

379008

379008

PATENTE DE INVENCIÓN

SECCION TECNICA		SO. 3535.
CLASIFICACION P. C.	B01 A61	B01
CLASE	B01	A61
SUBCLASE	d	k



*Memoria Descriptiva*

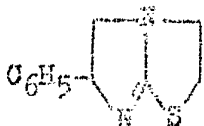
*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA SEPARACION DEL ISOMERO LEVOGIRO DEL FENIL-6 TETRAHIDRO-2,3,5,6 IMIDAZO [2,1-b] TIAZOL.

*Solicitante*

RHONE-POULENC S.A., entidad francesa,  
residente en : 22, Avenue Montaigne,  
PARIS 8e, Francia.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la separación del isómero levógiro del fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol:



5.

POOR QUALITY

379008



a partir de mezclas de producto racémico y de isómero levógiro.

5. Ya se conoce utilizar la mezcla racémica principalmente en forma de base o de clorhidrato, como antihelmíntico. Igualmente es conocido 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. Así, pues, es ventajoso poder disponer del isómero levógiro puro.

10. Se conocen ya procedimientos para la separación del isómero levógiro por separación fraccionada de sales isómeras activas puras de ácidos orgánicos con átomo de carbono asimétrico (ácido camfo-10 sulfónico, derivados del ácido glutámico) y de la base racémica fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol. En cada caso para obtener el isómero levógiro puro de la base al cabo de un número razonable de cristalizaciones o de disoluciones fraccionadas, conviene buscar los mejores disolventes y los intervalos de temperaturas óptimas. No es posible prever para cada nuevo ácido activo utilizado estas condiciones y su determinación será a menudo laboriosa.

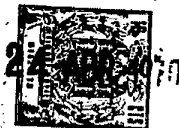
20. Se ha encontrado ahora un procedimiento que permite emplear todos los ácidos activos ópticamente puros, incluso en las condiciones en las que la separación del isómero levógiro puro del fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol no es perfecta, caracterizado porque la sal de ácido orgánico ópticamente activo y de fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazo
- 25.
- 30.

-3-  
379008



5. [2.1-b] tiazol, previamente enriquecido en base levógira, se transforma en una mezcla de clorhidratos de base levógira y de base racémica y porque el clorhidrato de base levógira se aísla por disolución selectiva en agua.
10. A título de ejemplo, se podrá emplear como ácido orgánico ópticamente puro el ácido l-di (p-toluil) tartárico. La precipitación fraccionada de la sal ácida de la base racémica en una mezcla agua-metanol permitirá aislar un precipitado enriquecido en sal ácida de base levógira. Esta precipitación está favorecida por adición de agua (de 300 a 500 ml de agua por litro de metanol) o por refrigeración (por ejemplo, de 50 a 0°C por tramos).
15. A partir del l-di (p-toluil) tartrato de base enriquecida en sal de base levógira se obtiene el clorhidrato correspondiente por los métodos usuales (por ejemplo, alcalinización con amoníaco y a continuación precipitación del clorhidrato de la base por
20. borboteo de gas clorhídrico seco en una solución cloro metilénica de la base).
25. El clorhidrato de base levógira se separa del clorhidrato de base racémica por disolución fraccionada en agua. Se emplean aproximadamente 50 a 100 g de agua por cada 100 g de clorhidrato a tratar y se opera a una temperatura comprendida, aproximadamente, entre 0° y 15°C. Siendo el clorhidrato levógiro más soluble en agua que el clorhidrato racémico, resulta que cuanto mayor sea la proporción de clorhidrato levógiro en la mezcla inicial, mayor será la cantidad de
- 30.

379008



agua necesaria.

5. En caso dado, se podrá purificar aún el clorhidrato de base levógira por disolución en agua seguida de precipitación por un producto soluble en agua, como la acetona. Se eliminan así impurezas químicas.

El ejemplo siguiente está destinado a ilustrar un modo práctico de realización de la invención.

EJEMPLO -

10. En un recipiente provisto de una agitación mecánica se cargan sucesivamente 77 g de clorhidrato de fenil-6 tetrahydro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol enriquecida al 66,7 % de isómero levógiro total (es decir, 0,320 moles de base total, de las cuales 66,6 % son de producto racémico y 33,4 % son de producto levógiro libre) y 50 ml de agua a 7°C. Se agita durante una hora manteniéndola a esta temperatura, a continuación se filtra el sólido, se le escurre y se le lava con 4 veces 15 ml de cloruro de metileno.

15. Sobre el filtro quedan 50 g de clorhidrato de fenil-6 tetrahydro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol que por valoración da 95 % de producto racémico. Por concentración del filtrado a sequedad se obtienen 24 g de clorhidrato de base levógira de poder rotatorio específico  $[\alpha]_D^{25} = -118^{\circ}$  (en solución a 5 g/100 ml de solución acuosa).
20. 25.

30. Un nuevo tratamiento con agua permite obtener el clorhidrato de la base levógira pura. Se cargan 22,8 g de clorhidrato levógiro  $[\alpha]_D^{25} = -118^{\circ}$  y 18,8 g de agua a 7°C en un recipiente provisto de una agitación mecánica. Tras agitación durante una hora a 7°C se fil-



- tra y escurre: quedan sobre el filtro 1,5 g de clorhidrato de fenil-6 tetrahydro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol no solubilizado y que por valoración da 83% de producto racémico. Se concentra el filtrado con el fin
5. de llevar su contenido en agua al 18,5 % (en peso por peso de solución). Se precipita entonces el clorhidrato levógiro por adición de 24 volúmenes de acetona por volumen de agua residual. Tras filtración a -5°C y secado se obtienen 20,2 g de clorhidrato de fenil-6 tetrahydro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol levógiro de poder rotatorio específico  $[\alpha]_D^{25} = -125^{\circ}$  (en solución a 5 g/100 ml de solución acuosa). Se aísla, pues, de este modo el clorhidrato levógiro con un rendimiento de 83% sobre el clorhidrato levógiro libre de la mezcla.
10. El clorhidrato de partida enriquecido en base levógira se ha preparado de la forma siguiente:
- Se disuelven en 4.400 ml de metanol 289 g de ácido l-di (p-toluil) tartárico (es decir, 0,75 moles), a continuación se añaden en 15 minutos, bajo agitación,
15. 153 g de fenil-6 tetrahydro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol racémico (0,75 moles) y se mantiene a 35°C la solución metanólica obtenida. Se vierten a esta solución entonces, en 30 minutos, a dicha temperatura, 1.740 g de agua, a continuación se refrigera a 31°C en 50 minutos la solución límpida. Aparece entonces un precipitado. Se mantiene la masa durante 1 hora a 31°C y se filtra a esta temperatura. Se aíslan sobre el filtro 174 g de l-di (p-toluil) tartrato ácido de fenil-6 tetrahydro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol, enriquecido al 66% en isómero levógiro de poder rotatorio específico  $[\alpha]_D^{25} =$
20. 30.



-112<sup>a</sup> en solución a 5 g/100 ml de solución metanólica.

5. Refrigerando el filtrado sucesivamente a 20°C y a continuación a 0°C se aislan dos precipitados sucesivos, pero cuyo contenido en isómero levógiro decrece, el contenido global de estos dos últimos precipitados es de 60,5 % en isómero levógiro para un peso global de 141 g.

10. Disolviendo en caliente y precipitando en frío como anteriormente el conjunto de las sales ácidas enriquecidas por medio de la mezcla agua-metanol a razón de 400 ml de agua y 1.000 ml de metanol por 100 g de sal a purificar, se obtienen 200 g de l-di (p-toluil) tartrato ácido de fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol que contiene globalmente 71,3 % de isómero levógiro.

15. Se transforma el di (p-toluil) tartrato en clorhidrato por alcalinización, extracción y a continuación acidificación con ácido clorhídrico.

20. En un medio constituido por 1.300 g de agua y 650 ml de cloruro de metileno se cargan 200 g de l-di (p-toluil) tartrato ácido de base enriquecida al 71,3 % de isómero levógiro, a continuación bajo buena agitación se añaden en 10 minutos, a 20°C, 75 ml de amoníaco de 22° B° (es decir, 10,8 N).

25. Se deja reposar, se decanta la fase orgánica inferior, se extrae la capa superior acuosa por 500 ml de cloruro de metileno, se reúnen las capas orgánicas y se las lava por 500 ml de agua. Tras decantación y filtración sobre carbón activo (Negro CECA 50 S), la solución clorometilónica se somete a borboteo con ácido

30.

379008

clorhídrico seco, bajo agitación, manteniendo la temperatura hacia 10°C, hasta pH 2,5-3.

5. El clorhidrato precipitado se filtra y a continuación se lava dos veces por 100 ml de cloruro de metileno. Se obtienen de este modo 77 g de clorhidrato de fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol enriquecido al 66,7 % de isómero levógiro y de poder rotatorio específico  $[\alpha]_D^{25} = -42,52$  en solución a 5 g/100 ml de solución acuosa.

10.

- N O T A -

15. 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 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 Francia, con fecha 24 de abril de 1969, bajo el número 69-13.030, 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, por 20 años en España: PROCEDIMIENTO PARA LA SEPARACION DEL ISOMERO LEVOGIRO DEL FENIL-6 TETRAHIDRO-2,3,5,6 IMIDAZO [2,1-b] TIAZOL; caracterizándose por lo siguiente:

25.

- 1ª.- Procedimiento para la separación del isómero levógiro del fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol, caracterizado porque se transforma una sal de ácido orgánico ópticamente activo y de fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol, previamente

30.



enriquecido en base levógira, en una mezcla de clorhidrato de base levógira y de base racémica, y el clorhidrato de base levógira se aísla por disolución fraccionada en agua.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el enriquecimiento en base levógira se efectúa por precipitación fraccionada en medio agua-metanol del 1-di(p-toluid)tartrato ácido de la base racémica.

10. 3ª.- Procedimiento para la separación del isómero levógiro del fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazo [2,1-b] tiazol; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 24 ABR 1970  
RHONE-POULENC, S.A.,

.. GOMEZ ACEBO Y MODER  
.. s. Firmador: F. Hernández Ruiz