

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 130062



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

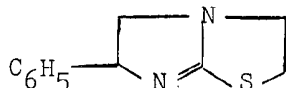
(51) Int. Cl. C 07 d 91/42

(52) Kl. 12p-10/10

(21) Patentsøknad nr.	1576/70
(22) Inngitt	23.4.1970
(23) Løpedag	23.4.1970
(41) Søknaden alment tilgjengelig fra	26.10.1970
(44) Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt	1.7.1974
(30) Prioritet begjært fra:	24.4.1969 Frankrike, nr. 69-13030

- (71)(73) Rhône-Poulenc S.A.,
22 Avenue Montaigne,
Paris, Frankrike.
- (72) François Dewilde, 50 Avenue Saint-Marc, Massy (Essonne),
Guy Gabriel Frot, 2 Avenue de Verdun, Noisy-Le-Sec,
(Seine-St.-Denis), begge: Frankrike.
- (74) Bryns Patentkontor A/S
- (54) Fremgangsmåte for adskillelse av hydrokloridet
av den venstredreiende isomere av 6-fenyl-
2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]-tiazol.

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for adskillelse
av hydrokloridet av den venstredreiende isomer av 6-fenyl-2,3,5,6-
tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol med formelen



idet det gås ut fra en blanding av hydrokloridet av den venstre-
dreiende isomer og hydrokloridet av det racemiske produkt.

130062

Det er kjent at man kan anvende den racemiske blanding, hovedsakelig i baseform eller i hydrokloridform, som et antelmintisk eller markfordrivende middel. Det er likeledes kjent at den venstredreie isomer er ansvarlig for den racemiske blandings antelmintiske aktivitet, mens den høyredreie isomer er praktisk talt uvirksom som antelmintisk middel og til og med giftig. Det er altså fordelaktig å kunne anvende den venstredreie isomer i ren form.

Man kjenner allerede fremgangsmåter for adskillelse av den venstredreie isomer ved fraksjonert adskillelse av rene, aktive isomere salter av organiske syrer med et asymmetrisk karbonatom (10 kamfer-sulfonsyrederivat av glutaminsyre) og den racemiske basen 6-fenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol. For å få den rene venstredreie isomer av basen etter et rimelig antall fraksjonerte krystalliseringer eller oppløsninger, må man i hvert enkelt tilfelle søke de optimale oppløsningsbetingelser og de optimale temperaturintervaller. Det er ikke mulig at for hver aktiv ny syre som anvendes, å forutse disse betingelser og bestemmelsene av disse betingelser blir ofte omstendelig.

Man har nå funnet en fremgangsmåte som muliggjør anvendelsen av alle rene, optisk aktive syrer, til og med under betingelser der separeringen av den rene venstredreie isomer av 6-fenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol ikke er fullstendig. Oppfinnelsen vedrører altså en fremgangsmåte for adskillelse av hydrokloridet av den venstredreie isomer av 6-fenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol fra en blanding av hydrokloridet av den venstredreie isomer og hydrokloridet av det racemiske produkt, idet fremgangsmåten er karakterisert ved at man behandler blandingen av hydroklorider med vann ved en temperatur mellom 0 og 15°C, idet man anvender 50-100 g vann pr. 100 g hydrokloridblanding og at man deretter oppsamler væskefasen.

Som ren, optisk aktiv organisk syre kan man anvende 1-di(p-toluyll)vinsyre. Fraksjonert utfelling av det sure salt av den racemiske base i en blanding av vann og metanol muliggjør isolering av en utfelling som er anriket på surt salt av den venstredreie base. Denne utfelling begunstiges ved tilsetning av vann (fra 300 til 500 ml vann pr. liter metanol) eller ved avkjøling.

130062001

(f.eks. trinnvis fra 50 til 0°C). Idet det gæes ut fra l-di(p-toluyll)-tartratet av basen, som er anriket på salt av den venstredreieende base, kan man få tilsvarende hydroklorider i henhold til vanlige metoder (f.eks. alkalisering med ammoniakk etterfulgt av utfelling av hydrokloridet av basen ved gjennombobling av tørr klorhydrogengass i en metylenkloridoppløsning av basen).

Hydrokloridet av den venstredreieende base separeres fra hydrokloridet av den racemiske base ved fraksjonert oppløsning i vann. Man anvender ca. 50-100 g vann pr. 100 g behandlet hydroklorid, og man arbeider ved en temperatur mellom ca. 0 og 15°C. Den venstredreieende hydroklorid er mer oppløselig i vann enn den racemiske hydroklorid, hvorav det følger av jo større andel av den venstredreieende hydroklorid er i den opprinnelige blanding, desto større bør vannmengden være.

Ved behov kan man ytterligere rense hydrokloridet av den venstredreieende base ved oppløsning i vann etterfulgt av utfelling ved hjelp av et i vann oppløselig stoff, som acetone. Man eliminerer således de kjemiske forurensninger.

Oppfinnelsen skal forklæres nærmere ved hjelp av følgende eksempel.

Eksempel.

I en beholder som er utstyrt med en mekanisk omrører, innføres suksessivt 77 g hydroklorid av 6-fenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo/2,1-b/7tiazol, som er anriket til totalt 66,7% venstredreieende isomere (dvs. 0,320 mol base totalt, hvorav 66,6% racemisk base og 33,4% fri venstredreieende base), samt 50 ml vann ved 70°C.

Man omrører i 1 time ved denne temperatur, hvorefter man filtrerer det faste stoffet, avvanner filtratet og vasker med 4 ganger 15 ml metylenklorid.

På filteret fåes 50 g hydroklorid av 6-fenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo/2,1-b/7tiazol inneholdende 95% racemisk produkt.

Ved konsentrering av filtratet til tørrhet fåes 24 g hydroklorid av den venstredreieende base med en spesifikk dreiningsvæne $\frac{1}{D} = 118$ (målt i vannoppløsning inneholdende 5 g pr. 100 ml).

En ny behandling med vann muliggjør å oppnå rent hydroklorid av den venstredreieende base. Ved 7°C satses 22,8 g av det

130062

venstredreiende hydroklorid $[\alpha]_D^{25} = -118^\circ$, og 18,8 g vann i en beholder som er utstyrt med en mekanisk omrører. Etter omrøring i 1 time ved 7°C filtrerer man og avvanner utfellingen. På filteret fåes 1,5 g hydroklorid av 6-fenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol inneholdende 83% racemisk produkt. Man konsentrerer filtratet, således at dets vanninnhold blir 18,5 vektprosent. Man utfeller deretter det venstredreiende hydroklorid ved tilsetning av 24 volum aceton pr. volum tilbakeblivende vann. Etter filtrering ved -5°C og tørkning fåes 20,2 g hydroklorid av venstredreiende 6-fenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol med en spesifikk dreiningsevne $[\alpha]_D^{25} = -125^\circ$ (målt i vannoppløsning inneholdende 5 g pr. 100 ml). Man isolerer altså den venstredreiende hydroklorid i et utbytte på 83%, beregnet på fri venstredreiende hydroklorid.

Utgangsblandingen som er anriket på venstredreiende base, er fremstilt på følgende måte:

I 4400 ml metanol oppløses 289 g 1-di(p-toluy1)-vinsyre (0,75 mol). Deretter tilsettes i løpet av en tid på 15 minutter under omrøring 153 g racemisk 6-fenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol (0,75 mol). Den dannede metanoloppløsning holdes ved 35°C . 1740 g vann helles ved denne temperatur i metanoloppløsningen i løpet av 30 minutter. Deretter avkjøles den klare oppløsning til 31°C i 50 minutter. Derved dannes en utfelling. Reaksjonsmassen holdes i 1 time ved 31°C og filtreres deretter ved denne temperatur. På filtratet isoleres 174 g surt 1-di(p-toluy1)-tartrat av 6-fenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol, som til 68% er anriket med venstredreiende isomer og som har en spesifikk dreiningsevne $[\alpha]_D^{25} = -112^\circ$ (målt i metanol oppløsning inneholdende 5 g pr. 100 ml).

Man avkjøler filtratet først til 20°C og deretter til 0°C og på denne måte isoleres suksessivt to utfellinger hvis innhold av venstredreiende isomer avtar. De to siste utfellinger veier tilsammen 141 g og har et totalt innhold av venstredreiende isomer på 60,5%.

Ved oppløsning i varme og gjenutfelling i kulde som ovenfor av alle de anrikede sure saltene sammentatt ved hjelp av en blanding av vann og metanol i forholdet 400 ml vann og 1000 ml metanol pr. 100 g salt fåes 200 g surt 1-di(p-toluy1)-tartrat av 6-fenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol inneholdende totalt

130062

71,3% venstredreie isomer.

Man overfører di(p-toluy1)-tartratet til hydroklorid ved alkalisering, ekstrahering og surgjøring med klorhydrogensenyre.

I et medium som består av 1300 g vann og 650 ml metylenklorid, innføres 200 g av det sure 1-di(p-toluy1)tartratet av den til 71,3% venstredreie isomer anrikede base. Under kraftig omrøring tilsettes deretter ved 20°C under 10 minutter 75 ml ammoniakk med et innhold på 22° Be (10,8 N).

Blandingen får deretter henstå, hvoretter man avdekanterer den undre organiske fase og ekstraherer den øvre vannfase med 500 ml metylenklorid. Man forener de organiske sjikt og vasker det med 500 ml vann. Etter dekantering og filtrering gjennom aktivt kull (Noir CECA 50 S) bobles tørr klorhydrogengass under omrøring gjennom metylenkloridopløsningen ved en temperatur på ca. 10°C. Klorhydrogentilførselen fortsettes til en pH-verdi på 2,5-3.

Det utfelte hydroklorid frafiltreres og vaskes deretter to ganger med 100 ml metylenklorid. Således fåes 77 g hydroklorid av 6-fenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol, som til 66,7% er anriket med venstredreie isomer og som har en spesifikk dreiningsevne $[\alpha]_D^{25} = -42,5^\circ$ (målt i vannopløsning inneholdende 5 g pr. 100 ml).

P a t e n t k r a v .

Fremgangsmåte for adskillelse av hydrokloridet av den venstredreie isomer av 6-fenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol fra en blanding av hydrokloridet av den venstredreie isomer og hydrokloridet av det racemiske produkt, k a r a k t e r i s e r t v e d at man behandler blandingen av hydroklorider med vann ved en temperatur mellom 0 og 15°C, idet man anvender 50-100 g vann pr. 100 g hydrokloridblanding og at man deretter oppsamler væskefasen.

(56) Anførte publikasjoner:

Alment tigjengelig norsk søknad nr. 700/69