



(11) FREMLÆGGESESSKRIFT 142583

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 513/04



(21) Ansøgning nr. 1868/77 (22) Indleveret den 28. apr. 1977

(24) Løbedag 28. apr. 1977

(44) Ansøgningen fremlagt og fremlæggeskriftet offentliggjort den 24. nov. 1980

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(30) Prioritet begæret fra den
1. maj 1976, 17883/76, GB

-
- (71) PFIZER CORPORATION, Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colon, PA.
(72) Opfinder: John Eric Thorpe, 34 The Crescent, St. Stephens, Canter=
bury, Kent, GB.

- (74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Internationalt Patent-Bureau.
-

- (54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af dl(racem)- eller l-formen af derivater af 6-(m-aminophenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo(2,1-b)thiazol eller syreadditionssalte heraf.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af dl(racem)- eller l-formen af hidtil ukendte derivater af 6-(m-aminophenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol(m-aminotetramisol) med den almene formel I (se kravet), hvori Hal betegner F, Cl, Br eller I, og gruppen -CONH er knyttet til 3- eller 4-stillingen i pyridinringen, eller ikke-toksiske syreadditionssalte heraf.

De omhandlede forbindelser kan anvendes til bekæmpelse af indvoldsorme hos varmblodede dyr og hos mennesker.

"Hal" er fortrinsvis Cl, Br eller I.

Af typiske ikke-toksiske syreadditionssalte kan der nævnes hydrochlorider, hydrobromider, hydroiodider, nitrater, sulfater,

acetater, lactater, oxalater og citrater. Hydrochloriderne er de foretrukne salte.

De forbindelser med formlen I, hvori gruppen -CONH er knyttet til 3-stillingen i pyridinringen, foretrækkes.

Foretrukne enkeltforbindelser er 6-{m-(6-chlornicotinoylamino)phenyl}-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol (dl- eller l-formen) og hydrochloriderne heraf.

l-formerne er de mest foretrukne former for de omhandlede forbindelser.

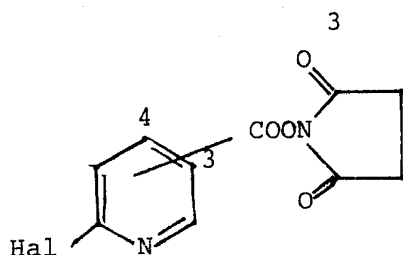
Fra tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.147.857 kendes anthelminthisk virkende derivater (l- og dl-former) af 6-(m-aminophenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol, og herunder er der angivet sådanne derivater, hvori aminogruppen er substitueret med pyridylcarbonyl, thiazolylcarbonyl og furfurylcarbonyl. De med de her omhandlede forbindelser nærmest beslægtede blandt disse heterocyclisk substituerede forbindelser er 6-{m-(pyridyl-carboxamido)phenyl}-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazoler med en usubstitueret pyridylgruppe, men de her omhandlede forbindelser er disse sidstnævnte forbindelser virkningsmæssigt overlegne, som det vil fremgå af nedenstående forsøgsdata.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

De omhandlede forbindelser kan således fremstilles ved omsætning af dl- eller l-formen af 6-(m-aminophenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol(m-aminotetramisol) med formlen II (se kravet) med en syre med formlen III (se kravet), hvori Hal har den ovennævnte betydning, og gruppen -COOH er knyttet til 3- eller 4-stillingen i pyridinringen, eller med et funktionelt ækvivalent derivat heraf som acyleringsmiddel, f.eks. et syrehalogenid, en "aktiveret" ester eller et blandet anhydrid af forbindelsen med formlen III.

Foretrukne syrehalogenider er syrechloridet og -bromidet. De kan fremstilles ved konventionelle fremgangsmåder, f.eks. ved omsætning af den frie syre med henholdsvis thionylchlorid eller -bromid.

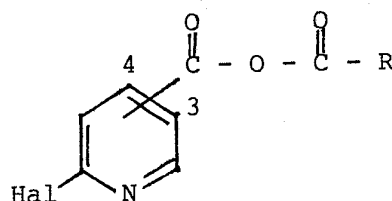
Den foretrukne "aktiverede" ester er succinimidoesteren med formlen



IV

hvor Hal har den ovennævnte betydning, og gruppen $-\text{COO}$ er knyttet til 3- eller 4-stillingen i pyridinringen. Også denne kan fremstilles ved konventionelle fremgangsmåder, f.eks. ved omsætning af den frie syre med N-hydroxysuccinimid i nærværelse af et dehydratiserende middel, f.eks. dicyclohexylcarbodiimid. En anden foretrukken "aktiveret" ester er phthalimidoesteren.

Egnede blandede anhydrider har formelen V



V

hvor Hal har den ovennævnte betydning, gruppen $-\text{C}(=\text{O})-$ er knyttet til 3- eller 4-stillingen i pyridinringen, og R betegner en C_1 - C_6 -alkyl- eller C_1 - C_6 -alkoxygruppe, fortrinsvis en t-butyl- eller iso-butoxygruppe. De kan fremstilles ved konventionelle fremgangsmåder, f.eks. ved omsætning af den frie syre med henholdsvis det tilsvarende alkylchlorid eller alkylchlorformiat, f.eks. pivaloylchlorid eller isobutylchlorformiat, i nærværelse af en base, såsom triethylamin.

dl-(Racemisk) eller l-m-aminotetramisol bør anvendes som udgangsmateriale, alt efter som man ønsker henholdsvis dl- eller l-formen af produktet I. dl-m-Aminotetramisol kan opspaltes i dets d- og l-isomere ved anvendelse af den i USA-patentskrifterne nr. 3.673.205 og 3.463.786 beskrevne fremgangsmåde. Dog kan l-formen af produktet I også opnås ved opspaltning af dl-formen i dens dextro- og lævo-antipoder. Hertil kan der benyttes den i britisk patentskrift nr. 1.402.689 beskrevne fremgangsmåde.

Selv om de omhandlede forbindelser kan fremstilles ved omsætning af forbindelsen II med den frie syre III, er det mest foretrukket at anvende syren i form af dens syrechlorid eller blandede anhydrid V, hvor R er en C_1 - C_6 -alkylgruppe.

Når der anvendes den frie syreform II, skal reaktionen almindeligvis udføres i nærværelse af et dehydratiserende middel, såsom di-

cyclohexylcarbodiimid.

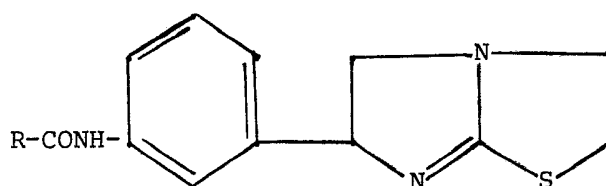
Ved en typisk fremgangsmåde, der indebærer omsætning af forbindelsen II med et syrechlorid af en forbindelse III, opløses forbindelsen II i et egnet opløsningsmiddel, f.eks. vandigt methanol, pH-værdien sænkes til f.eks. 5 med fortyndet saltsyre, blandingen afkøles, og syrechloridet tilsættes. Efter omrøring af reaktionsblandingen ved stuetemperatur i flere timer kan den fortyndes med et passende opløsningsmiddel, f.eks. methylenchlorid, og pH-værdien kan hæves til f.eks. 10 med en base, såsom natriumhydroxid. Det organiske lag fraskilles derefter og vaskes til neutralitet med vand, og det ønskede produkt kan udkrystalliseres ved henstand eller kan udvindes ved inddampning af opløsningen til tørhed.

Ved en typisk fremgangsmåde, der indebærer omsætning af forbindelsen II med et blandet anhydrid af en forbindelse III, kan forbindelsen II opløses i et egnet opløsningsmiddel, f.eks. vandigt methanol, pH-værdien sænkes til f.eks. 5, opløsningen afkøles, og det blandede anhydrid tilsættes til den afkølede opløsning. Efter omrøring af reaktionsblandingen ved stuetemperatur i 4 timer tilsættes der et passende opløsningsmiddel, f.eks. methylenchlorid, og pH-værdien hæves til f.eks. 10 ved tilsætning af en base, såsom natriumhydroxid. Det organiske lag fraskilles og vaskes med vand, der er gjort svagt surt (pH 6) med f.eks. fortyndet saltsyre. Herved ekstraheres uomsat amin II i den vandige fase. Efter adskillelse vaskes den organiske fase gentagne gange med fortyndet vandig saltsyre (pH 1) til ekstraktion af produktet i en vandig fase, idet urenheder tilbageholdes i den organiske fase, og de vandige vaskevasker hældes sammen og gøres basiske til f.eks. pH 10 med f.eks. natriumhydroxid. Frisk opløsningsmiddel, f.eks. methylenchlorid, tilsættes derefter til ekstraktion af det ønskede produkt i den organiske fase. Efter fraskillelse og tørring kan produktet opnås ved inddampning af den organiske fase til tørhed. Om nødvendigt kan produktet omkrystalliseres af et passende opløsningsmiddel, f.eks. acetone.

De ikke-toksiske syreadditionssalte af de omhandlede forbindelser kan fremstilles ud fra den tilsvarende frie base ved konventionelle fremgangsmåder. F.eks. kan hydrochloriderne fremstilles ved at blande en opløsning af den frie base i et egnet opløsningsmiddel, f.eks. ethanol, med en opløsning af hydrogenchlorid i et egnet opløsningsmiddel, f.eks. ethanol. Hydrochloriderne kan almindeligvis opnås som et bundfald ved koncentreret af den opnåede opløsning.

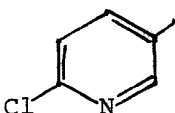
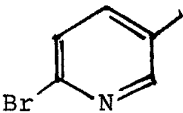
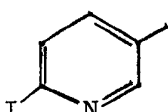
De omhandlede forbindelser er særlig virksomme mod nematoder, der optræder i maven og tarmene hos får og kvæg.

Virkningerne af de omhandlede forbindelser mod helminthen *N. dubius*, og til sammenligning de tilsvarende virkninger af halogenpyridyl-analoge, som falder uden for gruppen af de her omhandlede forbindelser, samt af usubstitueret-pyridyl-analoge som angivet i tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.147.857, er anført i nedenstående tabel, hvor forbindelserne er angivet ved betydningen af R i følgende formel

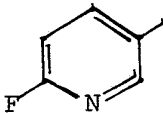
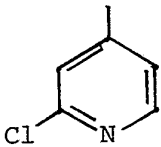
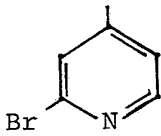
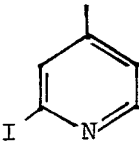
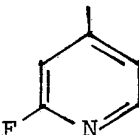


Tabel

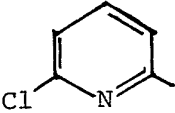
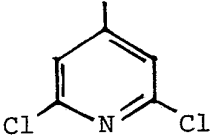
1. Halogenpyridyl-analoge af m-aminotetramisol, fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

<u>R</u>		<u>Dosis (mg/kg)</u>		
		<u>12,5</u>	<u>6,2</u>	<u>3,1</u>
(a)	 % udryddelse (<i>N.dubius</i>)	100	100	97
(b)	HCl-salt af (a) ovenfor	"	100	100
(c)	1-form af (a) ovenfor	"	100	100
			(desuden 88% ved 1,56 mg/kg og 65% ved 0,76 mg/kg)	
(d)	 "	99	98	89
(e)	 "	98	91	80

Tabel (fortsat)

	<u>R</u>		<u>Dosis (mg/kg)</u>		
			<u>12,5</u>	<u>6,2</u>	<u>3,1</u>
(f)		% udryddelse (N.dubius)	74	85	62
(g)		"	100	96	94
(h)	HCl-salt af (g) ovenfor	"	98	99	62
(i)		"	99	99	76
(j)		"	100	75	55
(k)		"	89	84	58

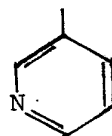
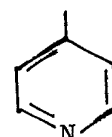
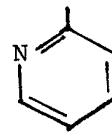
2. Halogenpyridyl-analoge uden for gruppen af de her omhandlede forbindelser.

(a)		"	95	65	50
(b)		"	37	0	0

Tabel (fortsat)

		Dosis (mg/kg)		
		<u>12,5</u>	<u>6,2</u>	<u>3,1</u>
(c)	</			

3. Usubstitueret-pyridyl-analoge.

(a)	 <chem>Cc1ccccn1</chem>	"	86	63	11
(b)	 <chem>Cc1ccncc1</chem>	"	82	0	0
(c)	 <chem>Cc1ccncc1</chem>	"	{ 98 88	94 54	14 34
(d)	HCl-salt af (c) ovenfor		92	47	1

Ved sammenligning af resultaterne, navnlig ved dosen 3,1 mg/kg, ses det, at de her omhandlede forbindelser er de nært beslægtede sammenligningsforbindelser virkningsmæssigt overlegne i udpræget grad.

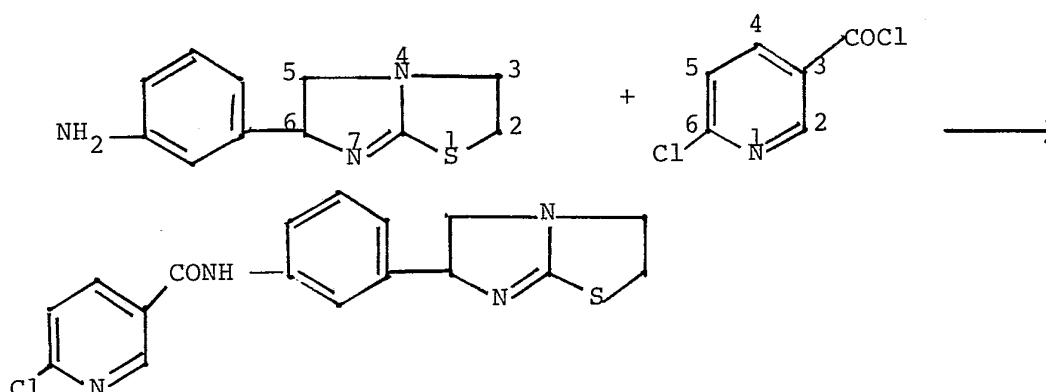
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

A. 6-Chlornicotinoylchlorid.

67 g 6-chlornicotinsyre behandledes med 130 ml thionylchlorid, og den opnåede blanding opvarmedes under tilbagesvaling i 2 timer. Efter inddampning til tørhed tilsattes der 60 ml petroleumsether med kogekområde 60-80°C, og opløsningen inddampedes igen til tørhed. Den opnåede remanens blev taget op i petroleumsether (kogekområde 60-80°C), og opløsningen filtreredes. Ved delvis inddampning af filtratet og derefter afkøling opnåedes det ønskede produkt, 6-chlornicotinoylchlorid, som et hvidt bundfald, der udgjorde 73 g, smp. 45-47°C. Produktet karakteriseredes ved infrarød spektroskopi og anvendtes direkte i det næste trin uden yderligere rensning.

B. dl-6-{m-(6-Chlornicotinoylamino)phenyl}-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol



42 g dl-6-(m-Aminophenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol (dl-m-aminotetramisol) opløstes under omrøring i en blanding af 200 ml methanol og 50 ml vand, og pH-værdien indstilledes på 5 med 2 N saltsyre. Blandingen afkøledes derpå i en is/vand-blanding og tilsattes 67 g 6-chlornicotinoylchlorid, fremstillet som i ovenstående afsnit A. Den opnåede blanding omrørtes ved stuetemperatur natten over. Blandingen fortyndedes derefter med ca. 500 ml methylenchlorid, og pH-værdien indstilledes på 10 med 1 N natriumhydroxidopløsning. Det organiske lag fraskiltes, vaskedes til neutralitet med vand og henstilledes, hvorved der udkrystalliserede det ønskede produkt, dl-6-{m-(6-chlornicotinoylamino)phenyl}-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol, der udgjorde 52,6 g, smp. 135-138°C. Produktet frafiltreredes. Ved inddampning af filtratet opnåedes der en anden

udbyttmængde på 6,8 g af produktet.

Analyse %:

Fundet: C 54,75; H 4,18; N 15,04.

Beregnet for $C_{17}H_{15}ClN_4OS \cdot 1/2H_2O$: C 55,51; H 4,35; N 15,24.

C. Monohydrochloridet af dl-6-{m-(6-chlornicotinoylamino)phenyl}-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol.

58,4 g af produktet fra afsnit B opløstes delvis i 800 ml ethanol ved opvarmning. Derpå tilsattes der 6 g hydrogenchloridgas i 300 ml ethanol, og der opnåedes fuldstændig opløsning. Ved inddampning af blandingen til et mindre rumfang opnåedes der krystaller, som ved NMR-analyse ($DMSO-d_6$) viste sig at indeholde 1 mol ethanol. Til fjernelse af ethanolet tørredes krystallerne i en vakuumovn ved $90^\circ C$ i 3 dage til opnåelse af det ønskede produkt, monohydrochloridet af dl-6-{m-(6-chlornicotinoylamino)phenyl}-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol, der udgjorde 52,3 g, smpt. $230-235^\circ C$.

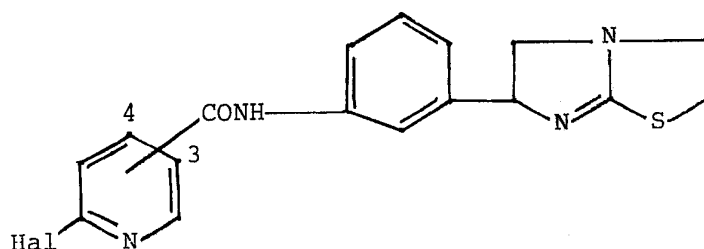
Analyse %:

Fundet: C 50,35; H 4,16; N 13,40; Cl 8,51.

Beregnet for $C_{17}H_{15}N_4ClOS \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$: C 50,50; H 3,96; N 13,86; Cl 8,79.

Eksempel 2-5

Følgende dl-imidazo[2,1-b]thiazolderivater fremstilledes ved lignende fremgangsmåder som de i eksempel 1 angivne ud fra den tilsvarende halogenpyridincarboxylsyre og thionylchlorid:



Eksempel nr.	Hal	Stilling for tilknytning af -CONH til pyridinkernen	Form isoleret	Smp. (°C)	Analyse % (teoretiske værdier i parenteser) C H N		
2	chlor	4-stilling	fri base, 1/4H ₂ O	188-189°	56,22 (56,19)	4,03 4,27	15,05 14,43
3	chlor	4-stilling	mono-hydrochlorid, 1/2H ₂ O	248-249°	50,90 (50,50)	4,09 3,96	13,96 13,86
4	fluor	3-stilling	fri base, 2H ₂ O	115-120°	53,85 (53,96)	4,33 5,02	13,88 14,80
					Molekylvægt ud fra massespektraldata 342.		
5	fluor	4-stilling	fri base, 1H ₂ O	158-159°	56,49 (56,66)	4,28 4,72	15,43 15,55

Eksempel 6

A. 6-Bromnicotinsyre.

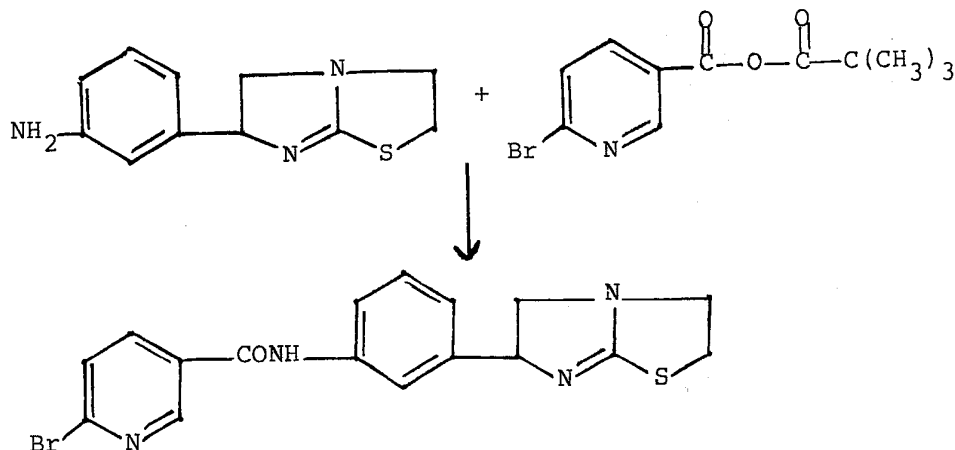
18 g phosphorpentabromid sættes forsigtigt til 4,17 g 6-hydroxynicotinsyre, og den opnåede blanding opvarmedes under omrøring i ca. 1/4 time ved 70-80°C og derefter 1 time ved 120°C. Under opvarmningen størknede den opnåede mørkerøde væske til en gul masse. Efter afkøling sættes massen til isvand, og det dannede hvide bundfald af 6-bromnicotinsyre frafiltreredes, vaskedes med vand og omkrystalliseredes af vandigt ethanol, udbytte 4 g, smp. 190-195°C. Forbindelsen anvendtes direkte idet næste trin.

B. 6-Bromnicotinsyre, anhydrid med pivalinsyre.

2,02 g 6-bromnicotinsyre, fremstillet som i ovenstående afsnit A, omrørtes i 50 ml tør ether indeholdende 1 g triethylamin. 1,2 g pivaloylchlorid opløstes i 10 ml tør ether og sættes dråbevis over et tidsrum på 15 minutter til opløsningen af nicotinsyren, som omrørtes og holdtes ved 0°C. Den dannede hvide suspension omrørtes ved 0°C i yderligere 1/2 time og derefter ved stuetemperatur i 1 1/2 time. Bundfaldet af triethylamin-hydrochlorid frafiltreredes. Filtratet vaskedes med fortyndet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og derefter med vand, tørredes over vandfrit magnesiumsulfat og ind-

dampedes til tørhed til opnåelse af det ønskede produkt, anhydridet af 6-bromnicotinsyre med pivalinsyre, som et hvidt fast stof, der udgjorde 2,8 g. Anhydridet karakteriseredes ved infrarød spektroskopi og anvendtes direkte i næste trin uden yderligere rensning.

C. dl-6-{m-(6-bromnicotinoylamino)phenyl}-2,3,5,6-tetrahydroimidazo-[2,1-b]thiazol.



1,76 g af det i afsnit B fremstillede anhydrid sattes til en opløsning af 880 mg dl-6-(m-aminophenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo-[2,1-b]thiazol i en 0-10°C kold blanding af 16 ml methanol og 4 ml vand, idet pH-værdien af methanolopløsningen var blevet indstillet på 5 med fortyndet saltsyre før tilsætningen af anhydridet. Den opnåede blanding omrørtes ved stuetemperatur i 24 timer. Derpå tilsættes der 50 ml methylenchlorid og 5 ml vand, og pH-værdien indstilles på 10 med 2 N natriumhydroxidopløsning. Det organiske lag fraskiltes, vaskedes med vand med pH 6 indeholdende fortyndet saltsyre til ekstraktion af uomsat amin i den vandige fase, fraskiltes og vaskedes gentagne gange med fortyndet vandig saltsyre med pH 1 til fjernelse af yderligere urenheder. De vandige faser fra de gentagne vaskninger med saltsyre med pH 1 blev hældt sammen, gjort basisk med 2 N natriumhydroxidopløsning til pH 10 og ekstraheret med methylenchlorid. Efter fraskillelse tørredes den organiske fase, og opløsningsmidlet fjernedes ved afdampning til opnåelse af et hvidt fast stof, dl-6-{m-(6-bromnicotinoylamino)phenyl}-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol, der omkrystalliseredes af acetone. Udbyttet af produktet var 204 mg, smp. 149-153°C, molekylvægt bestemt ud fra massespektraldata 403.

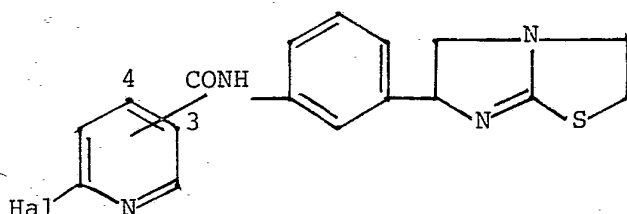
Analyse %:

Fundet: C 50,96; H 4,30; N 12,81.

Beregnet for $C_{17}H_{15}N_4OSBr$: C 50,62; H 3,72; N 13,89.

Eksempel 7-9

De følgende dl-imidazo[2,1-b]thiazolderivater fremstilledes ved lignende fremgangsmåder som de i eksempel 6, afsnit C angivne ud fra dl-6-(m-aminophenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol og anhydridet af den tilsvarende halogenpyridincarboxylsyre med pivalinsyre:



Eksempel nr.	Hal	Stilling for tilknytning af -CONH til pyridinkernen	Form isoleret	Smp. (°C)	Analyse % (teoretiske værdier i parenteser)		
					C	H	N
7	I	3-stilling	Fri base	200-205	45,72 (45,33)	3,58 3,73	12,28 12,44
8	Br	4-stilling	"	190-191	50,67 (50,62)	3,70 3,72	13,92 13,90
9	I	4-stilling	Fri base, $1H_2O$	202-204	44,37 (43,08)	3,48 3,63	12,16 11,96

Eksempel 10

A. 1-6-{m-(6-Chlornicotinoylamino)phenyl}-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol.

3,0 g 1-m-aminotetramisol opløstes i en blanding af 40 ml methanol og 10 ml vand, der indstilledes på pH 5 med fortyndet saltsyre. Den opnåede blanding omrørtes ved 0°C, hvorefter der tilsattes 4,8 g 6-chlornicotinoylchlorid. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur (25°C) natten over, blev gjort alkalisk med 2 N natriumhydroxid og adskiltes. Det vandige lag ekstraheredes med methylenchlorid. De organiske lag hældtes sammen og vaskedes til neutralitet med små

mængder af fortyndet saltsyre. Den organiske opløsning inddampedes derefter til et mindre rumfang, indtil det ønskede produkt udkrystalliserede, udbytte 3,9 g. Produktet, som karakteriseredes ved tyndtlagschromatografisk analyse, havde samme Rf-værdi som produktet ifølge eksempel 1.

B. Hydrochloridet af 1-6-{m-(6-chlornicotinoylamino)phenyl}-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol.

3,9 g af den i afsnit A fremstillede frie base opløstes delvis i varmt ethanol, hvorefter der tilsattes et ringe overskud af ethanolisk hydrogenchlorid til opnåelse af en fuldstændig opløsning, som inddampedes til tørhed. Derpå tilsattes der ether og en lille mængde ethanol, og den opnåede blanding omrørtes natten over. Det udfældede hydrochlorid frafiltreredes, vaskedes med ether og tørredes. Udbyttet af produktet var 4,3 g, smp. 220-225°C (sønderdeling), $[\alpha]_{589}^{25} = -110,6^{\circ}$ (c = 0,5 g/100 ml methanol).

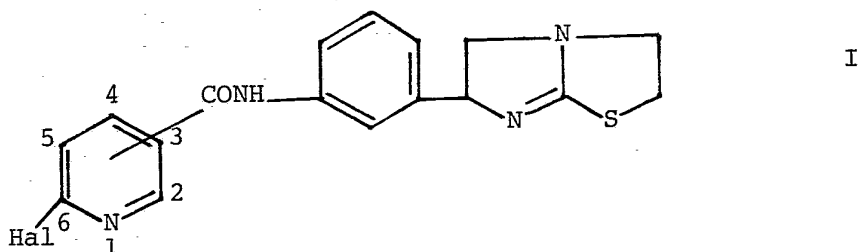
Analyse %:

Fundet: C 51,49; H 4,01; N 14,27; Cl⁻ 8,85

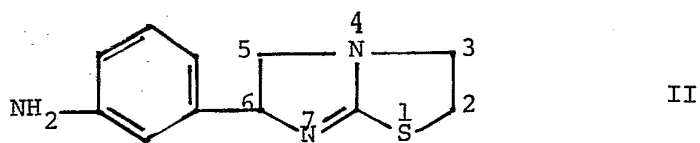
Beregnet for C₁₇H₁₅N₄ClOS.HCl C 51,65; H 4,05; N 14,18; Cl⁻ 8,99.

P A T E N T K R A V

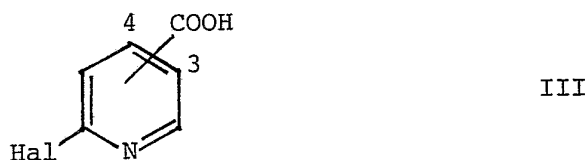
Analogifremgangsmåde til fremstilling af dl(racem)- eller l-formen af derivater af 6-(m-aminophenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol med den almene formel



hvor i Hal betegner F, Cl, Br eller I, og gruppen -CONH er knyttet til 3- eller 4-stillingen i pyridinringen, eller ikke-toksiske syreadditionssalte heraf, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter dl(racem)- eller l-formen af 6-(m-aminophenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol med formlen



med en syre med formlen



hvor i Hal har den ovennævnte betydning, og gruppen -COOH er knyttet til 3- eller 4-stillingen i pyridinringen, eller med et funktionelt ækvivalent derivat heraf som acyleringsmiddel, hvorefter man om ønsket

- (i) opspalter dl-formen af produktet med formlen I til dets d- og l-former, efterfulgt af udvinding af den sidstnævnte form, og/eller
- (ii) omdanner produktet med formlen I til et ikke-toksisk syreadditionssalt heraf ved omsætning med en egnet syre.

Fremdragne publikationer:

Tysk offentliggørelsesskrift nr. 2147857.