



Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.05.69 (P. 133745)

Pierwszeństwo: 21.04.69 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.73

Opis patentowy opublikowano: 15.07.1977

MKP C07d 91/68

Int. Cl.²
C07D 285/10

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Charles E. Frosst Co. Montreal (Kanada)

Sposób wytwarzania optycznie czynnego tiadiazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego optycznie czynnego tiadiazolu o konfiguracji „sinister” o wzorze 1. Biologiczna aktywność tego produktu związana jest z S-enancjomerem, który otrzymywany był dotychczas na drodze rozdzielania produktu racemicznego lub też przez rozdzielanie produktów pośrednich. Jednak te wcześniejsze metody nie prowadzą do otrzymania związku o wzorze 1, który dotąd nie był publikowany ani znany.

Sposób według wynalazku polega na tym, że 1,2,5-tiadiazol, o wzorze 2, poddaje się reakcji z optycznie czynną alkiloaminą o konfiguracji „Sinister” (S), co prowadzi do otrzymania produktu o wzorze 1 o konfiguracji „Sinister”.

Jako wymienioną alkiloaminę stosuje się 1,2-dwuhydroksy-3-(YHN-)propan o wzorze 3, oksazolidynę o wzorze 4 lub 2,2'-metyleno-bis-3-(Y-amino)-1,2-propandiol o wzorze 5. W wymienionych wzorach X oznacza rodnik morfolinowy, Y oznacza niższy rodnik alkilowy, a Z oznacza resztę dowolnego aldehydu. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w obecności mocnej zasady w temperaturze otoczenia, chociaż mieszanina reakcyjna może być też, jeśli jest to konieczne, ogrzewana do temperatury deflegmacji lub chłodzona do 0°C.

Korzystnie stosuje się w reakcji rozpuszczalnik, przy czym może to być dowolny znany rozpuszczalnik. Takimi odpowiednimi rozpuszczalnikami są polarne rozpuszczalniki aprotyczne takie, jak: dwume-

2

tyloformamid (DWP), dwumetylosulfotlenek (DWSC), czterowodorofuran (THP), sześciometylofosforamid (HMP), niższe alkohole alifatyczne i temu podobne. Łatwo dostępny tert-butanol jest rozpuszczalnikiem całkowicie odpowiednim i ogólnie przydatnym dla uzyskania produktów pośrednich. Mocnymi zasadami zalecanymi w stosowaniu w tej reakcji są alkoholany metali alkalicznych lub wodorotlenki metali alkalicznych, korzystnie alkoholany lub wodorotlenki sodu lub potasu, bądź wodorek sodu. Gdy produkt S-III o wzorze 1 w postaci wolnej zasady otrzymuje się jako olej, można go przeprowadzić w produkt krystaliczny przez utworzenie soli za pomocą znanych metod. Odpowiednimi solami są te, które otrzymuje się działaniem kwasów mineralnych lub organicznych takie, na przykład, jak chlorowodorki, siarczany, wodoromaleiniany lub inne pożądane sole kwasów mineralnych lub organicznych.

Tiadiazolową substancję wyjściową o wzorze 2 wytwarza się w następujący sposób: 3-4-dwuchloro-1,2,5-tiadiazol poddaje się reakcji z morfoliną, korzystnie ogrzewa do temperatury od około 80°C do około 150°C, najkorzystniej do około 100°C, w celu otrzymania 3-morfolino-(4-chloro-1,2,5-tiadiazolu). Morfolinę można stosować w nadmiarze ze względu na jej właściwości jako rozpuszczalnika, inne znane rozpuszczalniki organiczne mogą być również stosowane do tego celu. Sposób ten pozwala na uzyskanie wysokiej wydajności.

R¹ — alkiloaminy o konfiguracji „sinister” otrzymuje się następującym sposobem. S-1,2-dwuhydroksy-3-podstawiony amino)-propan może być wytworzony w jednostopniowym procesie z dobrą wydajnością, przez redukcyjną alkilację wybranej aminy za pomocą aldehydu glicerynowego. Powodzenie tego procesu nie było możliwe do przewidzenia z wcześniejszych danych, z których wynikało, że aldehyd glicerynowy cykliczuje w obecności zasady. Jednakże stwierdzono, że redukcyjna alkilacja może być przeprowadzona przez traktowanie wodorem mieszaniny składającej się z wybranej aminy, aldehydu glicerynowego i uwodorniającego katalizatora. Uwodornianie prowadzi się korzystnie pod ciśnieniem od około 1 do około 10 atmosfer. Można stosować rozpuszczalnik dowolny, jak: czterowodorofuran, metanol, mieszanina benzenu i metanolu i temu podobne. Odpowiednimi katalizatorami są: platyna, nikiel Raney'a, pallad. Podczas gdy w sposobie według wynalazku stosuje się aminę o budowie YNH₂ i D-aldehyd glicerynowy, to jednak dowolna amina taka jak amoniak, pierwszorzędowa lub drugorzędowa amina lub związek heterocykliczny zawierający azot o budowie przedstawionej wzorem 6 mogą być redukcyjnie alkilowane aldehydem glicerynowym.

Przykład I. Stadium A: Otrzymywanie S(-)-glikoloaminy. Mieszaninę zawierającą tert-butyloaminę (37,44 g; 0,513 mola), metanol (150 ml) i 5% pallad na węglu (1,0 g) wytrząsano w bombie do uwodornienia pod ciśnieniem wodoru wynoszącym trzy atmosfery. W ciągu jednej godziny uwodorniania dodawano roztwór D-glicerynowego aldehydu (15 g) w metanolu (60 ml) i mieszaninę wytrząsano przez dalszych 15 godzin. Następnie oddzielono katalizator przez filtrowanie, rozpuszczalnik odparowano pod próżnią i otrzymywano S(-)-1,2-dwuhydroksy-3-tert-butyloaminopropan[S(-)-glikoloaminy] w postaci oleju, który krystalizowano przez rozcieńczenie z eterem. Otrzymano produkt o temperaturze topnienia 80—82°C i $[\alpha]_D^{20} = -30,1$ (1n wodny roztwór RCl) z wydajnością 45%. Otrzymywanie S(-)-glikoloaminy z izopropylideno-D-glicerynowego aldehydu.

Izopropylideno-D-glicerynowy aldehyd (0,276 mola) w 35 ml, zimnego czterowodorofuranu dodawano w ciągu jednej godziny oraz podczas chłodzenia łaźnią z lodem, do mieszaniny zawierającej tert-butyloaminę (103 ml), metanol (103 ml) i 5% pallad na węglu (7,2 g), znajdującej się w aparacie do uwadarniania pod ciśnieniem wodoru równym 3 atm. Mieszaninę tę uwodorniano w temperaturze otoczenia aż do ustania absorpcji wodoru, po czym usuwano katalizator przez filtrowanie i przemycano go metanolem (52 ml). Połączone przesącze traktowano chłodząc 6 n kwasem solnym (350 ml), mieszaninę tę destylowano aż do osiągnięcia temperatury pary 95° ± 1°C, po czym ogrzewano jedną godzinę pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór chłodzono do temperatury 0°C i dodano pastylki wodorotlenku sodu (140 g) utrzymując temperaturę poniżej 35°C. Mieszaninę tę zadano wodą (140 ml) i ekstrahowano czterema 175 ml porcjami chlorku metylenu. Połączone ekstrakty suszono nad siarczanem magnezu i odparowano do otrzymania kry-

stalicznej papki, którą przemyto dwukrotnie (50 ml) i sączono w temperaturze 0—5°C. Po wysuszeniu w temperaturze 35°C w próżni, otrzymano 23,5 g 70% S(-)-glikoloaminy.

5 Inna metoda, za pomocą której można otrzymać S(-)-glikoloaminę będzie opisana w przykładzie VI. Stadium B. Otrzymywanie 3-morfolino-4-chloro-1,2,5-tiadiazolu. 3,4-dwuchloro-1,2,5-tiadiazol (100,0 g; 0,645 mola) wkraplano w temperaturze 105—110°C w ciągu 30 minut do morfoliny (224 ml, 2,58 mola). Po zakończeniu dodawania, mieszaninę tę mieszano w temperaturze 105—110°C przez 2 godziny, chłodzono do 15°C i hamowano reakcję wodą (250 ml). Następnie mieszaninę zakwaszono stężonym kwasem solnym (250 ml), po czym nierozpuszczalny olej krystalizował szybko tworząc ciężką zestaloną masę. Po zakończeniu krystalizacji osad odfiltrowano, przemyto eterem, suszono w temperaturze 35°C w próżni i otrzymano 125,5 g (95%) 3-morfolino-4-chloro-1,2,5-tiadiazolu, temperatura topnienia 43—45°C.

Stadium C: Otrzymywanie S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu i jego wodoromaleinianu. Mieszaninę 3-morfolino-4-chloro-1,2,5-tiadiazolu (20,57 g) i S(-)-glikoloaminy (14,72 g) w bezwodnym tert-butanolu (50 ml) ogrzewano w atmosferze azotu pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodawano 10 ml — porcję roztworu tert-butanolanu potasu w tert-butanolu (100 ml 1 M roztworu lub roztwór równoważny) przy czym mieszaninę ogrzewano przez 10 minut po każdym dodaniu roztworu. Po dodaniu ostatniej porcji mieszaninę ogrzewano przez dalszych 10 minut, po czym chłodzono do temperatury 60°C i traktowano 6 n kwasem solnym (50 ml), który dodano małym strumieniem w czasie intensywnego chłodzenia. Następnie dodano dodatkowo 50 ml wody, odparowano w próżni tert-butanol otrzymując olejowo-wodną pozostałość. Pozostałość tę ekstrahowano kolejno 50 ml i 20 ml, chlorku metylenu i połączone warstwy organiczne przemycano znów dwoma 50 ml — porcjami 4 n kwasu solnego. Połączone warstwy kwaśne zalkalizowano nadmiarem węglanu potasu (około 80 g) i ekstrahowano dwoma 50 ml — porcjami eteru. Połączone warstwy eterowe przemyto dwoma 20 ml porcjami wody, suszono nad siarczanem magnezu, odparowano pod próżnią i otrzymano 13,7 g S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu w postaci oleju. Olej ten rozpuszczono w 50 ml czterowodorofuranu, dodano węgla drzewnego (1,5 g) filtrowano i zbrylony osad przemyto 20 ml czterowodorofuranu. Do roztworu dodano kwas maleinowy 5,0 g; 1 molowy równoważnik na mol S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu (25 ml). Mieszaninę tę następnie zaszczipiono i poddano starzeniu przez jedną godzinę w temperaturze 25°C. Wykrytą zalkalizowaną sól wodoromaleinian, odsączono, przemyto czterowodorofuranem, suszono pod próżnią w temperaturze 50°C i otrzymano 7,3 g wodoromaleinianu S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu, temperatura topnienia 195—198°C (próbka wstawiona w 190°C i ogrzewana z szybkością

5.

3°/min.) $[\alpha]_{405} - 12^{\circ}\text{C} = 4$; i n HCl, ciężar równoważnikowy 429—431 (miareczkowany zasada), wyliczony 432.

Przez zastąpienie kwasu maleinowego w powyższym sposobie postępowania kwasem solnym, siarkowym, winowym lub każdym innym pożądanym kwasem otrzymuje się sól odpowiedniego kwasu. Gdy użyty zostanie kwas siarkowy w stosunku 1 mol kwasu na 2 mole tiadiazolu wtedy otrzymuje się siarczan S-(-)-3-morfolino-4-(S-tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu, temperatura topnienia 253,5—254°C, $[\alpha]_{405} - 13,8^{\circ}\text{C} = 1,1$ n HCl.

Przykład II. Stadium A. Otrzymywanie S-3-tert-butylo-5-hydroksymetylo-oksazolidyny. Mieszaninę zawierającą S(-)-glikoloaminę (29,4 g; 0,2 mola), wodny roztwór formaldehydu (20 ml 37% roztworu) i benzen (80 ml) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez dwie godziny, usuwając w sposób ciągły wodę. Następnie odparowano rozpuszczalnik pod próżnią (ciśnienie 15 mm) i oleistą pozostałość destylowano, temperatura wrzenia 91—92°C (ciśnienie 0,5 mm) otrzymując 29,9 g (94%) S-3-tert-butylo-5-hydroksymetylo-oksazolidyny.

Stadium B: Otrzymywanie S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu i jego soli: wodoromaleinianu. Mieszaninę zawierającą 3-morfolino-4-chloro-1,2,5-tiadiazol (2,05 g; 10 m moli), S-3-tert-butylo-5-hydroksymetylo-oksazolidyny (10 m moli) i tert-butanolan potasu w tert-butanolu (11,7 ml 0,885 n, 10 m moli) mieszało w temperaturze 25°C przez 16 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik w próżni, a pozostałość zadano 20 ml 1 n kwasu solnego. Mieszaninę tę ogrzewano w temperaturze 65°C przez pół godziny. Ochłodzono do 25°C i ekstrahowano eterem. Warstwę wodną zalkalizowano węglanem potasu i ekstrahowano eterem. Ekstrakty przemyto wodą, suszono i odparowano aż do otrzymania oleistej pozostałości stanowiącej S(-)-3-morfolino-4-(3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazol. Olej ten w 10 ml czterowodorofuranu przeprowadzono w krystaliczną sól; wodoromaleinian przez traktowanie go równoważną ilością kwasu maleinowego w sposób opisany w przykładzie I, stadium B i otrzymano z 30% wydajnością wodoromaleinian S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu.

Przykład III. Stadium A: Otrzymywanie S-2-izopropyl-3-tert-butylo-5-hydroksymetylo-oksazolidyny. Mieszaninę zawierającą S(-)-glikoloaminę (10 g; 69 m moli) w świeżo destylowanym aldehydzie izomasłowym (50 ml) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny odprowadzając w sposób ciągły wodę. Następnie oddzielono rozpuszczalnik w próżni, a oleistą pozostałość destylowano. Otrzymano 0,85 g substancji stanowiącej przedgon o temperaturze wrzenia 70—75°C (ciśnienie 0,1 mm), stanowiący 98% S-2-izopropyl-3-tert-butylo-5-hydroksymetylo-oksazolidyny, co stwierdzono na drodze chromatografii gazowej.

Stadium B: Otrzymywanie S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu i jego soli: wodoromaleinianu. Produkt ten otrzymano z wydajnością 35% sposobem opisanym w przykładzie II, stadium B, z tym wyjątkiem, że

6.

użyto 10 n moli S-2-izopropyl-3-tert-butylo-5-hydroksymetylo-oksazolidyny zamiast oksazolidyny stosowanej w przykładzie II, stadium B.

Przykład IV. Stadium A: Otrzymywanie S-2-fenyl-3-tert-butylo-5-hydroksymetylo-oksazolidyny. Mieszaninę zawierającą S(-)-glikoloaminę (20 g; 0,136 mola), benzaldehyd (50 ml, 288 m moli) i benzen (30 ml) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 8 godzin usuwając powstałą wodę do urządzenia kondensującego, typu Dean Starka, wypełnionego benzenem przez cały czas utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej na poziomie 110—113°C. Benzen usunięto w próżni (ciśnienie 15 mm), a nadmiar benzaldehydu usunięto przez destylację przy ciśnieniu 0,1 mm. Pozostały olej (31,9 g; wydajność 99%) stanowił 90% S-2-fenyl-3-tert-butylo-5-hydroksymetylo-oksazolidyny, co stwierdzono na drodze chromatografii gazowej. Produkt ten można bezpośrednio wykorzystać w następnym stadium procesu. Jeśli jest to konieczne, oksazolidynę można przedestylować (105—108°C; ciśnienie 0,002 mm), co prowadzi do otrzymania produktu 96%.

Stadium B. Wytwarzanie S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu i jego soli wodoromaleinianu.

Powyższy produkt otrzymano z 50% wydajnością sposobem opisanym w przykładzie II przejscie B, z tym wyjątkiem, że użyto 10 n moli S-2-fenyl-3-tert-butylo-5-hydroksymetylo-oksazolidyny zamiast oksazolidyny stosowanej w przykładzie II, stadium B. Każdy aldehyd, szczególnie któryś z dostępnych w handlu aldehydów uprzednio wymienionych, można poddać reakcji z S-1,2-dwuhydroksy-3-amino (lub podstawiony amino) propan sposobem przedstawionym w stadium A przykładu II, III lub IV w celu otrzymania oksazolidyny, którą wtedy można poddać reakcji z 1,2,5-tiadazolem sposobem według przykładu II, stadium B lub przykładu 9, stadium B w celu otrzymania produktu S-III.

Przykład V. Stadium A: Otrzymywanie S-2,2'-metyleno-bis-3-tert-butyloamino-1,2-propendiolu (S-bisaminy). Przygotowano roztwór 2,5-metylo-D-mannitolu (6,0 g; 0,031 mola) w bezwodnym metanolu (75 ml) i oziębiono do 0—5°C. Roztwór mieszało dodając czteroocian ołowiu (13,7 g; 0,031 mola) w temperaturze około 10°C. Po dodaniu środka utleniającego, mieszaninę utrzymywano w temperaturze 10°C w ciągu godziny, a następnie stwierdzono za pomocą papierka jodowoskrobiowego, że utleniacz został całkowicie pochłonięty. Następnie oziębiono mieszaninę reakcyjną do 0°C i dodano chlorku czterometyloamoniowego (7,2 g; 0,066 mola). Mieszaninę reakcyjną utrzymywano przez następną godzinę w temperaturze 0—5°C i zimną sączono. Pozostałość po sączeniu przemyto dwoma 10 ml porcjami wstępnie ochłodzonego bezwodnego metanolu, przesącze połączone i wkropiono podczas uwodorniania, przy początkowym ciśnieniu 40 funtów na cal kwadratowy nad palladem na węglu (1,2 g—5%), do mieszaniny zawierającej tert-butyloaminę (11,3 g; 0,155 mola) w bezwodnym metanolu (12 ml). Szybkość dodawania była taka, że 1 godzinę zajęło to dodawanie. Re-

dukcję kontynuowano przez 1 godzinę po ustaniu użycia wodoru (na ogół 6—10 godzin). Mieszaninę reakcyjną oddzielono od katalizatora, katalizator przemyto 20 ml bezwodnego metanolu i połączone przesącze odparowano w próżni do objętości około 25 ml. Pozostałość zadano roztworem węglańu sodu (14,8 g; 0,14 mola) w wodzie (75 ml), po czym roztwór ekstrahowano trzema 30 ml porcjami chlorku metylenu. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu i odparowaniu ekstraktów w próżni pozostał gęsty bezbarwny olej, który wolno krystalizował, w wyniku czego otrzymano 8,75 g (wydajność 92,5%) S-2,2'-metyleno-bis-3-tert-butyloamino-1,2-propendiolu(S-bisaminy), który, jak stwierdzono metodą chromatografii gazowej, był 95%. Próbką otrzymaną przez przekrystalizowanie z n-heptanu topniała w temperaturze 62—63,5°C.

Analiza: wyliczono dla $C_{18}H_{34}N_2O_4$ — C 58,78, H 11,18, N 9,14; znaleziono: C 58,59, H 10,90, N 9,32.

Stadium B: Otrzymywanie S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu i jego soli; wodoromaleinianu. Roztwór zawierający 3-morfolino-4-chloro-1,2,5-tiadiazol (2,06 g; 0,01 mola) i S-bisaminę (1,53 g; 0,005 mola) w bezwodnym dwumetyloformamidzie (15 ml) ochłodzono do temperatury 0°C, a następnie dodano do tego roztworu wodoru sodu (0,21 g; 0,005 mola 56,8% NaH). Roztwór ten mieszało utrzymując temperaturę między 0—5°C. Gdy stwierdzono papierkiem fenoloftaleinowym nieobecność silnej zasady, dodano drugą porcję wodoru sodu (0,21 g). Po następnej godzinie, reakcję hamowano 30 ml 4,0 n kwasu solnego i mieszaninę reakcyjną ekstrahowano dwoma 50 ml porcjami eteru. Następnie roztwór wodny ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny, chłodzono, doprowadzono wartość pH za pomocą stężonego wodorotleniku amonu do około 9, po czym ekstrahowano trzema 40 ml porcjami chlorku metylenu. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu i odparowaniu w próżni otrzymano 2,29 g (wydajność 72,5%) S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino)-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu. Produkt przeprowadza się w sól; wodoro-maleinian, przez działanie kwasem maleinowym (0,85 g 0,0073 mola) w czterowodorofuranie (3 ml), w zasadzie sposób opisany w przykładzie II, stadium B, i otrzymuje się 2,14 g (49,5%) wodoro-maleinianu S(-)-3-morfolino-

-4)-3-tert-butyloamino/-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu.

Zastrzeżenia patentowe

5 1. Sposób wytwarzania optycznie czynnego tiadiazolu o konfiguracji „sinister” o wzorze 1, w którym X oznacza rodnik morfolinowy, a Y niższy rodnik alkilowy, **znamienny tym**, że tiadiazol o wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z alkiloaminą o konfiguracji „sinister” 10 taką jak 1,2-dwuhydroksy-3-(YHN-)propan o wzorze 3, w którym Y ma wyżej podane znaczenie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności mocnej zasady 15 oraz w temperaturze pomiędzy 0°C i temperaturą deflegmacji mieszaniny reakcyjnej.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się S(-)-1,2-dwuhydroksy-3-tert-butyloaminopropan.

20 4. Sposób wytwarzania optycznie czynnego tiadiazolu o konfiguracji „sinister” o wzorze 1, w którym X oznacza rodnik morfolinowy, a Y niższy rodnik alkilowy, **znamienny tym**, że tiadiazol o wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z alkiloaminą o konfiguracji „sinister” 25 taką jak oksazolidyna o wzorze 4, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, a Z oznacza resztę dowolnego aldehydu.

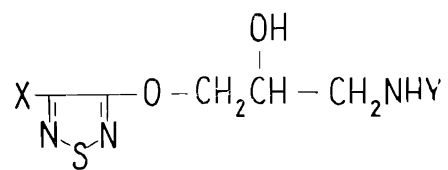
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności mocnej zasady 30 oraz w temperaturze pomiędzy 0°C i temperaturą deflegmacji mieszaniny reakcyjnej.

6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że stosuje się S-3-tert-butylo-5-hydroksymetylookszolidynę.

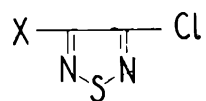
7. Sposób wytwarzania optycznie czynnego tiadiazolu o konfiguracji „sinister” o wzorze 1, w którym X oznacza rodnik morfolinowy, a Y niższy rodnik 40 alkilowy, **znamienny tym**, że tiadiazol o wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z alkiloaminą o konfiguracji „sinister” taką jak 2,2'-metylo-bis-3-(Y-amino)-1,2-propandiol o wzorze 5, w którym Y ma wyżej podane znaczenie.

45 8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że stosuje się S-2,2'-metyleno-bis-3-tert-butyloamino-1,2-propandiol.

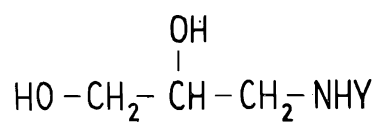
85.165.



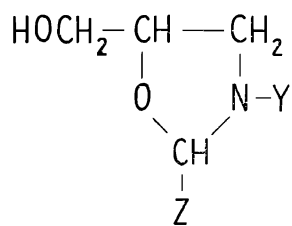
Wzór 1



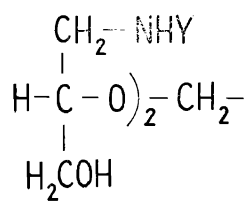
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6

Wzór 6