

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 165742 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3248/87

(51) Int.Cl.5

C 07 D 279/28

(22) Indleveringsdag: 25 jun 1987

(41) Alm. tilgængelig: 27 dec 1987

(44) Fremlagt: 11 jan 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 26 jun 1986 FR 8609261

(71) Ansøger: *Rhône-Poulenc Sante; "Les Miroirs" - 18, avenue d'Alsace; F-92400 Courbevoie, FR

(72) Opfinder: Christian *Berger; FR

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af surt maleat af levomepromazin

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

3248-87

Surt maleat af levomepromazin fremstilles ved adskillelse af (+)-10-(3-dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phe-nothiazin ved hjælp af (-)-L-di-p-toluyll-vinsyre og efterfølgende indvirkning af maleinsyre på moderluden fra kry-stallisationen af det neutrale salt af den højredrejende base. Det sure maleat af levomepromazin fås herved i godt udbytte.

DK 165742 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af surt maleat af levomepromazin ved adskillelse af $(\pm)$ -10-(3-dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phenothiazin ved hjælp af (-)-L-di-p-toluylvinsyre efterfulgt af indvirkning af maleinsyre.

Levomepromazin eller (-)-10-(3-dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phenothiazin er et terapeutisk middel, der er særlig interessant som beroligende, neuroleptisk og analgetisk middel.

Det er kendt at fremstille levomepromazin ved adskillelse af $(\pm)$ -10-(3-dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phenothiazin ved hjælp af forskellige adskillelsesmidler, såsom vinsyre (HU-patentskrift nr. 32 813, Chem. Abstr. 102 203977 w; HU-patentskrift nr. 157.158; Chem. Abstr. 72, 132762 w), dibenzoyl-(d)-vinsyre (HU-patentskrift nr. 152.208, Chem. Abstr. 63, 13279 b) eller med O-diacetyl-(-)-vinsyre-monoamid (PL-patentskrift nr. 66.636, Chem. Abstr. 80, 3541 q). Imidlertid fører disse fremgangsmåder ikke altid til tilfredsstillende udbytter eller kræver anvendelse af en væsentlig mængde adskillelsesmiddel, som undertiden kan være vanskeligt tilgængeligt.

Det har nu ifølge den foreliggende opfindelse vist sig, at surt maleat af levomepromazin kan fås i gode udbytter ud fra $(\pm)$ -10-(3-dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phenothiazin (racemisk base) ved krystallisation af det neutrale salt af den højredrejende base med di-p-toluylvinsyre og efterfølgende direkte krystallisation af det sure maleat af den venstredrejende base i moderluden fra krystallisationen af di-p-toluyl-tartratet af den højredrejende base.

Ifølge den foreliggende opfindelse gennemføres adskillelsen af $(\pm)$ -10-(3-dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phenothiazin med (-)-L-di-p-toluyl-

-vinsyre i følgende fire trin:

- 1) krystallisation af det neutrale salt af di-p-toluyyl-vinsyre og højredrejende base,
- 2) krystallisation af surt maleat af venstre-
5 drejende base (surt maleat af levomepromazin),
- 3) isolering af den tilbageværende racemiske base,
- 4) genvinding af di-p-toluyyl-vinsyre med henblik på recirkulering.

10 I almindelighed fås det neutrale salt af di-p-toluyyl-vinsyre med den højredrejende base ved gradvis afkøling af en omrørt varm opløsning (ca. 60°C) af en blanding af (±)-10-(3-dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phenothiazin og (-)-L-di-p-toluyyl-vinsyre i et
15 organisk opløsningsmiddel, såsom ethanol, hvori det neutrale salt af den højredrejende base er tungtopløseligt eller uopløseligt ved en temperatur nær 20°C, indtil en temperatur nær 20°C efter startning af krystallisationen ved hjælp af nogle krystaller af det neutrale salt
20 af di-p-toluyyl-vinsyre med den højredrejende base. I almindelighed er krystallisationen af det neutrale salt af di-p-toluyyl-vinsyre med den højredrejende base fuldstændig efter 4 timer.

Der anvendes fortrinsvis 0,25-0,5 mol (-)-L-
25 -di-p-toluyyl-vinsyre pr. mol anvendt racemisk base, eventuelt i nærværelse af myresyre.

Der anvendes en sådan mængde opløsningsmiddel, at den er tilstrækkelig til opløsning i varmen af blandingen af racemisk base og adskillelsesmiddel.

30 I almindelighed fås det sure maleat af levomepromazin ved tilsætning til filtratet, der hidrører fra fraskillelsen og vaskningen af det neutrale salt af den højredrejende base, af en tilstrækkelig mængde maleinsyre opløst i det samme opløsningsmiddel. Der anvendes
35 fortrinsvis 1 mol maleinsyre pr. mol adskilt racemisk base. Det sure maleat af levomepromazin, som udfælder, fraskil-

les ved filtrering.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan den racemiske base, som ikke er blevet adskilt, genvindes efter koncentreret og alkalisering, f.eks. ved hjælp af en vandig opløsning af natriumcarbonat, af moderluden fra krystallisationen af det sure maleat af levomepromazin og derefter ekstraktion med et egnet opløsningsmiddel.

Desuden kan (-)-L-di-p-toluyl-vinsyre, der er anvendt som adskillelsesmiddel, og som er til stede i det neutrale salt af den højredrejende base og i det basiske vaskevand, der hidrører fra isolering af den ikke-adskilte racemiske base, genvindes og recirkuleres.

F.eks. fortrænges den højredrejende base fra sit salt ved indvirkning af en base, og (-)-L-di-p-toluyl-vinsyre fås efter syrning af den basiske opløsning. I almindelighed er det muligt at genvinde mere end 80% af den anvendte (-)-L-di-p-toluyl-vinsyre.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen gør det muligt at fremstille surt maleat af levomepromazin med udbytter, der i almindelighed er over 85%, ud fra den racemiske base og under anvendelse af en ringe mængde adskillelsesmiddel.

Opfindelsen illustreres ved de følgende eksempler, der ikke skal opfattes som begrænsende.

25 Eksempel 1

a) I en trehalset kolbe på 250 ml, der er forsynet med en mekanisk omrører, en svaler og en nitrogentilledning, anbringes 16,5 g (0,05 mol) ($\pm$)-10-(3-dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phenothiazin, 10,15 g (0,025 mol) (-)-L-di-p-toluyl-vinsyre-monohydrat og 75 ml ethanol. Den omrørte blanding opvarmes til 60°C, indtil der fås en homogen opløsning. Der afkøles til 50°C, hvorefter krystallisationen startes ved tilsætning af nogle krystaller af det neutrale salt af di-p-toluyl-vinsyre og højredrejende base. Under fortsat omrøring holdes temperaturen på 50°C i 1 time, der afkøles til 20°C i løbet af 2 ti-

mer, og temperaturen holdes på 20°C i 1 time. De fremkomne krystaller fraskilles ved filtrering, vaskes to gange med 30 ml ethanol og tørres. Der fås på denne måde 12,99 g neutralt salt af di-p-toluyll-vinsyre og højredrejende 10-(3-

5 -dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phenothiazin.
 b) Til filtratet og vaskevæskan fra krystallisationen af det ovenfor fremstillede neutrale salt sættes en opløsning af 2,94 g (0,025 mol) maleinsyre i 11 ml ethanol. Der dannes spontant krystaller. Temperaturen
 10 holdes i 2 timer under omrøring nær 20°C og derefter i 18 timer ved 4°C. Efter filtrering fås der i et udbytte på 88% 9,76 g surt maleat af levomepromazin, der har følgende drejningsevne:

$$[\alpha]_D^{20} = -7,7^\circ \quad (c = 5, \text{ dimethylformamid}).$$

15 Basen, som frigøres fra en del deraf, har følgende drejningsevne:

$$[\alpha]_D^{20} = -15,15^\circ \quad (c = 5, \text{ chloroform}).$$

c) Moderluden fra krystallisationen af det sure
 20 maleat af levomepromazin koncentrerer til tørhed under formindsket tryk. Remanensen optages med 50 ml methylenchlorid, hvorefter der tilsættes en opløsning af 6 g natriumcarbonat i 60 ml vand. Blandingen omrøres i 1 time. Den vandige fase, som fraskilles ved dekan-

25 tering, vaskes med 10 ml methylenchlorid. Den organiske fase vaskes med 50 ml vand og tørres derefter over natriumsulfat. Efter filtrering og koncentrer under formindsket tryk fås 1,64 g (±)-10-(3-dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phenothiazin.

30 d) 12,99 g af det neutrale salt af di-p-toluyll-vinsyre og 10-(3-dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phenothiazin opløses i 50 ml methylenchlorid. Der tilsættes 70 ml vand, og pH-værdien indstilles til 11 ved tilsætning af 27,3 ml 1N natriumhydroxidopløsning. Methylenchloridfasen
 35 fraskilles ved dekantering og tørres over natriumsulfat. Efter filtrering og koncentrer under formindsket tryk

fås 7,53 g (+)-10-(3-dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phenothiazin, der har følgende drejningsevne:

$$[\alpha]_D^{20} = +15,8^\circ \quad (c = 5, \text{ chloroform}).$$

5

Den vandige fase (pH-værdi 11) og vaskevæsken, der hidrører fra isoleringen af den racemiske base, forenes. Der tilsættes 100 ml ethylacetat, og pH-værdien indstilles til 2 ved tilsætning af 69,3 ml 2N saltsyre. Den organiske
 10 fase fraskilles ved dekantering og tørres over natriumsulfat. Efter filtrering og koncentreret til tørhed under formindsket tryk fås 8,75 g (udbytte 86%) (-)-L-di-p-toluy-l-vinsyre, der har følgende drejningsevne:

$$15 \quad [\alpha]_D^{20} = -122,8^\circ \quad (c = 1, \text{ ethanol}).$$

Eksempel 2

a) I en trehalset kolbe på 100 ml, der er forsynet med mekanisk omrøring, tilbagesvaler og nitrogentil-
 20 ning, anbringes 6,57 g (0,02 mol) ($\pm$)-10-(3-dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phenothiazin, 2,09 g (-)-L-di-p-toluy-l-vinsyre-monohydrat, 0,38 ml 98%'s myresyre og 30 ml ethanol. Blandingen omrøres og opvarmes til 60°C, indtil der fås en homogen blanding. Der afkøles til 50°C og
 25 tilsættes derefter nogle krystaller af det neutrale salt af di-p-toluy-l-vinsyre og højredrejende base.

Temperaturen holdes på 50°C i 1 time, hvorefter der afkøles fra 50 til 20°C i løbet af 2 timer. Temperaturen holdes på 20°C i 1 time under omrøring. De fremkomne kry-
 30 staller fraskilles ved filtrering, vaskes to gange med 12 ml ethanol og tørres. Der fås på denne måde 3,98 g neutralt salt af di-p-toluy-l-vinsyre og højredrejende 10-(3-dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phenothiazin, der har følgende drejningsevne:

35

$$[\alpha]_D^{20} = +16,6^\circ \text{ (c = 5, chloroform)}.$$

b) Til filtratet og vaskevæsken fra krystallisationen af det ovenfor fremstillede neutrale salt sættes 1,16 g maleinsyre. Der fremkommer spontant krystaller ved en temperatur nær 20°C. Der omrøres i 2 timer ved en temperatur nær 20°C og derefter i 18 timer ved 4°C. Efter filtrering fås 3,52 g surt maleat af levomepromazin.

10 Basen, som er frigjort fra en del deraf, har følgende drejningsevne:

$$[\alpha]_D^{20} = -13,7^\circ \text{ (C = 5, chloroform)}.$$

P a t e n t k r a v .

1. Fremgangsmåde til fremstilling af surt maleat af levomepromazin ud fra ($\pm$)-10-(3-dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phenothiazin, k e n d e t e g n e t ved, at
5 ($\pm$)-10-(3-dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phenothiazin adskilles ved hjælp af (-)-L-di-p-toluyyl-vinsyre til dannelse af det neutrale salt af di-p-toluyyl-vinsyre og 10-(3-dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phenothiazin, hvorefter det sure maleat af levomepromazin udfældes
10 ved indvirkning af maleinsyre på moderluden fra krystallisationen af det neutrale salt af den højredrejende base, og den ikke-adskilte racemiske base eventuelt isoleres, og (-)-L-di-p-toluyyl-vinsyren genvindes.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der arbejdes i ethanol, som anvendes i
15 tilstrækkelig mængde til i varmen at opløse blandingen af ($\pm$)-10-(3-dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phenothiazin og (-)-L-di-p-toluyyl-vinsyre.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes 0,25-0,5 mol (-)-L-di-p-toluyyl-vinsyre pr. mol ($\pm$)-10-(3-dimethylamino-2-methyl-propyl)-2-methoxy-phenothiazin.
20

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes 1 mol maleinsyre pr. mol adskilt racemisk base.
25