

363028



21 FEB. 1969

PATENTE DE INVENCION

SO. 3282.

Memoria Descriptiva

sobre:

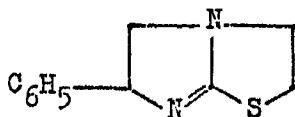
ESTADO TECNICA	
ASOCIACION I. P. C.	
CLASE C	07
SUBCLASE D	

"PROCEDIMIENTO PARA RESOLVER FENIL-6 TETRAHIDRO-
-2,3,5,6 IMIDAZO [2,1-b] TIAZOL RACEMICO".

Solicitante: RHONE-POULENC S.A., entidad francesa,
residente en: 22, Avenue Montaigne,
PARIS 83, Francia.

La presente invención se refiere a un pro-
cedimiento de desdoblamiento del fenil-6 tetrahidro-
2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol:

5.





21 FEB. 1969

Ya se conoce utilizar la mezcla racémica, principalmente en forma de base o de clorhidrato,

- como antihelmíntico. Igualmente se conoce que el isómero levógiro es responsable de la actividad antihelmíntica de la mezcla racémica, mientras que el isómero dextrógiro es prácticamente ineficaz como antihelmíntico y además tóxico. Ningún procedimiento de separación de los isómeros ópticos se conoce hasta el presente con la excepción de un procedimiento que
5. utiliza los isómeros ópticos del ácido camfo-10 sulfónico; sin embargo, su realización práctica implica el empleo de temperaturas relativamente bajas del orden de 0 a -28°C .

- Se ha encontrado ahora un procedimiento de separación de los isómeros ópticos del fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol por solubilización fraccionada o por cristalización fraccionada en medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico de los l- o d-dibenzoil-tartratos neutros de dl-fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol.
15. 20.

- La mezcla de partida (mezcla equimolar de dibenzoil tartratos de los isómeros dextrógiro y levógiro del fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol) se obtiene por métodos conocidos, por ejemplo, por reacción de un ácido dibenzoiltartárico ópticamente activo o de una de sus sales alcalinas sobre la base racémica o sobre una de las sales de la base racémica, tal como el clorhidrato.
- 25.

- El disolvente de solubilización o de cristalización fraccionada de esta mezcla inicial es el
- 30.



- agua o el alcohol, siendo este último de preferencia un alcohol de bajo peso molecular que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, tal como el metanol, el etanol o el n-propanol. Igualmente se pueden utilizar
5. las mezclas de alcoholes o las soluciones acuosas de alcoholes. La temperatura de solubilización o de cristalización fraccionada puede variar entre amplios límites, pero en la práctica se opera frecuentemente a temperaturas comprendidas entre 0 y 35°C. La separación fraccionada se efectúa frecuentemente en presencia de sales alcalinas en particular sales de sodio.
- 10.

- A partir del dibenzoiltartrato neutro de base ópticamente puro así aislado, se puede obtener por métodos conocidos la base ópticamente pura y sus restantes sales.
- 15.

Los ejemplos siguientes dados a título no limitativo ilustran la invención y muestran como pueden ponerse en práctica.

EJEMPLO 1 -

20. A una solución de 358 g (1 mol) de ácido 1-dibenzoiltartárico en 300 cm³ de metanol se añaden en 15 minutos a 29°C, 334 cm³ de sosa metanólica 1,99 N (es decir, 0,66 moles de sosa). En la solución homogénea obtenida, se vierten en 20 minutos entre 24 y 27°C, una solución de 272 g (1,33 moles) de dl-fenil-6 tetrahydro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol en 660 cm³ de metanol. A la solución homogénea obtenida, se añaden aún 800 cm³ de agua.
- 25.

- Se evapora entonces la mayor parte del metanol, después se evapora bajo presión reducida entre
- 30.



21 FEB.

- 20 y 30°C hasta la producción de cristales. Después de aislar por filtración cristales, se continúa la evaporación bajo presión reducida del filtrado hasta nueva formación de cristales. Repitiendo la operación se obtienen cuatro lotes de cristales que después de lavados con agua y secados dan un total de 158,8 g de l-dibenzoiltartrato neutro de l-fenil-6 tetrahydro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol de poder rotatorio específico $[\alpha]_D^{25} = -130^\circ$ (solución metanólica de 4 g/100 cm³ de solución).
- 5.
- 10.

Para preparar el clorhidrato del isómero le vógiro, se forma en primer lugar la base, a continuación se la combina con ácido clorhídrico como sigue:

- A una mezcla de 150,8 g de l-dibenzoiltartrato neutro de l-fenil-6 tetrahydro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol, 880 cm³ de agua y 880 cm³ de cloruro de metileno se añaden en 30 minutos, a 23°C, 81 cm³ de una lejía de sosa 5,27 N (0,426 moles). Tras decantación de la capa orgánica inferior y extracción de la fase acuosa con dos veces 550 cm³ de cloruro de metileno, se reúnen las capas orgánicas, se las lava con cuatro veces 550 cm³ de agua (pH del agua del cuarto lavado = 8,3). Se trata la solución orgánica con 5 g de negro de carbono (CECA 50 S), durante 15 minutos a 20°C después se filtra sobre 5 g de agente filtrante (CLARCEL), y se lava el filtrado con dos veces 25 cm³ de cloruro de metileno.
- 15.
- 20.
- 25.

- Se hace borbotear en el filtrado ácido clorhídrico gaseoso hasta pH 2,5 a 3. El clorhidrato de l-fenil-6 tetrahydro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol
- 30.

21 FEB



5. precipita. Se filtra a 5°C, se lava con dos veces 100 cm³ de cloruro de metileno y dos veces con 100 cm³ de acetona. De este modo, se obtienen 84,3 g de producto blanco, cristalizado anhidro, de poder rotatorio específico $[\alpha]_D^{25} = -119^\circ$ (solución acuosa de 8 g/100 g de solución) que funde a 226°C (banco Kofler) cuyo contenido en cloro es igual al contenido teórico. El rendimiento con relación a la teoría, en clorhidrato levógiro es, pues, del 55,2 %, calculado sobre la base racémica de partida.
- 10.

EJEMPLO 2 -

15. En una suspensión agitada de 179 g (0,5 moles) de ácido l-dibenzoiltartárico en 1030 cm³ de agua, se añaden en 10 minutos a 26°C, 666 cm³ de una lejía de sosa 5N (0,33 moles), después se añaden en 15 minutos entre 26 y 35°C, 135,8 g (0,66 moles) de dl-fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol. Se prosigue la agitación a 35°C durante aún 1 hora 30 minutos después de finalizada la adición, después
20. se filtra la masa reaccional a 5°C. El precipitado se lava sobre filtro con dos veces 100 cm³ de agua y después se seca. De este modo, se obtienen 75 g de producto seco cristalino blanco de l-dibenzoiltartrato neutro de l-fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol de poder rotatorio específico $[\alpha]_D^{25} = -128,1^\circ$ (solución metanólica de 4 g/100 cm³ de solución).
- 25.

30. Continuando como en el ejemplo 1, se obtienen, a partir de este l-dibenzoiltartrato, 43 g de clorhidrato de l-fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol que funde a 227°C (banco Kofler). El

21 FEB



rendimiento en clorhidrato levógiro sobre la base racémica es, pues, del 54,2%.

EJEMPLO 3 -

5. Se mantiene en agitación una suspensión de 358 g (1 mol) de ácido l-dibenzoiltartárico y de 320 g (1,33 moles) de clorhidrato de dl-fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol en 800 cm³ de agua. En esta mezcla homogeneizada por agitación se añaden en 10 minutos entre 27 y 35°C, 200 cm³ de una lejía de sosa 10 N (2 moles) después se mantiene bajo agitación, entre 25 y 35°C, durante 2 horas 30 minutos tras la finalización de la adición de la sosa. Se detiene la agitación, se filtra la masa reaccional a 25°C y se lava el precipitado con tres veces 100 cm³ de agua. De este modo, se obtienen después de secado 175 g de cristales blancos de l-dibenzoiltartrato de l-fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol de poder rotatorio específico $[\alpha]_D^{25} = -130^\circ$ (solución metanólica de 4 g/100 cm³ de solución).
- 10.
- 15.
20. Continuando como en el ejemplo 1 se obtienen 96,6 g de cristales blancos de clorhidrato de l-fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol que funde a 227°C (banco Kofler), es decir, pues, con un rendimiento del 60,4% sobre el clorhidrato de la base racémica de partida.
- 25.

- N O T A -

30. Descrita 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 modifica-

