

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6042153号  
(P6042153)

(45) 発行日 平成28年12月14日(2016.12.14)

(24) 登録日 平成28年11月18日(2016.11.18)

(51) Int.Cl. F 1  
**C 0 7 D 4 9 5 / 0 4 (2006.01)** C O 7 D 4 9 5 / 0 4 1 0 8  
 A 6 1 K 3 1 / 5 5 1 (2006.01) A 6 1 K 3 1 / 5 5 1  
 A 6 1 P 2 5 / 1 8 (2006.01) A 6 1 P 2 5 / 1 8

請求項の数 1 (全 10 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2012-212224 (P2012-212224)                  (22) 出願日 平成24年9月26日 (2012.9.26)                  (65) 公開番号 特開2014-65679 (P2014-65679A)                  (43) 公開日 平成26年4月17日 (2014.4.17)                  審査請求日 平成27年9月3日 (2015.9.3)</p>	<p>(73) 特許権者 000003182                  株式会社トクヤマ                  山口県周南市御影町1番1号                  (72) 発明者 本田祥太                  山口県周南市御影町1番1号 株式会社トクヤマ内                  (72) 発明者 田中健次                  山口県周南市御影町1番1号 株式会社トクヤマ内                  審査官 三木 寛</p>
--	---

最終頁に続く

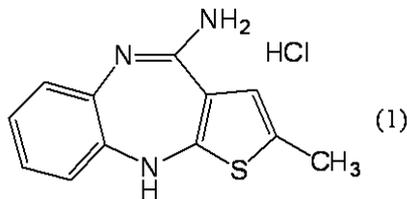
(54) 【発明の名称】 オランザピンの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

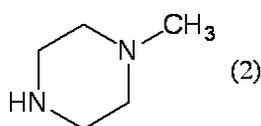
下記式(1)

【化1】



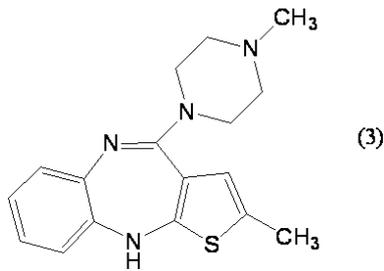
で示される 4 - アミノ - 2 - メチル - 10 H - チエノ [ 2 , 3 - b ] [ 1 , 5 ] ベンゾジアゼピン塩酸塩と下記式(2)

【化2】



で示される N - メチルピペラジンとを無溶媒で 8 0 ~ 1 2 0 で反応させて、下記式(3)

## 【化 3】



で示されるオランザピンを製造する方法において、前記反応により得られた反応混合物を 60 ~ 80 に冷却し、反応混合物及び水と相溶しうる有機溶媒を混合した後、反応液の温度を 60 ~ 80 に維持した状態で

水の添加開始から水の添加終了までに、水を添加する間隔を 10 ~ 60 分間隔とし、水を添加する回数が 3 ~ 10 回である添加方法で、

水を加えてオランザピンを析出させることを特徴とする製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、抗精神病薬として有用なオランザピンの製造方法に関する。詳しくは、4 - アミノ - 2 - メチル - 10H - チエノ〔2, 3 - b〕〔1, 5〕ベンゾジアゼピン塩酸塩と N - メチルピペラジンとを反応させて、オランザピンを製造する方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

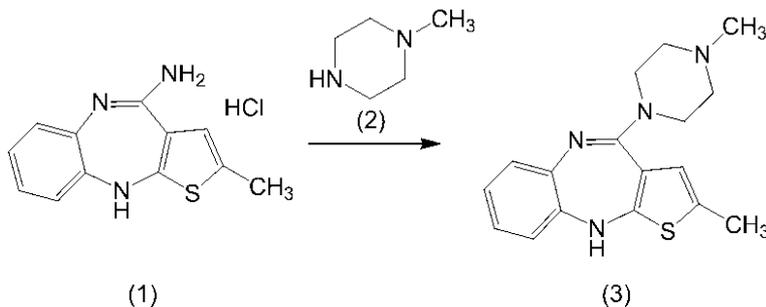
オランザピンは、精神病患者及び軽症の不安状態を治療するために有用な化合物であり、抗精神病薬（統合失調症治療薬）として実用されている。

## 【0003】

このオランザピンは、以下のフローチャートにしたがって合成することが知られている。即ち、下記化学式（1）で示される 4 - アミノ - 2 - メチル - 10H - チエノ〔2, 3 - b〕〔1, 5〕ベンゾジアゼピン塩酸塩（以下、OZ - 04 ともいう）と下記化学式（2）で示される N - メチルピペラジン（以下、OZ - 05 ともいう）を有機溶媒中で反応させたのち、冷却後、オランザピンの貧溶媒である水を添加して生成物を沈殿させ、生成物をろ過後、アセトニトリルを用いて再結晶を行って、下記化学式（3）で示されるオランザピンを製造する方法である（特許文献 1 参照）。

## 【0004】

## 【化 1】



## 【0005】

この方法においては、120 という高温下で OZ - 04 と OZ - 05 の反応を行うために、沸点が 120 以上となる高沸点溶媒の混合溶媒（トルエン/ジメチルスルホキシド）が反応溶媒として使用されている。しかしながら、高沸点溶媒、特にジメチルスルホキシドは、乾燥操作によって完全に蒸発せず、再結晶、精製後のオランザピンに残留する恐れがある。

## 【0006】

10

20

30

40

50

そこで、高沸点溶媒の残留を解決する手法として、OZ-04とOZ-05とを反応させる際にアセトン、アセトニトリルなどの低沸点溶媒などを使用し、反応溶媒としてジメチルスルホキシドを使用しないオランザピンの合成方法が提案されている（特許文献2参照）。

【0007】

さらに、OZ-05が約138度という高い沸点を有することを利用して、ジメチルスルホキシド、アセトン、アセトニトリルなどの反応溶媒を使用しない無溶媒系で高い反応温度を達成し、オランザピンを製造することが知られている（特許文献2参照）。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【0008】

【特許文献1】特開平7-089965公報

【特許文献2】特表2007-515428公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

特許文献2に開示された低沸点溶媒を反応溶媒に使用する方法は、反応温度を反応溶媒の沸点以上に高くできないためにOZ-04とOZ-05の反応速度が遅く、反応終了までに、約24時間必要とすることが判明した。24時間という長時間の反応は、工業的な生産には不利であり、長時間の反応による不純物の副生も懸念される。

20

【0010】

また、特許文献2に開示された無溶媒系で反応を行う方法は、OZ-4は融点が300以上で、室温では固体であり、また、OZ-05は、138という高い沸点を持つ液体（室温）のために、80~120という高い反応温度で反応させることを達成することが出来、反応速度を高めることが出来る。しかしながら、無溶媒系では反応によって生じる不純物を溶解させる有機溶媒が存在しないため、不純物を多く取り込んだオランザピンが得られやすく、純度の高いオランザピンを得るのは困難であった。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者らは、上記の無溶媒系で反応を行う方法について鋭意検討を行った。その結果、反応後の不純物がオランザピンに取り込まれることを防止するために、80~120の反応温度で反応させた反応混合物を60~80に冷却し、反応混合物及び水と相溶しうる有機溶媒を混合した後、60~80に維持した状態で水を加えてオランザピンを析出させることによって、オランザピンの析出速度を制御し、高純度のオランザピンを得ることができることを見出し、本発明を完成するに至った。

30

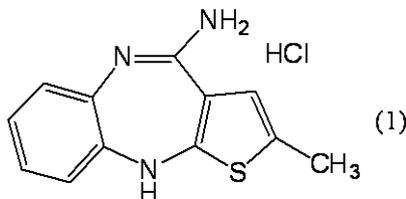
【0012】

即ち、本発明は、

【0013】

【化2】

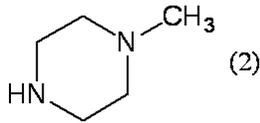
40



で示される4-アミノ-2-メチル-10H-チエノ〔2,3-b〕〔1,5〕ベンゾジアゼピン塩酸塩と下記式(2)

【0014】

## 【化3】

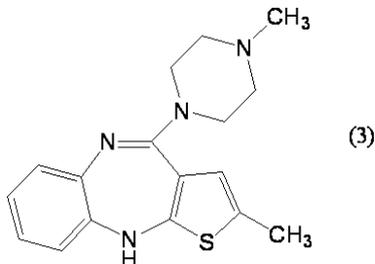


## 【0015】

で示されるN-メチルピペラジンとを無溶媒で80~120 で反応させて、下記式(3)

## 【0016】

## 【化4】



## 【0017】

で示されるオランザピンを製造する方法において、前記反応により得られた反応混合物を60~80 に冷却し、反応混合物及び水と相溶しうる有機溶媒を混合した後、60~80 に維持した状態で水を加えてオランザピンを析出させることを特徴とする製造方法である。

## 【発明の効果】

## 【0018】

本発明の方法によれば、OZ-04とOZ-05からオランザピンを合成する工程において反応溶媒を使用しないため、OZ-05の沸点近辺である80~120 という反応温度を採用することが出来る。そのため、該反応を4~6時間で終了させることができ、工業的に有利である。

## 【0019】

また、反応混合物及び水と相溶しうる有機溶媒を混合した後、反応液の温度を60~80 に維持した状態で水を加えてオランザピンを析出させることによって、オランザピンの過飽和度を制御し、徐々にオランザピンを析出させることができるので、その結果、不純物含量が少ないオランザピンを得ることが可能である。したがって、本発明はオランザピンの製造方法として好適に採用される。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0020】

以下、本発明を詳しく説明する。

## 【0021】

本発明では、OZ-04とOZ-05とを無溶媒で反応させ、オランザピンを含む反応混合物を得る。OZ-04とOZ-05との反応は、特許文献2に記載されている方法を何ら制限なく採用することができる。例えば、反応温度は80~120 の範囲から採用できる。

## 【0022】

反応時間は、高速液体クロマトグラフィーで反応液中のオランザピンの生成状況を確認して適宜決定してやればよいが、上記反応条件によれば、通常、4~6時間程度であり、このような反応条件であれば、生成物への転化率が90%以上を達成することができる。

また、本発明では、OZ-05は、OZ-04に対して過剰量の6~10倍モルを存在させることが好ましい。

## 【0023】

次に、前記反応混合物を60~80 に冷却する。前記反応混合物を60~80 に冷

10

20

30

40

50

却後、反応混合物及び水と相溶しうる有機溶媒を混合する。反応混合物に有機溶媒を混合しない場合、後述する水を添加してオランザピンを析出させる際に、オランザピンに対して全体の液量が少ないために、オランザピンの沈殿が塊状になって回収が困難になってしまう恐れがある。このため、混合に使用する反応混合物及び水と相溶しうる有機溶媒の重量は、仕込んだOZ-04の重量に対して、1～3重量倍であることが好ましく、1～2重量倍であることがより好ましい。

【0024】

また、前記反応混合物を冷却する温度が60未満の場合では、水を添加した際にオランザピンの沈殿が速やかに生成し、オランザピンに不純物を取り込まれ、オランザピンの純度が低下する。また、冷却する温度が80を越える場合は、有機溶媒の蒸発を防止するために沸点が85以上の有機溶媒を使用しなければならず、そのような有機溶媒がオランザピンに残留した場合に除去が困難となり、オランザピンの純度が低下する。

10

【0025】

なお、反応混合物及び水と相溶しうる有機溶媒としては、後述するオランザピンの析出温度が60～80であるので、その温度範囲で蒸発を抑制できるものであることが好ましく、この観点から沸点が85以下の有機溶媒であることが好ましい。また、取り扱いやすさの観点から、沸点は、オランザピンの析出温度以上の有機溶媒であることが好ましい。このような有機溶媒であれば、オランザピンの析出時に有機溶媒が揮発せず、安定してオランザピンの析出を行うことができる。

【0026】

20

ここで、前述した有機溶媒の具体例として、アセトニトリルを挙げることができる。特に、アセトニトリルは比較的沸点が低い(82)ので、後述する乾燥工程によって残留溶媒の除去も容易であるという理由から、最も好ましい。

【0027】

本発明は、上記の有機溶媒を混合した後の反応液の温度を60～80に維持した状態で水を加えてオランザピンを析出させることを最大の特徴とする。

【0028】

析出中の温度が60未満の場合には、水を添加することによってオランザピンの過飽和状態を急激に破壊することになり、オランザピンの析出速度の制御ができず析出させたオランザピン中の不純物量が多くなるために好ましくない。また、80を越える場合は、混合した有機溶媒が蒸発し、沈殿させたオランザピンが塊状になって回収を困難にしまうために好ましくない。

30

【0029】

オランザピンを析出させるために、水を添加する時の温度は60～80に維持すれば良いが、オランザピン中の不純物量を減少させ、且つ高純度のオランザピンを安定的に取得するためには65～75に維持することがより好ましい。

【0030】

本発明においては、オランザピンの析出速度を一定の範囲とすることによって、オランザピン中の不純物量を減少させることができる。このようなオランザピンの析出速度は、析出させるために添加する水の添加量、及び、添加開始から添加終了までの時間で制御することが可能である。このような水の添加量としては、目的物の収率を勘案すると、仕込んだOZ-04の重量に対して1～10重量倍であることが好ましく、2～7重量倍であることがより好ましい。また、このような水の添加開始から添加終了までの時間としては、20～1000分が好ましく、30～200分がより好ましい。

40

【0031】

前述した水を添加し、オランザピンを析出させる操作の具体例としては、水を連続的に添加する方法や間歇的に添加する方法を挙げることができる。

前述した水を連続的に添加する方法としては、オランザピンの析出が終了するまで、つまり、水の添加開始から添加終了までの時間、水を連続的に滴下する方法を挙げることができる。

50

## 【 0 0 3 2 】

また、水を間歇的に添加する方法としては、以下の方法を好適に使用できる。水の添加開始から水の添加終了までに、水を添加する間隔を10～60分間隔とし、水を添加する回数が3～10回である添加方法である。なお、1回に添加する水の量について、一時に全ての水を添加することもできるし、また、時間をかけて連続的に滴下することもできる。この場合、1回の添加に所要する時間は、通常、1～15分の範囲であることが好ましい。

## 【 0 0 3 3 】

次に、水を添加しながら、オランザピンの析出時の温度を維持する方法としては、60～80の温度の水を添加してもよい。また、水を添加する前後で、オランザピンの析出時の温度が変化しないように、60～80に設定されたジャケットを使用して、60～80の温度を維持した状態で、水を添加することが出来る。

10

## 【 0 0 3 4 】

さらに、以下のようにしてオランザピンを回収することができる。析出したオランザピンを分離する前に、室温において3～16時間熟成を行ってもよい。オランザピンは公知の方法、ろ過や遠心分離などの固液分離方法により分離することができる。また、必要に応じて、自然乾燥、送風乾燥、真空乾燥などにより乾燥することもできる。

## 【 0 0 3 5 】

このようにして得られたオランザピンは、不純物含量が少ない、高純度のオランザピンである。

20

## 【実施例】

## 【 0 0 3 6 】

以下、実施例によって本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら限定されるものではない。

## 【 0 0 3 7 】

(オランザピンの純度の評価)

下記の実施例および比較例において、オランザピンの純度は、下記の高速度液体クロマトグラフィーの分析条件により求めたピーク面積である。

## 【 0 0 3 8 】

(高速液体クロマトグラフィーの分析条件)

30

装置システム : W A T E R S 社製 型式 2 6 9 5 - 2 4 8 9  
 カラム : Z O R B A X R X - C 8 (アジレント・テクノロジ社製)  
 粒子径 : 5 μ m  
 内径 : 4 . 6 m m × 長さ 2 5 0 m m  
 検出波長 : 2 2 0 n m  
 カラム温度 : 3 5  
 サンプル温度 : 2 5

移動相 A : 緩衝液 / アセトニトリル = 5 2 / 4 8 ( V / V )

移動相 B : 緩衝液 / アセトニトリル = 3 0 / 7 0 ( V / V )

(緩衝液: ドデシル硫酸ナトリウム 13 g とリン酸 5 mL を蒸留水 1500 mL に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH 2 . 5 に調製した溶液)

40

流速 : 1 . 5 m L / m i n

(この条件で測定した場合、オランザピンは約14分に観察される。)

## 【 0 0 3 9 】

(オランザピン粗体の収率の算出法)

以下の計算式で算出した。

(収率) = (オランザピン粗体収量) / (オランザピン粗体理論収量)

= (オランザピン粗体収量) / (O Z - 0 4 仕込み量 × 1 . 1 7 5 )

## 【 0 0 4 0 】

実施例 1

50

反応容器（４つ口フラスコ）内に４ - アミノ - ２ - メチル - １０ H - チエノ〔２，３ - b〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン塩酸塩 ２０．０ g（０．０７５ mol）と N - メチルピペラジン ６０．３ g（６６．８ mL、０．６０２ mol、OZ - 04 に対して ８ 倍モル）を加え、１２０ に設定した油浴に４つ口フラスコを浸し、反応温度を １２０ に維持した状態で４つ口フラスコ内に挿入した攪拌羽で攪拌を行った。反応時間は、４時間として、反応を行った。反応終了後、７０ に設定した油浴に４つ口フラスコを浸し、反応混合物の温度を ７０ まで冷却した。

**【 0 0 4 1 】**

その後、反応混合物にアセトニトリル ２３．６ g（OZ - 04 に対して １．１８ 重量倍）を混合し、反応混合物の温度を ７０ に維持した状態で、７０ に加熱した蒸留水 ６０．０ g（OZ - 04 に対して ３ 重量倍）を １０ 分おきに ４ 回に分割して １ 回を ３ 分かけて添加して、水の添加開始から添加終了までの時間が ４２分となるように、オランザピンを沈殿させた。オランザピンが全量析出した後、４時間かけて室温まで冷却し、１５時間、攪拌した。

10

**【 0 0 4 2 】**

沈殿を濾取し、蒸留水 ２０ mL で ２ 回洗浄したのち、４０ で ６ 時間減圧乾燥を行い、オランザピン粗体 １９．８ g を得た。また、オランザピン粗体の収率は ８４％であった。高速液体クロマトグラフィーでのオランザピンの面積百分率純度を評価した結果、面積百分率純度は ９９．８５％であった。

**【 0 0 4 3 】**

## 実施例 2

反応混合物の温度を ７３ に維持した状態で、蒸留水 ６０．０ g（OZ - 04 に対して ３ 重量倍）を ３０ 分おきに ４ 回に分割して添加して、水の添加開始から添加終了までの時間が １０２分となるように、オランザピンを沈殿させた以外は、実施例 １ と同様の操作で、オランザピンを沈殿させ、オランザピン粗体 ２０．１ g を得た。また、オランザピン粗体の収率は ８５％であった。HPLC でのオランザピンの面積百分率純度は ９９．８４％であった。

20

**【 0 0 4 4 】**

## 実施例 3

反応混合物の温度を ６７ に維持した状態で、蒸留水 ６０．０ g（OZ - 04 に対して ３ 重量倍）を １０ 分おきに １１ 回に分割して添加して、水の添加開始から添加終了までの時間が １３３分となるように、オランザピンを沈殿させた以外は、実施例 １ と同様の操作で、オランザピンを沈殿させ、オランザピン粗体 １８．８ g を得た。また、オランザピン粗体の収率は ８０％であった。高速液体クロマトグラフィーでのオランザピンの面積百分率純度を評価した結果、面積百分率純度は ９９．８８％であった。

30

**【 0 0 4 5 】**

## 実施例 4

蒸留水 １２０．０ g（OZ - 04 に対して ６ 重量倍）を １０ 分おきに ４ 回に分割して添加して、水の添加開始から添加終了までの時間が ４２分となるように、オランザピンを沈殿させた以外は、実施例 １ と同様の操作で、オランザピンを沈殿させ、オランザピン粗体 ２１．１ g を得た。

40

**【 0 0 4 6 】**

また、オランザピン粗体の収率は ９０％であった。高速液体クロマトグラフィーでのオランザピンの面積百分率純度を評価した結果、面積百分率純度は ９９．７５％であった。

**【 0 0 4 7 】**

## 実施例 5

蒸留水 ６０．０ g（OZ - 04 に対して ３ 重量倍）を ６０ 分おきに ４ 回に分割して添加して、水の添加開始から添加終了までの時間が １９２分となるように、オランザピンを沈殿させた以外は、実施例 １ と同様の操作で、オランザピンを沈殿させ、オランザピン粗体 １８．４ g を得た。

50

## 【0048】

また、オランザピン粗体の収率は78%であった。高速液体クロマトグラフィーでのオランザピンの面積百分率純度を評価した結果、面積百分率純度は99.87%であった。

## 【0049】

参考例1

反応容器内に4-アミノ-2-メチル-10H-チエノ〔2,3-b〕〔1,5〕ベンゾジアゼピン塩酸塩3.0g(0.034mol)とN-メチルピペラジン27.2g(30.1mL、0.271mol、8倍モル)を加え、攪拌しながら反応混合物の温度を120とし、同温にて4時間反応を行った。反応終了後、反応混合物の温度を70まで冷却し、アセトニトリル3.54g(OZ-04に対して1.18重量倍)を混合した。次いで、反応混合物の液温を70に維持した状態で、蒸留水9.0g(OZ-04に対して3重量倍)を連続的に添加して、水の添加開始から添加終了までの時間が10分となるように、オランザピンを沈殿させた。さらに、3.5時間かけて該溶液を室温まで冷却し、該溶液を3時間攪拌した。沈殿を濾取し、蒸留水3.0mLで2回洗浄したのち、40で6時間減圧乾燥を行い、オランザピン粗体2.67gを得た。

10

## 【0050】

また、オランザピン粗体の収率は76%であった。高速液体クロマトグラフィーでのオランザピンの面積百分率純度を評価した結果、面積百分率純度は99.25%であった。

## 【0051】

参考例2

反応混合物の温度を63に維持した状態で、蒸留水9.0g(OZ-04に対して3重量倍)を3分おきに4回に分割して1回を3分かけて添加して、水の添加開始から添加終了までの時間が21分となるように、オランザピンを沈殿させた以外は、実施例6と同様の操作で、オランザピンを沈殿させ、オランザピン粗体2.40gを得た。また、オランザピン粗体の収率は68%であった。高速液体クロマトグラフィーでのオランザピンの面積百分率純度を評価した結果、面積百分率純度は99.14%であった。

20

## 【0052】

参考例3

反応混合物の温度を77に維持した状態で、蒸留水9.0g(OZ-04に対して3重量倍)を5分おきに3回に分割して1回を3分かけて添加して、水の添加開始から添加終了までの時間が19分となるように、オランザピンを沈殿させた以外は、実施例6と同様の操作で、オランザピンを沈殿させ、オランザピン粗体2.67gを得た。また、オランザピン粗体の収率は73%であった。高速液体クロマトグラフィーでのオランザピンの面積百分率純度を評価した結果、面積百分率純度は99.06%であった。

30

## 【0053】

## 比較例1

得られた反応混合物の温度を90に冷却し、90を維持した状態で、オランザピンを析出した以外は、実施例1と同様の操作で、オランザピンを沈殿させたが、反応混合物に混合したアセトニトリルが沸騰し、オランザピンの沈殿が塊状になって回収することが出来なかった。

40

## 【0054】

## 比較例2

得られた反応混合物の温度を50に冷却し、50を維持した状態で、オランザピンを析出した以外は、実施例1と同様の操作で、オランザピンを沈殿させ、オランザピン粗体15.28gを得た。また、オランザピン粗体の収率は65%であった。高速液体クロマトグラフィーでのオランザピンの面積百分率純度を評価した結果、面積百分率純度は98.0%であった。

## 【0055】

以上の実施例1~8、比較例1~2の結果を表1に示した。

50

【 0 0 5 6 】

【 表 1 】

	反応混合物の維持温度 (°C)	反応液に添加する水の重量 (g)	添加する水の重量倍 (OZ-41に對して)	水の添加方法	水を添加する間隔 (分)	水を添加する回数 (回)	水の添加開始から添加終了までの時間 (分)	得られたオランザの粗体 (g)	得られたオランザの収率 (%)	得られたオランザの純度 (%)
実施例1	70	60	3	間歇	10	4	42	19.8	84	99.85
実施例2	73	60	3	間歇	30	4	102	20.1	85	99.84
実施例3	67	60	3	間歇	10	11	133	18.8	80	99.88
実施例4	70	120	6	間歇	10	4	42	21.1	90	99.75
実施例5	70	60	3	間歇	60	4	192	18.4	78	99.87
実施例6	70	9	3	連続	-	1	10	2.67	76	99.25
実施例7	63	9	3	間歇	3	4	21	2.4	68	99.14
実施例8	77	9	3	間歇	5	3	19	2.67	73	99.06
比較例1	90	60	3	間歇	10	4	42	-	-	-
比較例2	50	60	3	間歇	10	4	42	15.28	65	98.00

10

20

30

40

---

フロントページの続き

- (56)参考文献 特表2008-508254(JP,A)  
特表2007-515428(JP,A)  
特表2001-517685(JP,A)  
特開平07-089965(JP,A)  
実験化学講座(続)2 分離と精製,丸善株式会社,1967年 1月25日,p.159-178,186-187
- (58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)  
C07D 495/04  
CAplus/REGISTRY(STN)