

341159

PATENTE DE INVENCION

Your Case No. 21.520.

341159



*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento de resolución de dl 6-fenil-2,3,  
5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol"

==.==.==.==.==.==.==.==.

*Solicitante:* AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

==.==.==.==.==.==.==.==.

Esta invención se relaciona con un procedimiento de preparación y aislamiento de los compuestos químicos ópticamente activos l(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidromidazo(2,1-b)tiazol libre o sustancialmente libre de dextro-isómero contaminador y d(+)-6-

**POOR  
QUALITY**

341159



fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol libre o sustancialmente libre de l-isómero, y nuevos compuestos resultantes de los anteriores.

- El dl 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)-
5. tiazol ópticamente inactivo ha resultado ser un compuesto antelmíntico de amplio espectro, extremadamente eficaz para el tratamiento de la helmintiasis en animales domésticos. En la patente holandesa número 6.505.806, publicada el 12 de diciembre de 1965, se ha publicado un
  10. método para la preparación de este compuesto dl, así como informes sobre su útil actividad biológica. Este compuesto dl presenta un buen margen de seguridad para muchas especies huéspedes, pero para ciertas especies se necesitan mayores márgenes de seguridad. En los intentos
  15. de desarrollar más la utilidad de este compuesto y de mejorar su margen de seguridad, se han dedicado considerables esfuerzos para resolver este compuesto. Se ha descubierto ahora un procedimiento para resolver dicho compuesto en composiciones purificadas del dextro-compuesto
  20. o del levo-compuesto, cada uno de ellos libre de contaminación por el otro. Hasta ahora, todos los intentos de conseguir la resolución han fallado y anteriormente no se ha dispuesto de ningún medio para obtener el l(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol ópticamente
  25. activo como compuesto químico puro libre del isómero d, ni tampoco se ha dispuesto de ningún medio para aislar el d(+)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol ópticamente activo en forma purificada y libre o sustancialmente libre del l-isómero contaminador.
  30. Por consiguiente, es sorprendente descubrir que

30  
- 3 341159



las antípodas dextro y levo de este compuesto puedan producirse en formas sustancialmente puras esencialmente libres del otro isómero. También es sorprendente descubrir que la deseada actividad antelmítica o antihelmítica va asociada solamente a la forma levo y que el l(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol tiene un margen de seguridad mucho mayor en animales que el conocido compuesto dl racémico. Con el descubrimiento del incrementado margen de seguridad del l-compuesto, se prevé la utilidad de dicho l-compuesto y de su halurhidrato en animales de sangre caliente, tal como se ejemplifica específicamente más adelante. Aunque la forma dextro no tenía ninguna actividad antihelmítica, se observó que era tóxica. Comparando el dl-compuesto con el l-compuesto, observamos que el dl-compuesto tiene un punto de fusión de 90°C, mientras que los compuestos l ó d tienen un punto de fusión de 60 a 61,5°C y los tratamientos que usan la forma levo tienen un margen de seguridad doble que el de los tratamientos preparados a partir del compuesto dl racémico.

Además, se observó que aunque la forma dextro es antihelmínticamente inefectiva, posee su propia utilidad como intermedio en un nuevo procedimiento de preparación del dl-compuesto racémico y subsiguientemente del l-antípoda ópticamente activo y antihelmínticamente efectivo.

De acuerdo con la presente invención, el compuesto levo puede prepararse como compuesto cristalino o solución libre del compuesto dextro. Análogamente, el compuesto dextro puede prepararse en forma cristalina o como solución libre del antípoda levo.

341159



- El procedimiento que hemos descubierto para la resolución del dl 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol en sus formas dextro y levo, aprovecha la inesperada e impredecible propiedad de la sal del ácido canfor-10-sulfónico. A temperaturas superiores a 45°C aproximadamente, los 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazoles tanto dextros como levos forman sales con el ácido d-10-canforsulfónico, que son extremadamente solubles en cloroformo. Al descenderse la temperatura de la solución por debajo de 35°C aproximadamente, la sal d-10-canforsulfonato de 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol dextro experimenta una transición a un solvato que contiene evidentemente tres moléculas de cloroformo. Este solvato es muy insoluble en cloroformo y cristaliza como compuesto limpiamente cristalino, mientras que el levo-isómero no cristaliza en cloroformo. La recuperación de la sal d-ácida d-básica asciende aproximadamente al 90% de la cantidad teórica y es esencialmente pura desde el punto de vista óptico. Puede recristalizarse en cloroformo con recuperaciones del 95% aproximadamente. La sal d-10-canforsulfonato del 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol levo puede recuperarse del licor madre del que ha cristalizado su diastereo-isómero mediante evaporación de la mayor parte del cloroformo y adición de acetona caliente al residuo jarábico. Se separa una sal compleja de la solución caliente, que está compuesta aproximadamente de dos moléculas del ácido y de una molécula de la d-base y otra de la l-base. La filtración de la solución caliente separa esta sal, que contiene el resto de la l-amina, junto con parte de la
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

341159



d-amina. Esta sal racémica puede separarse en sus diastero-isómeros repitiendo la recristalización en cloroformo.

5. Cuando se deja enfriar el filtrado acetónico del que se recuperó la sal insoluble, se separan cristales del d-10-canforsulfonato de 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol levo. La producción de esta sal es aproximadamente del 70% de la cantidad teórica. Se obtiene en un elevado estado de pureza óptica, pero puede recristalizarse en acetona, si se desea.

10. Las sales diastero-isómeras, d-10-canforsulfonato de d(+)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol y d-10-canforsulfonato de l(-)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol, pueden convertirse en sus bases libres mediante tratamiento de las sales o preferiblemente soluciones de las sales con una amina, tal como amoníaco, o un hidróxido o carbonato metálico alcalino. Las bases 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazoles dextro o levo liberadas pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables mediante métodos conocidos de los expertos en el arte. El ácido canforsulfónico puede recuperarse también mediante procedimientos conocidos por los expertos en el arte y utilizarse en subsiguientes resoluciones.

20. Por simplificación, el procedimiento se ha descrito para el uso del ácido d-10-canforsulfónico. El procedimiento puede realizarse exactamente del mismo modo con el ácido l-10-canforsulfónico. Los compuestos obtenidos con este isómero serán idénticos en todas sus propiedades físicas y químicas a los obtenidos con el d-isó
- 25.
- 30.

- 6 -  
341159

mero, con la excepción de que girarán el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

- Aunque pueden obtenerse fácilmente ambas formas ópticamente activas de la amina a partir del ácido
5. d-10-canforsulfónico o del l-10-canforsulfónico, el d-ácido proporciona la mejor producción de la d-amina y el l-ácido proporciona la mejor producción de la deseada l-amina. Hemos observado que nuestro procedimiento puede realizarse para resolver el ácido dl-10-canforsulfónico en sus formas d y l. El ácido l-10-canforsulfónico es la forma preferida para preparar l(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol. La resolución de la dl-amina con un ácido 10-canforsulfónico ópticamente activo puede llevarse a cabo como se describe anteriormente
10. y las aminas ópticamente activas obtenidas pueden a su vez utilizarse para resolver el ácido dl-10-canforsulfónico. La resolución de la dl-amina y del ácido dl-10-canforsulfónico puede llevarse a cabo en la misma operación mediante el siguiente procedimiento. Se trata la dl-amina por lo menos con suficiente ácido d-10-canforsulfónico en cloroformo para causar la cristalización de la d-amina de la sal d-10-canforsulfonato de d(+)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol. Después de que se han recogido los cristales, se concentra el licor madre
15. en un jarabe y se añade acetona, que causa la separación de una sal racémica insoluble, quedando l(-)amina sustancialmente pura y su d-10-canforsulfonato en solución. La amina se recupera como la base libre y se combina con ácido dl-10-canforsulfónico en cloroformo caliente. El
20. producto que cristaliza al enfriar es la sal l-10-canfor-
- 25.
- 30.



341159

- sulfonato de 1(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol, que se separa como solvato de cloroformo altamente insoluble. Después de recogerse los cristales, se evapora el cloroformo y se sustituye por acetona caliente.
5. Ahora el d-10-canforsulfonato de 1(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol cristaliza de la solución al enfriarse. Las propiedades químicas y físicas de las sales obtenidas al resolver el ácido dl-10-canforsulfónico son idénticas a las obtenidas en la resolución de
10. la dl-amina con el d-ácido, con la excepción de que la sal l-amina l-ácido girará el plano de luz polarizada en la dirección opuesta respecto a la sal d-amina d-ácido. No se forma ninguna sal doble racémica en la resolución del ácido racémico con amina ópticamente activa.
15. Cuando se descomponen las diversas sales 10-canforsulfonatos, obtenemos la d-amina y la l-amina y los ácidos d-canforsulfónico y l-canforsulfónico. Determinadas modificaciones, tales como una variación en la relación ácido-amina y el uso de mezclas de disolventes o de
20. otros disolventes para algunas de las cristalizaciones, son permisibles pero no parecen ofrecer ninguna ventaja.
- Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento de la presente invención y los nuevos productos obtenidos mediante él.
25. EJEMPLO 1
- Se suspenden 188 g (0,785 moles) de hidrocloruro de dl 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol en una mezcla de 500 ml de agua y 500 ml de cloruro de metileno. Se agita mecánicamente la suspensión mientras se
30. añade una solución de hidróxido sódico al 20% hasta que



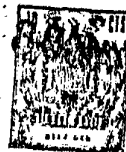
- la solución es básica. Se añade hielo de vez en cuando para mantener la temperatura por debajo del punto de ebullición del cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno es separada, lavada con agua, secada sobre carbonato potásico y evaporada. El residuo oleoso cristaliza con desprendimiento de calor cuando se vierte en una bombona que contiene 100 ml de éter. La base libre es lavada con éter. La producción de dl 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol es de 151,4 g (0,746 moles), 94%. El producto tiene un punto de fusión de 90°C.

EJEMPLO 2

- Se disuelve en 10 ml de etanol al 95% una mezcla de 2,04 g (10 m.moles) de dl-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol y 2,33 g (10 m.moles) de ácido d-10-canforsulfónico. Al reposar, se separan grandes cristales que son recuperados por filtración y lavados con etanol. Esta sal tiene un punto de fusión de 195 a 196°C y una rotación de +14,1° (C=16, H<sub>2</sub>O). Es el d-10-canforsulfonato de dl 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol. Esta sal recristalizó inalterada en acetonitrilo, nitrometano, cloruro de etileno y otros diversos disolventes. Es muy insoluble en metilisotutilcetona y acetona. Es un compuesto racémico libre y cuando se recupera la amina de esta sal, se observa que está totalmente irresuelta. Se resuelve tras su recristalización en cloroformo.

EJEMPLO 3

- Se deja cristalizar durante toda la noche a -28° una solución de 204,3 g (1 mol) de dl 6-fenil-2,3,4,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol y 232,3 g (1 mol) de ácido d-10-canforsulfónico en 1750 ml de cloroformo. El solva



- 9 -

341159

- to se recupera por filtración y se lava con cloroformo helado (400 ml). El solvato es secado (descompuesto) bajo nitrógeno durante 7 horas y luego en aire durante toda la noche. La producción del d-10-canforsulfonato de
5. d(+)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b) tiazol es de 202,5 g (0,464 moles), 92,8%, punto de fusión 139-140°,  $(\alpha)_D^{25} = +82,6$  (C = 16, H<sub>2</sub>O).
10. El trisolvato se separa sólo por debajo de su temperatura de transición, que es de 35° aproximadamente. El enfriamiento a 0° es aproximadamente tan eficiente como a -28°. Se separa en forma de finas agujas que son muy fáciles de filtrar y lavar. La solubilidad en cloroformo es sólo de 0,34 g por 100 ml a 0°. El solvato se torna pegajoso en aire en días húmedos, pero puede secarse en
15. vapor de agua o en aire en días secos. Seca a la sal no solvatada y evidentemente anhidra. El solvato funde aproximadamente a 35° y es soluble en cloruro de metileno y en acetona. Puede recristalizarse a partir de 2 ml ó menos por g de cloroformo, con una recuperación del 95%. El material recristalizado funde a 140-141° y tiene un  $(\alpha)_D^{25}$
20. de +83 (C= 15, H<sub>2</sub>O).

25. Siguiendo el anterior procedimiento y empleando ácido 1-10-canforsulfónico en lugar del ácido d-10-canfor sulfónico, se produce el 1-10-canforsulfonato de 1(-)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b) tiazol.

#### EJEMPLO 4

d-10-canforsulfonato de 1(-)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b) tiazol

30. Se retira y evapora en forma de jarabe el licor madre a partir del cual se prepara la sal en el ejemplo 3.



341159

- El jarabe, que aproximadamente en su mitad, en peso, es cloroformo, se trata con 1500 ml de acetona caliente. La solución resultante se mantiene casi en el punto de ebullición durante 10 minutos, en cuyo tiempo cristaliza el sólido. Los cristales son recogidos por filtración de la solución caliente. El material que queda sobre el filtro es lavado con 200 ml de acetona caliente y secado. Esta sal pesa 24,2 g (0,055 mol) y funde a 186-192°;  $(\alpha)_D^{25} = -14,7$  (C = 16, H<sub>2</sub>O). No es una sal ópticamente pura y puede resolverse mediante recristalización en cloroformo.
5. El licor madre (filtrado acetónico) se almacena a -15° durante toda la noche. El producto cristalino es recuperado por filtración y lavado con 150 ml de acetona fría. La producción de este d-10-canforsulfonato de 1(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol es de 168,1 g (0,385 moles), 77%, punto de fusión 130-132°,  $(\alpha)_D^{25} = -54,7$  (C = 16, H<sub>2</sub>O).
10. La producción de este d-10-canforsulfonato de 1(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol es de 168,1 g (0,385 moles), 77%, punto de fusión 130-132°,  $(\alpha)_D^{25} = -54,7$  (C = 16, H<sub>2</sub>O).
15. La producción de este d-10-canforsulfonato de 1(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol es de 168,1 g (0,385 moles), 77%, punto de fusión 130-132°,  $(\alpha)_D^{25} = -54,7$  (C = 16, H<sub>2</sub>O).

- El licor madre es evaporado, quedando 22,8 g de jarabe. Se disuelve el jarabe caliente en 100 ml de metilisobutílaetona caliente. El producto cristaliza al cabo de unos minutos. Se enfría la mezola a temperatura ambiente y se recupera el producto por filtración, lavándose seguidamente con metilisobutílaetona. Esta fracción pesa 16,74 g (0,038 moles), 7,7%, punto de fusión 128-130° (turbio),  $(\alpha)_D^{25} = -57,1$  (C = 16, H<sub>2</sub>O).
20. El licor madre es evaporado, quedando 22,8 g de jarabe. Se disuelve el jarabe caliente en 100 ml de metilisobutílaetona caliente. El producto cristaliza al cabo de unos minutos. Se enfría la mezola a temperatura ambiente y se recupera el producto por filtración, lavándose seguidamente con metilisobutílaetona. Esta fracción pesa 16,74 g (0,038 moles), 7,7%, punto de fusión 128-130° (turbio),  $(\alpha)_D^{25} = -57,1$  (C = 16, H<sub>2</sub>O).
25. El licor madre es evaporado, quedando 22,8 g de jarabe. Se disuelve el jarabe caliente en 100 ml de metilisobutílaetona caliente. El producto cristaliza al cabo de unos minutos. Se enfría la mezola a temperatura ambiente y se recupera el producto por filtración, lavándose seguidamente con metilisobutílaetona. Esta fracción pesa 16,74 g (0,038 moles), 7,7%, punto de fusión 128-130° (turbio),  $(\alpha)_D^{25} = -57,1$  (C = 16, H<sub>2</sub>O).

- La primera producción de cristales, 168 g, se recristaliza a partir de 5 ml por g de acetona (enfriada a -15°). La recuperación es de 158 g, 94%, punto de fusión 130-131°,  $(\alpha)_D^{25} = -56,3$  (C = 15, H<sub>2</sub>O).
30. Cuando el licor madre del procedimiento del ejem-

341159



plo 3 se obtiene con el procedimiento que emplea el ácido 1-canforsulfónico y dicho licor madre se trata de la manera antes expuesta, se obtiene el 1-10-canforsulfonato de d(+)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol.

5,

EJEMPLO 5d(+)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol

Se trata una solución de 150 g (0,344 moles) del d-10-canforsulfonato de d(+)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol en agua con 15,5 g (0,378 moles) de hidróxido sódico al 98% y la base liberada es extractada con cloroformo. La solución clorofórmica se lava con agua seguida de solución de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico. La evaporación del disolvente deja 72,1 g de residuo, que cristaliza en breve tiempo. La base libre obtenida tiene un punto de fusión de 60-61,5°C y una rotación óptica  $(\alpha)_D^{25} = +85,1$  (C = 10, Cl<sub>3</sub>CH).

10,

15,

EJEMPLO 6Hidrocioruro de d(+)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol

20,

Se disuelve la base libre d(+)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol en 112 ml de acetona y se añaden de una vez 178 ml de cloruro de hidrógeno isopropánico. Después de enfriar por debajo de 0°, se recupera la sal por filtración y se lava con acetona. El producto

25,

pesa 75,2 g (0,312 moles), 95%, del canforsulfonato, punto de fusión 227-227,5°,  $(\alpha)_D^{25} = +123,1^\circ$  (C = 15, H<sub>2</sub>O).

EJEMPLO 7l(-)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol

Se prepara una solución disolviendo 158,1 g (0,36 moles) del d-10-canforsulfonato de l(-)-6-fenil-2,3,5,6-te

30,



341159

- trahidroimidazo(2,1-b)tiazol en 400 ml de agua. La solución se clarifica mediante tratamiento con un poco de carbón vegetal "Darco G 60" y filtración. La sal se descompone añadiendo una solución de 16,3 g (0,4 moles) de hidróxido sódico al 98% en 100 ml de agua. La base libre es recuperada mediante 3 extracciones con cloroformo. Los extractos clorofórmicos son combinados, lavados con agua y con solución saturada de cloruro sódico y secados sobre sulfato magnésico. La evaporación del disolvente dejó 75 g de la base libre, que tenía un punto de fusión de 60-61,5°C y una rotación óptica  $(\alpha)_D^{25}$  de -85,1° (C = 10, Cl<sub>3</sub>CH).

EJEMPLO 8

15. Hidrocioruro de 1(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol

- Se disuelve la base libre 1(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol en 125 ml de acetona. Se elimina la turbidez mezclando un poco de carbón vegetal activo y filtrando. La solución acetónica se trata de una vez con 110 ml de cloruro de hidrógeno isopropanólico 3,82 N. El hidrocioruro cristaliza rápidamente. Después de enfriar, se recupera por filtración y se lava con acetona. La producción es de 84,0 g (0,349 moles), 96,9%, basado en el d-10-canforsulfonato. El producto tiene un punto de fusión de 227-229° y una  $(\alpha)_D^{25}$  de -122,9° (C = 15, H<sub>2</sub>O).

EJEMPLO 9Resolución del ácido dl-10-canforsulfónico

30. Se deja cristalizar por debajo de 0° durante toda la noche, una solución caliente preparada por disolu-

30 MAY.



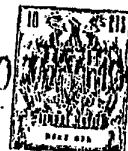
341159

5. çión de 8,5 g (0,0416 moles) de l(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol y 9,67 g (0,416 moles) de ácido dl-10-canforsulfónico en 83 ml de cloroformo. El solvato clorofórmico es recuperado por filtración y lavado con cloroformo frío y descompuesto mediante secado en una atmósfera de nitrógeno. La producción es de 8,66 g (0,0198 moles), 95% de la cantidad teórica del l-10-canforsulfonato de l(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol. El producto tiene un punto de fusión de 135-138° y una  $(\alpha)_D^{25}$  de -72,7 (C = 15, H<sub>2</sub>O) y se obtiene a partir de la solución. El producto es la imagen simétrica del d-10-canforsulfonato de d(+)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol y tendrá un punto de fusión de 141° y una  $(\alpha)_D^{25}$  de -84° después de su purificación.
10. El licor madre a partir del cual se filtra el solvato se evapora en forma de jarabe y se añaden 63 ml de acetona caliente. Se filtra la solución para separar un vestigio de material insoluble y se deja enfriar a -5°. Los cristales que se separan son recogidos por filtración y lavados con acetona fría. La producción es de 6,0 g (0,137 moles), 63%, punto de fusión 131,5-132,5° (turbio),  $(\alpha)_D^{25} = +50,0$  (C = 15, H<sub>2</sub>O). La sal es el d-10-canforsulfonato de l(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol. Este es el mismo producto preparado en el ejemplo 4.
15. EJEMPLO 10
20. Recuperación de d-10-canforsulfonato amónico
25. Se prepara una solución disolviendo 277,6 g (0,63 moles) de d-10-canforsulfonato de l(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol en 750 ml de etanol absoluto, calentando. Se añade amoníaco gaseoso a la solución agita
- 30.

#### EJEMPLO 10

#### Recuperación de d-10-canforsulfonato amónico

- Se prepara una solución disolviendo 277,6 g (0,63 moles) de d-10-canforsulfonato de l(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol en 750 ml de etanol absoluto, calentando. Se añade amoníaco gaseoso a la solución agita



da para descomponer la sal y precipitar el ácido d-10-canforsulfónico como la sal amónica, la sal es recuperada por filtración y lavada con etanol absoluto seguido de acetona. La sal recuperada pesa 102,6 g (0,41 moles). El filtrado se evapora en forma de jarabe, que es dividido entre cloroformo y solución de hidróxido amónico. La capa acuosa es separada y evaporada hasta sequedad, produciendo 44,7 g más (0,179 moles) de d-10-canfor sulfonato amónico, que pone la recuperación tal en un 93,5%. El 1(-)6-fenil,2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol se recupera por evaporación de la fase clorofórmica.

Pueden emplearse otros disolventes en lugar del etanol o bien la sal amónica puede obtenerse por evaporación del agua de una división hidróxido amónico/cloroformo. La sal amónica puede salarse también en soluciones acuosas.

EJEMPLO 11

Se enfría a 0° y se nuclea, una mezcla de dos fases de 8,72 g (20 milimoles) de d-10-canforsulfonato de dl-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo- $\overline{2,1-b}$ tiazol, 4,80 g (20 milimoles) de hidrocioruro de dl-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo $\overline{2,1-b}$ tiazol, 25 ml de agua y 7,16 g (60 milimoles) de cloroformo. Después de reposar durante el fin de semana a 0°, se recupera por filtración el solvato clorofórmico de d-10-canforsulfonato de d(+)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo $\overline{2,1-b}$ tiazol y se lava tres veces con porciones de 10 ml de agua helada, que ha sido saturada con cloroformo. El solvato es disuelto en agua, se añade hidróxido amónico y se recupera la amina por extracción con éter. La evaporación de la capa acuosa dejó 3,4 g



341159

30



- 15 -

(13,6 milimoles), 68,5%, de d-10-canforsulfonato amónico.

Se seca (sulfato sódico) el extracto etéreo y se evapora el disolvente. Se disuelve el residuo en acetona y se acidifica la solución con cloruro de hidrógeno iso-

5. propanólico 4N para precipitar el hidrocloreto amino. La producción de hidrocloreto de d(+)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol es de 3,10 g (12,9 milimoles), 64,5% del valor teórico, punto de fusión 226-230°C. La rotación específica,  $[\alpha]_D^{25}$ , es de +108° (C = 10, H<sub>2</sub>O) (ópticamente puro en un 93,5%).
- 10.

El filtrado del que se toma el solvato clorofórmico se alcaliniza con hidróxido amónico y se extrae la amina con cloruro de metileno. Se recupera la amina por evaporación del disolvente secado (carbonato potásico) y se convierte en el hidrocloreto. La producción es de 5,80 g (24,1 milimoles), 12,0% de la l(-)amina teórica disponible, punto de fusión 227-258°C. La rotación específica,  $[\alpha]_D^{25}$ , de este producto, es de -61,5° (C = 10, H<sub>2</sub>O), lo que indica que es de una pureza óptica del 74,5%.

15.

20.

#### EJEMPLO 12

Se enfría a 0° y se nuclea una mezcla bifásica de 8,72 g (20 milimoles) de d-10-canforsulfonato de dl-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, 4,08 g (20 milimoles) de dl-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, 20 mililitros de agua, 1,20 g (20 milimoles) de ácido acético y 7,16 g (60 milimoles) de cloroformo. Se agita la mezcla durante toda la noche a 0°, mientras cristaliza el solvato clorofórmico de d-10-canforsulfonato de d(+)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol. El solvato es recuperado por filtración y lavado tres veces con porciones de 15 ml de cloruro sódico al 10% que ha sido en

30.



341159

- 17 -



5. sulfonato sódico, 15 mililitros de agua y 3,58 g (30 milimoles) de cloroformo. Al enfriar a 0°, empieza a cristalizar el solvato de 1-10-canforsulfonato de 1(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol. Después de reposar durante el fin de semana, se recupera el solvato por filtración y se lava con una pequeña cantidad de agua helada, saturada con cloroformo. El solvato es inmediatamente recristalizado en 10 ml de cloroformo y secado para descomponer aquél. La producción es de 2,3 g (5,26 milimoles), 87% basado en el 1-10-canforsulfonato disponible. El producto tiene una rotación específica,  $[\alpha]_D^{25}$ , de -74,8°.

#### EJEMPLO 14

15. Se enfría a 0° y se nuclea un sistema bifásico de 4,82 g (20 milimoles) de hidrocioruro de 1(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, 10,16 g (40 milimoles) de dl-10-canforsulfonato sódico, 25 ml de agua y 7,16 g (20 milimoles) de cloroformo. El solvato cristaliza rápidamente. Después de reposar durante 1 hora a 0°, se recupera el solvato por filtración y se lava dos veces con porciones de 10 ml de 12 g de cloruro sódico, que ha sido enfriado a 0° y saturado con cloroformo. Se disuelve el solvato en acetona y se evapora esta solución hasta su secamiento. El 1-10-canforsulfonato de 1(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol seco pesa 7,6 g (17,4 milimoles), 87%. La rotación específica,  $[\alpha]_D^{25}$ , es de -73° (C = 15, H<sub>2</sub>O). Se recristaliza una parte alícuota de 7,2 g en 30 ml aproximadamente de cloroformo (se usa algún carbono activado para clarificar la solución). La recuperación es de 3,28 g, 73,5%, punto de fusión 139-140°C,  $[\alpha]_D^{25}$ , -82,6 (C = 15, H<sub>2</sub>O).
20. El ácido 1-canfor-10-sulfónico puede obtenerse de
- 25.
- 30.



esta sal mediante tratamiento con un hidróxido de metal alcalino o amónico, en el que se obtiene como sal.

Si es deseable usar el ácido 1-10-canforsulfónico para la resolución de dl-6-fenil-imidazo[2,1-b]tiazol, esta sal resultante puede tratarse con la amina dl en un disolvente adecuado para liberar la l-amina y obtener la sal 1-10-canforsulfonato de dl-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, que puede resolverse con cloroformo o con una mezcla de cloroformo y agua.

10.

EJEMPLO 15

Se inocularon ratones experimentalmente con treinta larvas infecciones de Nematospiroides dubius. Al cabo de 19 días, cuando los gusanos habían madurado, grupos seleccionados al azar de 8 ratones por cada nivel de dosificación de los tres compuestos (l), (dl) y (d) recibieron dosis orales simples mediante introducción directa en el estómago. Tres días después del tratamiento, los ratones fueron sacrificados, se les retiró el intestino delgado y se enumeraron los gusanos presentes. Se determinaron números medios de gusanos en el grupo de 8 ratones tratados en cada régimen y se calculó el porcentaje de eficacia de cada dosificación mediante comparación con números medios de gusanos en 10 ó 20 ratones de control que no habían recibido tratamiento con la droga, usando la fórmula habitual siguiente:

25.

promedio gusanos en controles -

$$\% \text{ eficacia} = \frac{\text{promedio gusanos en ratones tratados}}{\text{promedio de gusanos en los controles}} \times 100$$

30.

El ensayo B indica que el compuesto dextro es marcadamente inferior a los otros, mostrando menos del 50% de acti-

341159



5. vidad a razón de 48 mg/Kg, oralmente, mientras que una dosis oral de 150 mg/kg es elevadamente mortal para los ratones (véase más adelante). Los ensayos A y B muestran que el compuesto levo (ED<sub>50</sub>, aproximadamente 5 mg/kg) es aproximadamente de una actividad antihelmíntica doble que la del compuesto dextro-levo (ED<sub>50</sub>, aproximadamente 10 mg/Kg). La siguiente tabla I resume los anteriores resultados.

T A B L A I

10.	Dosis oral mg./kg.	% eficacia en ratones				
		Ensayo A		Ensayo B		
		Levo	Dextro levo	Levo	Dextro levo	Dextro
	2	0	-	0	-	-
	4	22	-	47	-	-
15.	6	-	0	69	10	-
	8	88	36	79	31	-
	12	-	71	97	61	-
	16	-	93	-	83	0
	32	-	-	-	-	22
20.	48	-	-	-	-	36

- EJEMPLO 16 -

25. Los anteriores resultados sobre la actividad comparada de 5 mg/kg del compuesto levo y 10 mg/kg del compuesto dextro-levo han sido confirmados en ensayos adicionales mediante procedimientos similares. El compuesto levo, a razón de 5 mg/kg eliminó por término medio un 68% de *N. dubius*, en tanto que el dextro-levo con una dosis doble, eliminó el 74% de los gusanos. De nuevo 30. (ensayo F), el compuesto dextro, con una dosis muy superior



40 mg/kg, separó solamente un 34% de los gusanos. Los resultados de los ensayos se muestran en la siguiente tabla II.

T A B L A II -ratones-

Ensayo	Compuesto	nº de ratones por dosis	%	eficacia a las do- sis mostrada, mg/kg.			
				5	10	20	40
5. C	dl	8		-	74	99	-
C	l	8		65	97	99	-
D	dl	8		-	77	-	-
10. D	l	8		74	-	-	-
E	dl	8		12	70	-	-
E	l	40		64	-	-	-
F	dl	5		-	-	98	-
F	d	17		-	-	-	34

15.

EJEMPLO 17

Se comparó en ratones blancos la aguda toxicidad oral y subcutánea de los tres compuestos. Todos los ratones fueron mantenidos durante 4 ó más días después de la dosificación. La mortalidad debida a la droga ocurrió predominantemente dentro de las cuatro primeras horas después de la administración. La siguiente tabla III muestra que no hay ninguna diferencia apreciable entre la aguda toxicidad oral de los tres compuestos. La toxicidad subcutánea aguda es también similar, pero el compuesto levo puede ser ligeramente menos tóxico que los otros. Los datos relativos a los ratones sobre una toxicidad similar y una actividad disimilar del compuesto levo comparado con el compuesto dextro-levo indican que el primero proporciona una mejora doble en el índice quimio-terapeutico, es decir, en seguridad,

30.





tro corderos tratados por nivel de tratamiento medica-  
mentado.

5. Los resultados indican que sobre una base de  
dosificación, el compuesto levo tiene aproximadamente una  
actividad doble que la del compuesto dextreo-levo-con-  
tra este importante nematodo helmíntico del cordero.

10. En otros ensayos sobre toxicidad subcutánea,  
los corderos recibieron 40 mg/kg del compuesto levo y  
los otros corderos recibieron 40 mg/kg del compuesto  
dextro-levo. Los cuatro corderos mostraron similares reac-  
ciones secundarias transitorias y suaves. Así, los dos  
compuestos poseen similar toxicidad subcutánea en dosi-  
ficaciones próximas a la máxima tolerada. En otros ensa-  
yos sobre toxicidad con dosificación subcutánea del com-  
15. puesto dextro-levo, 80 mg/ kg produjo la muerte de dos  
corderos de entre dos, y 60 mg/kg produjo unas reaccio-  
nes secundarias entre moderadas y severas en tres corde-  
ros y reacciones suaves en otros tres. Los datos se re-  
sumen en la siguiente tabla IV.

20.

T A B L A IV

Datos sobre actividad en corderos

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis oral,</u> <u>mg./kg.</u>	<u>% eficacia</u> <u>T. colubriformis</u>
Levo	2,5	72%
Levo	3,75	92%
Dextro-levo	2,5	33%
Dextro-levo	5,0	83%
Dextro-levo	7,5	97%

25.

EJEMPLO 19

30.

Ensayos comparativos sobre toxicidad con terne-

341159



30

- 23 -

- ras, cuatro de éstos recibieron, cada una de ellas, 40 mg/kg del compuesto l (dos dosis), dl (una dosis) y d (una dosis), intramuscularmente, usando un esquema "cruzado" y con un intervalo de una semana entre las
5. cuatro dosis sucesivas. Las reacciones secundarias observadas se produjeron rápidamente, no murió ningún animal y todos ellos se recuperaron dentro de un espacio de varias horas. El compuesto levo puede ser menos tóxico que los otros a la anterior dosificación, a juzgar por la siguiente tabla.
- 10.

T A B L A V

Aparición y severidad de reacciones secundarias

Compuesto, 40 mg/kg.	Suave a Suave	Suave a moderada	Moderada	Moderada a severa
15. <u>l</u>	4	4	0	0
<u>dl</u>	1	1	1	1
<u>d</u>	0	1	2	1

20. Dos semanas después de la última de las anteriores series de dosis de 40 mg/kg, las cuatro terneras fueron tratadas con 60 mg/kg intramuscularmente, con los siguientes resultados: una ternera, que recibió el compuesto dextro, mostró reacciones muy severas y murió en un espacio de tiempo de dos horas; una ternera que recibió el compuesto dextro-levo mostró moderadas reacciones secundarias transitorias; dos terneras que recibieron el compuesto levo mostraron síntomas transitorios entre suaves y moderados. Veinte días después de las anteriores dosis de 60 mg/kg, dos terneras
- 25.
30. supervivientes recibieron 90 mg/kg intramuscularmente



del compuesto levo o del dextro-levo, desarrollando ambas unas reacciones muy severas y muriendo al cabo de 105 y 50 minutos, respectivamente.

- Los anteriores datos con dosis de 60 y 90 mg/kg indican además que los tres compuestos tienen una toxicidad relativamente similar hacia el ganado vacuno, pero el compuesto levo puede ser algo menos tóxico en dosis inferiores a 90 mg/kg intramuscularmente.
5. Una comparación entre la toxicidad oral hacia el ganado vacuno del compuesto levo y del compuesto dextro-levo se realizó a 40 mg/kg mediante purga oral. Se empleó un esquema "cruzado", es decir dos animales recibieron, cada uno de ellos, primeramente el compuesto levo y otros dos el compuesto dextro-levo. Varias semanas después los cuatro animales fueron tratados de nuevo, pero los compuestos usados fueron intercambiados. Se observaron similares reacciones secundarias transitorias y suaves después de los cuatro tratamientos anteriores con cada uno de los dos compuestos, consistentes dichas reacciones principalmente en desasosiego intermitente durante varias horas. La dosificación de 40 mg/kg usada se aproxima a la máxima dosis tolerada para el compuesto dextro-levo.
10. En los otros ensayos sobre toxicidad hacia el ganado vacuno, usando el procedimiento de purga oral, dos de seis animales que recibieron 60 mg/kg del compuesto dextro-levo murieron después del tratamiento, en tanto que los otros cuatro animales mostraron reacciones secundarias entre suaves y moderadas.
15. En los otros ensayos sobre toxicidad hacia el ganado vacuno, usando el procedimiento de purga oral, dos de seis animales que recibieron 60 mg/kg del compuesto dextro-levo murieron después del tratamiento, en tanto que los otros cuatro animales mostraron reacciones secundarias entre suaves y moderadas.
20. En los otros ensayos sobre toxicidad hacia el ganado vacuno, usando el procedimiento de purga oral, dos de seis animales que recibieron 60 mg/kg del compuesto dextro-levo murieron después del tratamiento, en tanto que los otros cuatro animales mostraron reacciones secundarias entre suaves y moderadas.
25. En los otros ensayos sobre toxicidad hacia el ganado vacuno, usando el procedimiento de purga oral, dos de seis animales que recibieron 60 mg/kg del compuesto dextro-levo murieron después del tratamiento, en tanto que los otros cuatro animales mostraron reacciones secundarias entre suaves y moderadas.
30. En los otros ensayos sobre toxicidad hacia el ganado vacuno, usando el procedimiento de purga oral, dos de seis animales que recibieron 60 mg/kg del compuesto dextro-levo murieron después del tratamiento, en tanto que los otros cuatro animales mostraron reacciones secundarias entre suaves y moderadas.

341159



EJEMPLO 20

Se dividieron cierto número de cabezas de ganado vacuno, con infecciones de nematodos adquiridas por vía natural, en grupos de cinco animales que tenían números medios similares de huevos de nematodos en sus excrementos. Cinco animales fueron tratados mediante el procedimiento de purga oral con cada una de varias dosificaciones del compuesto dextro-levo o del levo y se retuvieron como controles dos grupos de cinco animales cada uno. Todos los animales fueron sacrificados tres o cuatro días después del tratamiento, se les sometió a autopsia, se contó el número de gusanos presentes en su cuajares y se determinó el porcentaje medio de eficacia por comparación con diez controles sin medicamentar.

Los resultados indicados seguidamente (tabla VI) muestran que el compuesto levo es considerablemente más activo que el compuesto dextro-levo contra el *T. axei* sobre una base de dosificación, pues, 2,5 mg/kg del primero tiene una eficacia por lo menos equivalente a 5,0 mg/kg y probablemente a 7,5 mg/kg del último. Se obtuvieron también resultados similares contra el *Haemonchus* y la *Ostertagia*. Sin embargo, como 5 mg/kg del compuesto dextro-levo resultaron altamente efectivos contra estos dos helmintos, a diferencia del *T. axei*, no puede efectuarse una comparación cuantitativa entre los dos compuestos.

T A B L A VI

Compuesto	Dosis oral mg/kg	% eficacia (Nº medio gusanos)		
		<i>Trichostrongylus axei</i>	<i>Haemonchus</i>	<i>Ostertagia</i>
Ninguno	-	(10,500)	( 370)	(1,600)



	Levo	2,5	93%	99%	96%
			(716)	( 5)	(64)
		5,0	94%	100%	91%
			(680)	(0)	(136)
5.	Dextro-levo	5,0	60%	100%	90%
			4,150	(0)	(165)
		7,5	94%	100%	96%
			(640)	(0)	(72)

10. Los datos citados en los ejemplos 14 a 16 indican que los compuestos levo y dextro-levo tienen una toxicidad similar en los ganados lanar y vacuno y que la actividad cuantitativa del compuesto levo es mayor contra algunos, por lo menos, importantes nematodos de estos rumiantes. Por consiguiente, el compuesto levo puede usarse con mayor seguridad que el compuesto dextro-levo.

N O T A

20. Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con el número Ser. No. 554.307 de 1 de Junio de 1966, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Invención

25.

30.

341159



- 27 -

30 MAY 1967

por 20 años en España sobre: " PROCEDIMIENTO DE RESOLUCION DE DL 6-FENIL-2,3,5,6-TETRAHIDROIMIDAZO (2,1-B)TIAZOL", caracterizándose por lo siguiente:

5. 1.- Procedimiento de resolución de dl 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b) tiazol, caracterizado porque comprende el tratamiento de dicho compuesto con cloroformo y ácido l-10-canfolsulfónico o ácido d-10-canforsulfónico y la separación del solvato clorofórmico cristalizado del licor madre.
10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la evaporación del licor madre; el tratamiento del residuo con acetona caliente; la separación de una sal racémica insoluble consistente en d-10-canforsulfonato de dl 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol y l -10-canforsulfonato de dl 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol; y la separación, de la mezcla acetónica, de d-10-canforsulfonato de l(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol ó l-10-canforsulfonato de d(+)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol.
20. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque comprende el tratamiento de los d ó l-10-canforsulfonatos de l(-)6-fenil-2,3,4,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol o de los de ó l-10-canforsulfonatos de d(+)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol con agua y un hidróxido metálico alcalino; la extracción de la mezcla con cloroformo y la recuperación, de la mezcla clorofórmica de d(+)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b) tiazol sustancialmente libre del l-isómero, o de l(-)6-fenil-2,3,4,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol.
25. 30.

341159

30 MAY



imidazo(2,1-b)tiazol, sustancialmente libre del d-isó-  
mero.

- 4.- Procedimiento según cualquiera de las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque comprende el tratamiento de l(-)6-fenil-2,3,4,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)-tiazol o de d(+)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)-tiazol con acetona y la mezcla de un haluro de hidrógeno alcohólico inferior con dicha solución acetónica, para producir un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en halurhidratos de l(-)6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazol y de d(+)-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo (2,1-b)tiazol.

- 5.- "Procedimiento de resolución de dl 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b) tiazol", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de veintiocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 MAY. 1967

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

GRUPO 2 AFBSO Y MODELO  
a. o. Firmado: F. Hernández Rata

.....  
.....  
.....  
.....  
.....