5937

6. 根據申請專利範圍第5項之二水合物B，其中典型的相對強度圖譜如下：

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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

六、申請專利範圍

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

7. 根據申請專利範圍第6項之二水合物，其中二水合物含

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

六、申請專利範圍

有少於20%之不希望的二水合物。

8. 根據申請專利範圍第1或7項之二水合物，其中該二水合物為歐安平多形體之結晶性二水合物E，其具有下列平面間距(d)所代表之5典型X-光粉末繞射圖譜：

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

- 5 -

六、申請專利範圍

3.4637

3.3771

3.1245

2.9403

9 根據申請專利範圍第8之二水合物E，其中典型的相對強度圖譜如下：

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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

袋

訂

六、申請專利範圍

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
2.7648	1.95
2.7582	1.68
2.7496	1.84
2.7421	1.03
2.7347	1.36
2.6427	2.01

10. 根據申請專利範圍第9項之化合物，其中該二水合物含有少於20%之不希望的二水合物。
11. 一種具純度為80%-99%之第II型之製法，其包含將歐安平二水合物乾燥，直至期望的第II型被製成。
12. 根據申請專利範圍第11項之製法，其中該二水合物在真空爐中，於40°C至70°C之條件下乾燥。
13. 根據申請專利範圍第12項之製法，其中該二水合物為二水合物D。
14. 根據申請專利範圍第12項之製法，其中該二水合物為二水合物B。
15. 根據申請專利範圍第2項之製法，其中該二水合物為二水合物E。