



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 663 208 A5

⑤① Int. Cl.4: C 07 D 417/04

// (C 07 D 417/04, 285:10, 295:12)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

②① Gesuchsnummer: 1412/85

②② Anmeldungsdatum: 01.04.1985

③③ Priorität(en): 30.03.1984 FI 841292

②④ Patent erteilt: 30.11.1987

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 30.11.1987

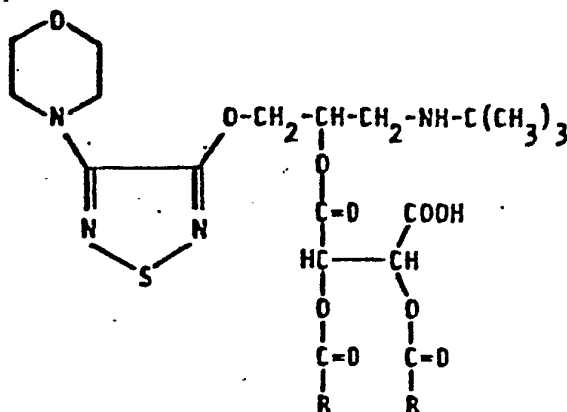
⑦③ Inhaber:
Oy Star AB, Tampere 72 (FI)

⑦② Erfinder:
Nupponen, Heikki, Kangasala (FI)
Hietaniemi, Lauri, Kangasala (FI)

⑦④ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

⑤④ Timolol-Zwischenprodukte, deren Verwendung und Herstellung.

⑤⑦ Die neue Dialkanoyl-, Diaroyl- oder Alkanoyl-aroyl-L-weinsäure-O-monoester des 3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols entsprechen der Formel

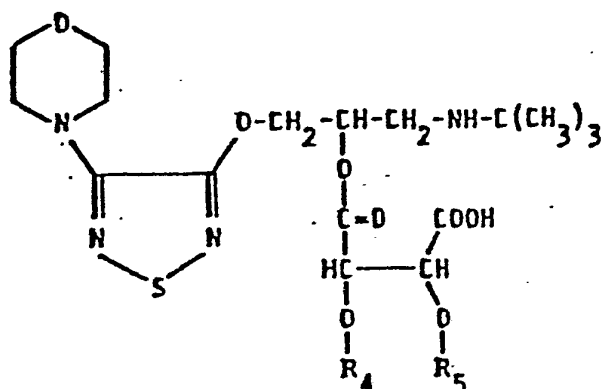


(R = die Alkyl- oder Arylgruppe. Sie sind Zwischenprodukte bei der Herstellung des wertvollen β -blockierend wirkenden S-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-

hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols d.h. des S-Timolols sowie dessen Säureadditionssalze. Die genannten L-Weinsäure-O-monoester werden aus dem entsprechenden L-Weinsäure-anhydrid und R,S-Timolol hergestellt, und deren Zerlegung durch Kristallisierung des racemischen Esters aus einem Alkohol oder aus einem Gemisch von Alkohol und Wasser in einem pH-Bereich von 7 bis 2 durchgeführt, wobei man den L-Weinsäure-O-monoester des S-Timolols in der optisch reinen Form erhält, aus dem das S-Timolol durch Säurehydrolyse freigesetzt wird und zum gewünschten Säuresalz umgewandelt werden kann.

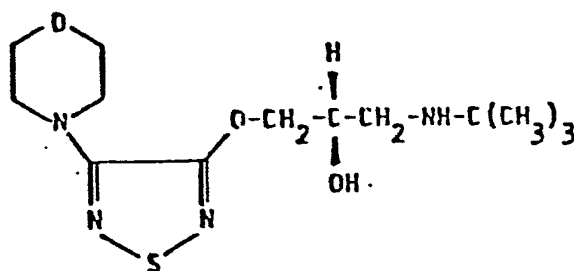
PATENTANSPRÜCHE

1. L-Weinsäure-O-monoester des 3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols, gekennzeichnet durch die Formel

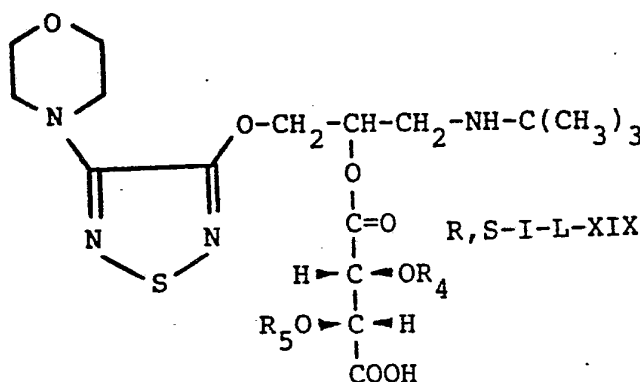


worin R_4 und R_5 gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkanoylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe, eine Benzoyl oder eine p-Methylbenzoylgruppe bedeuten.

2. Verfahren zur Herstellung von S-(3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol der Formel

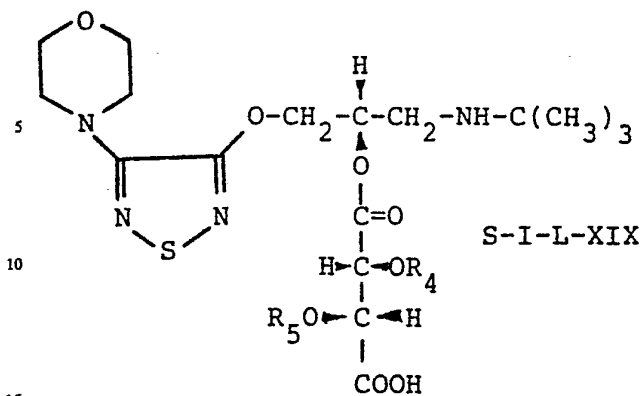


dadurch gekennzeichnet, dass bei einer Verbindung der Formel



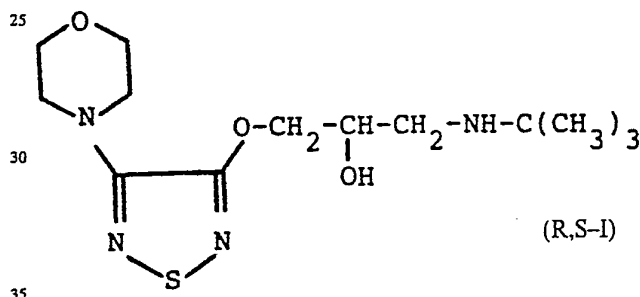
worin R_4 und R_5 gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkanoylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe, eine Benzoyl- oder eine p-Methylbenzoylgruppe bedeuten, eine Zerlegung durchgeführt wird, indem die Verbindung aus einem Alkohol mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, oder aus einer wässrigen Lösung eines solchen Alkohols, in einem pH-Bereich von 7 bis 2 und in einem Temperaturbereich von 0 bis 30 °C kristallisiert wird, und die in kristallisierter Form erhaltene Verbindung der Formel

2

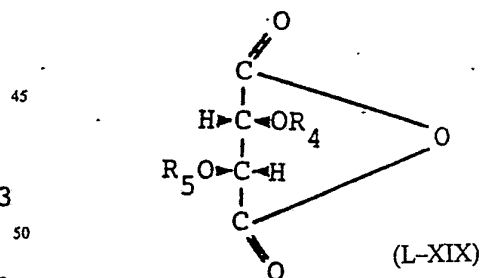


durch Säurehydrolyse aus einer wässrigen Lösung unter Bildung des gewünschten Produkts freigesetzt wird.

3. Verfahren zur Herstellung der L-Weinsäure-O-monoester des 3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols gemäß dem Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R,S-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol der Formel



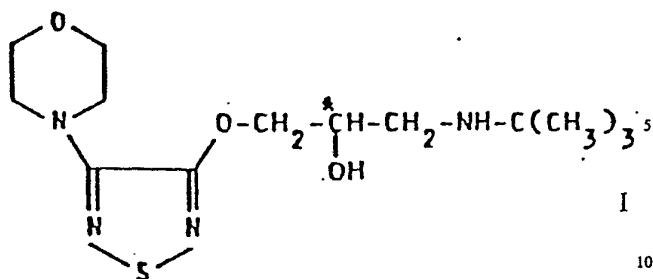
mit einem Dialkanoyl-, Diaroyl- oder Alkanoyl-aroyl-L-weinsäure-anhydrid der Formel



worin R_4 und R_5 dieselbe Bedeutung wie im Anspruch 1 haben, in einem inerten wasserfreien organischen Lösungsmittel umgesetzt wird.

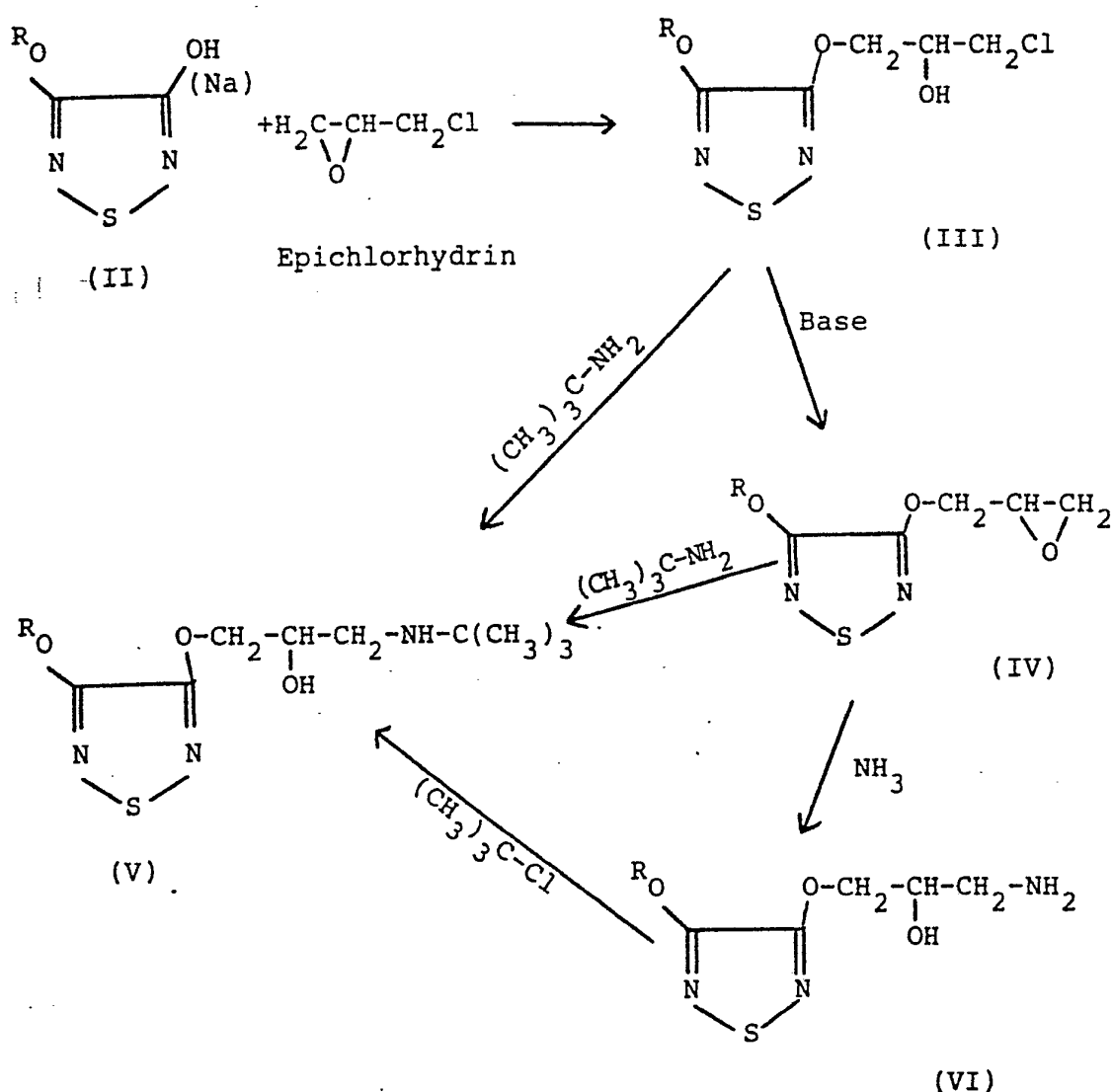
Die Erfindung betrifft neue Zwischenprodukte für die Herstellung des pharmakologisch wertvollen β -blockierend wirkenden S-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols und dessen Säureadditionssalze, sowie deren Verwendung und Herstellung.

Die Herstellung dieser Verbindung – die auch unter der Bezeichnung Timolol bekannt ist und dessen Formel wie folgt lautet:



– entweder als racemische Mischung, d.h. R,S-Form oder als

Schema 1



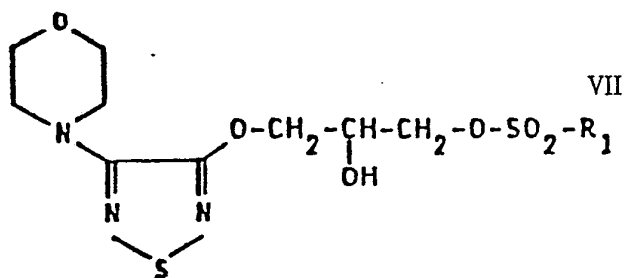
ein R,S-Alkanolamin der Formel V erhalten wird, welches mit R,S-Timolol identisch ist, wenn R₀ eine Morpholinogruppe bedeutet. Wenn R₀ in der Formel V Chlor bedeutet, kann dieser durch Behandeln mit einem Überschuss von Morpholin mit der Morpholinogruppe ersetzt werden.

Aus dem Hydroxyhalogenid III oder aus dem Epoxid IV gemäss dem Schema 1 erhält man das Alkanolamin der For-

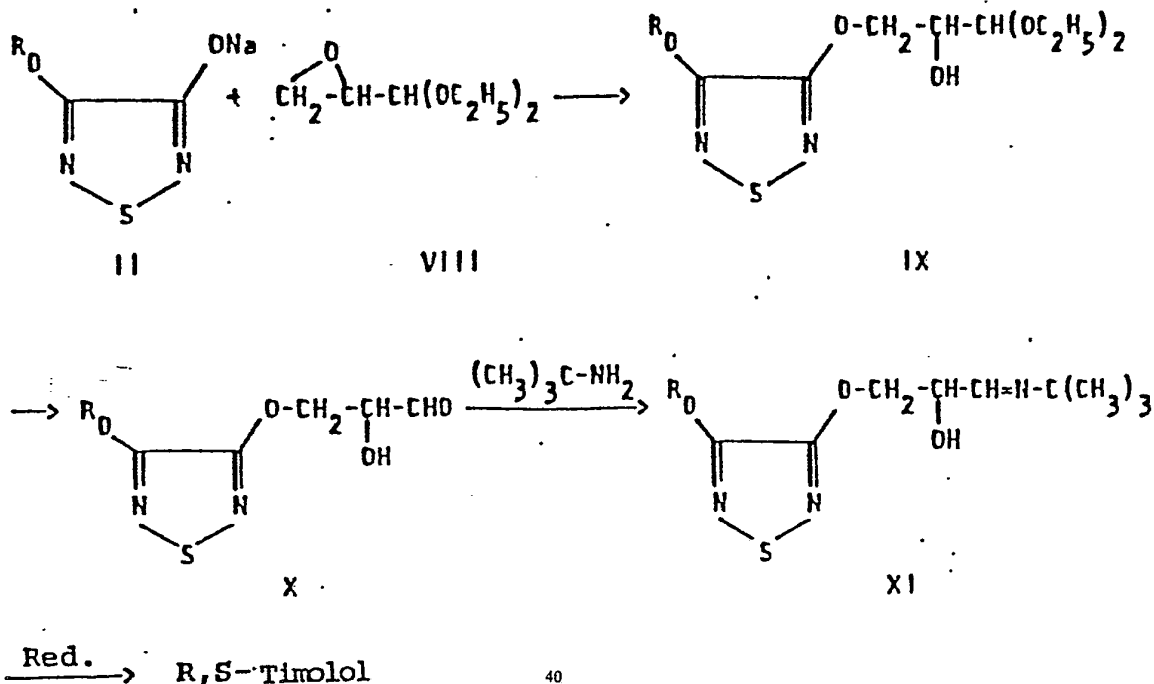
R- oder S-Enantiomer, ist in zahlreichen Patentschriften beschrieben. In den US-Patentschriften 3 655 663 und 3 729 469 ist R,S-Timolol durch das Verfahren gemäss dem Schema 1 hergestellt, indem zuerst ein 3-R₀-, 4-OH-substituiertes 1,2,5-Thiadiazol der Formel II, worin R₀ Chlor oder die Morpholinogruppe bedeutet, oder dessen Alkalimetallsalz mit Epichlorhydrin in Gegenwart eines basischen Katalysators umgesetzt wird, wonach das als Zwischenprodukt erhaltene Hydroxyhalogenid der Formel III oder das aus diesem unter alkalischen Bedingungen gebildete Epoxid der Formel IV mit tert-Butylamin umgesetzt wird, wobei

mel V auch, indem man diese zuerst mit Ammoniak behandelt, wobei man ein primäres Alkanolamin der Formel VI erhält, welches mit tert-Butylchlorid das Alkanolamin der Formel V bildet.

Nach der japanischen Patentschrift 7 413 176 ist R,S-Timolol durch Umsetzung eines Sulfonylesters der Formel VII.



Schema 2



worin R_1 eine Alkyl- oder Arylgruppe bedeutet, mit tert-Butylamin, hergestellt.

In der spanischen Patentschrift 486 629 ist ein Verfahren nach dem Schema 2 für die Herstellung von R,S-Timolol beschrieben, bei der das Diäthylacetal des Glycidaldehyds (Formel VIII) mit einem Alkalimetallsalz des 1,2,5-Thiadiazols der Formel II umgesetzt worden ist (worin R_O das gleiche wie oben bedeutet), wonach das entstandene Acetal (Formel IX) zu entsprechendem Aldehyd hydrolysiert worden ist (Formel X),

dessen mit tert-Butylamin gebildete Schiffsche Base (Formel XI) zu R,S-Timolol reduziert worden ist.

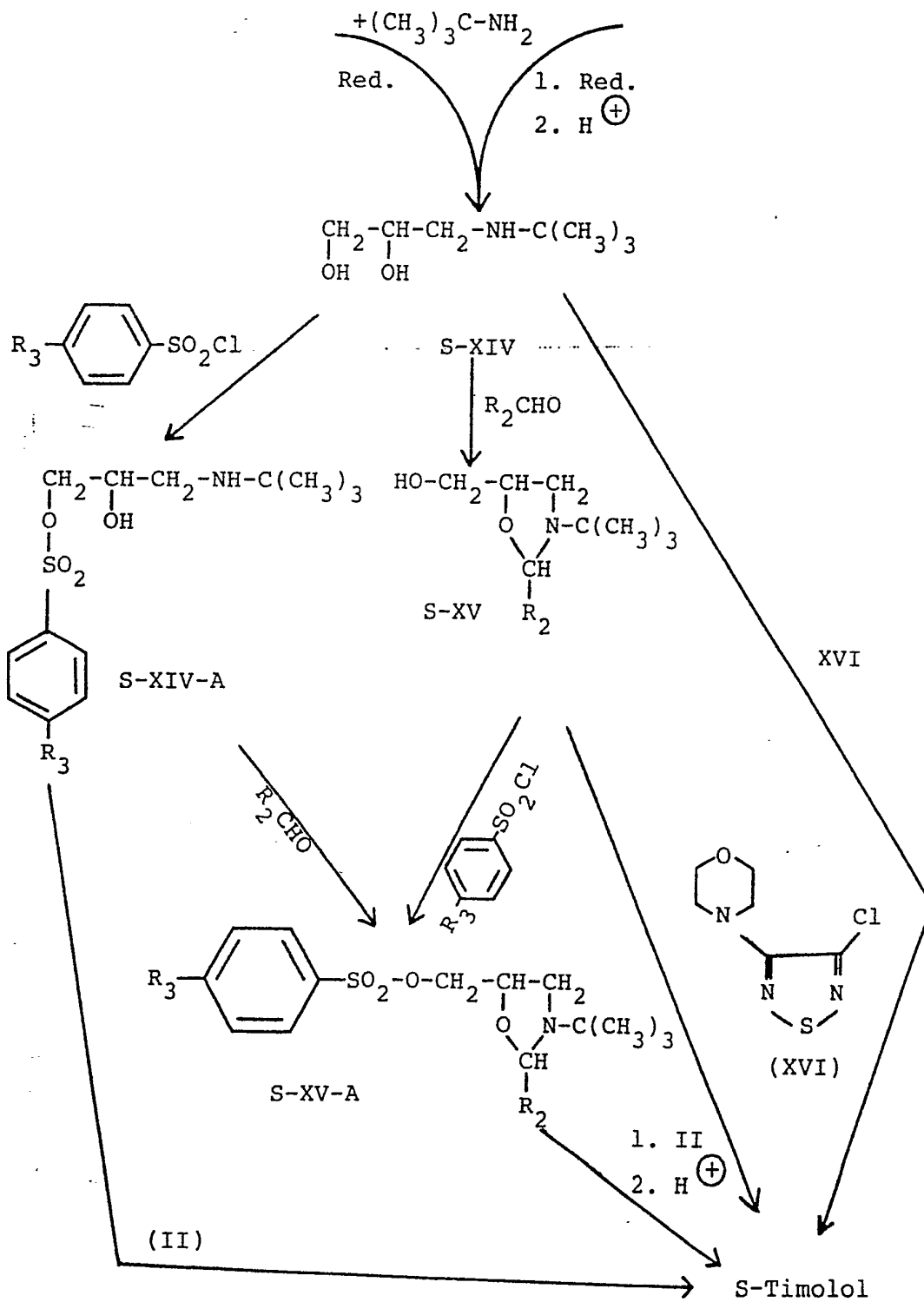
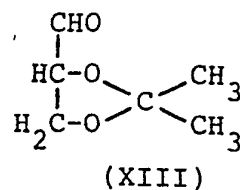
In der US-Patentschrift 3 655 663 ist die Zerlegung des racemischen Alkanolamins der Formel V ($R_O = \text{Chlor}$) über optisch aktive Salze, wie mit O,O-di-toluoyl-(+)- oder (-)-Weinsäure, O,O-Dibenzoyl-(+)- oder (-)-Weinsäure oder (+)- oder (-)-Weinsäure beschrieben. Das S-Enantiomer der Formel V ($R_O = \text{Chlor}$) – aus dem S-Timolol durch Behandeln mit Morpholin hergestellt werden kann – hat man aus den, nach dem Abtrennen der genannten Salze, unter angegebenen Bedingungen leichter ausfallenden R-Enantiomeren, entstandenen Mutterlaugen erhalten. Die Ausbeuten der Zerlegung sind gering und die R-Form blieb unausgenutzt. Die Herstellung eines optisch reinen oder beinahe reinen, bzw. eines den Arzneimittelforderungen entsprechenden S-Enantiomers durch solche Salzkristallisation erfordert ausserdem praktisch schwierig durchführbare fraktionierte Kri-

stallisierungen, was zu weiterer Abnahme der Ausbeute führt.

Die Herstellung der Enantiomeren der Formel I aus Ausgangsstoffen mit gewünschter Stereochemie ist z.B. in der US-Patentschrift 3 655 663, 3 657 237 und 3 729 469 beschrieben. Zur Herstellung von S-Timolol (vgl. Schema 3) wurde als Ausgangsstoff D-Glyceraldehyd (Formel XII) oder dessen 2,3-Acetonid (Formel XIII) verwendet, aus denen man durch reduzierende Aminierung in Gegenwart von tert-Butylamin, sowie im Zusammenhang mit dem 2,3-Acetonid nach Säurehydrolyse, S-1,2-Dihydroxy-3-tert-butylamino-propan (Formel S-XIV) erhalten hat, welches als solches oder in der 1-Stellung, z.B. durch eine Benzolsulfonyl- oder Tosylgruppe, aktiviert (Formel S-XIV-A, $R_3 = \text{H}$, CH_3 , NO_2 , Br) oder als das entsprechende S-Oxazolidin (Formel S-XV, $R_2 = \text{H}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -, C_6H_5 - usw.), welches auch aktiviert sein kann (Formel S-XV-A), mit 1,2,5-Thiadiazol ($R_O = \text{Morpholinogruppe}$) der Formel II oder

$$\begin{array}{c} \text{CHO} \\ | \\ \text{HC-OH} \\ | \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$$

D-Glyceraldehyd (XII)



3-Chlor-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol (Formel XVI) in Gegenwart von Alkalien umgesetzt wird, wonach diese, wenn Oxazolidine als Zwischenprodukte verwendet werden, durch Säurebehandlung hydrolysiert werden, wobei als Produkt in allen Fällen S-Timolol erhalten wird. Mit einigen dieser Verfahren werden zufriedenstellende oder gute Ausbeute erzielt, aber ihre allgemeine Verwendung wird durch den hohen Preis und die häufig schwere Erhältlichkeit der bei den Verfahren erforderlichen Ausgangsstoffen mit der richtigen stereochemischen Konfiguration beschränkt.

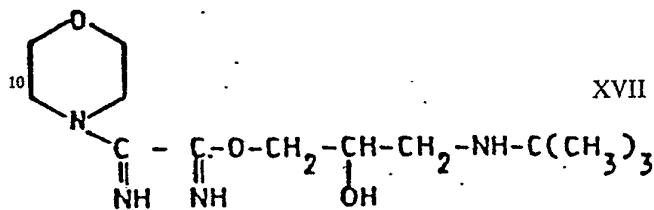
In der US-Patentschrift 3 657 237 sind ausser den genannten Verfahren einige alternative Verfahren zur Herstellung von S-Timolol beschrieben. So ist ein D-10-Kampher-sulfonatsalz des aus dem Tosylat der Formel S-XIV-A ($R_3 = CH_3$) hergestellten S-1,2-Epoxids mit 3-Morpholino-4-hydroxy-1,2,5-thiadiazol (Formel II, Na-Salz) umgesetzt worden, wobei als Produkt S-Timolol erhalten wurde.

Gemäss einer Variante ist der Morpholinoring der Formel I in zwei Stufen so gebildet, dass der in S-Form stehende Alkanolamin der Formel V ($R_O = \text{Chlor}$) zunächst mit Di-äthanolamin umgesetzt, wonach die so gebildete 3-(β

6

β' -Dihydroxy)diäthylaminogruppe zu einer Morpholinogruppe cyclisiert ist.

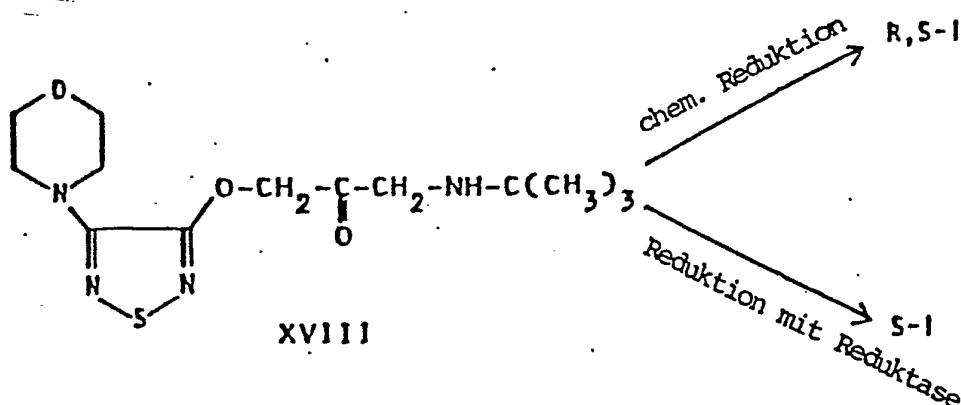
S-Timolol ist auch durch Behandeln mit Schwefelmonochlorid des durch Umsetzung von 1-Morpholinocyanogen und Oxazolidin der Formel S-XV erhaltenen S-Dinitrils der Formel XVII



hergestellt worden.

In der US-Patentschrift 3 619 370 ist ein Verfahren zur Herstellung von Timolol durch Reduzierung eines diesem entsprechenden Ketons nach dem Schema 4, entweder chemisch mit Natriumborhydrid oder Aluminiumalkoxiden, wobei man racemisches

Schema 4



Timolol, oder mikrobiologisch mit Reduktase, wobei man Produkte in S-Form erhält.

Infolge des sehr labilen Charakters sowohl des Ketons als auch einiger bei der Umsetzung verwendeten Zwischenstufen ist es uns nicht gelungen, die in der genannten Patentschrift angeführten Verfahren zur Herstellung des Ketons der Formel XVIII zu wiederholen, so dass sich das genannte Herstellungsverfahren des Ketons (XVIII) zumindest nicht für den Massstab einer industriellen Produktion eignen dürfte.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von S-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol (Formel I) d.h. von S-Timolol, aus dessen Racemat, indem bei dessen Dialkanoyl-, Diaroyl- oder Alkanoyl-aroyl-L-weinsäure-O-monoestern gemäss der Formel R,S-I-L-XIX, Schema 5, eine Zerlegung durchgeführt wird, in welcher Formel R_4 und R_5 unabhängig voneinander eine gerade oder verzweigte Alkanoylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe, eine Benzoyl- oder p-Methylbenzoylgruppe bedeuten.

R_4 und R_5 bedeuten demzufolge als eine Alkanolygruppe die Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, die eine gerade oder verzweigte Gruppe sein können,

und bedeuten vorzugsweise die Acetylgruppe.

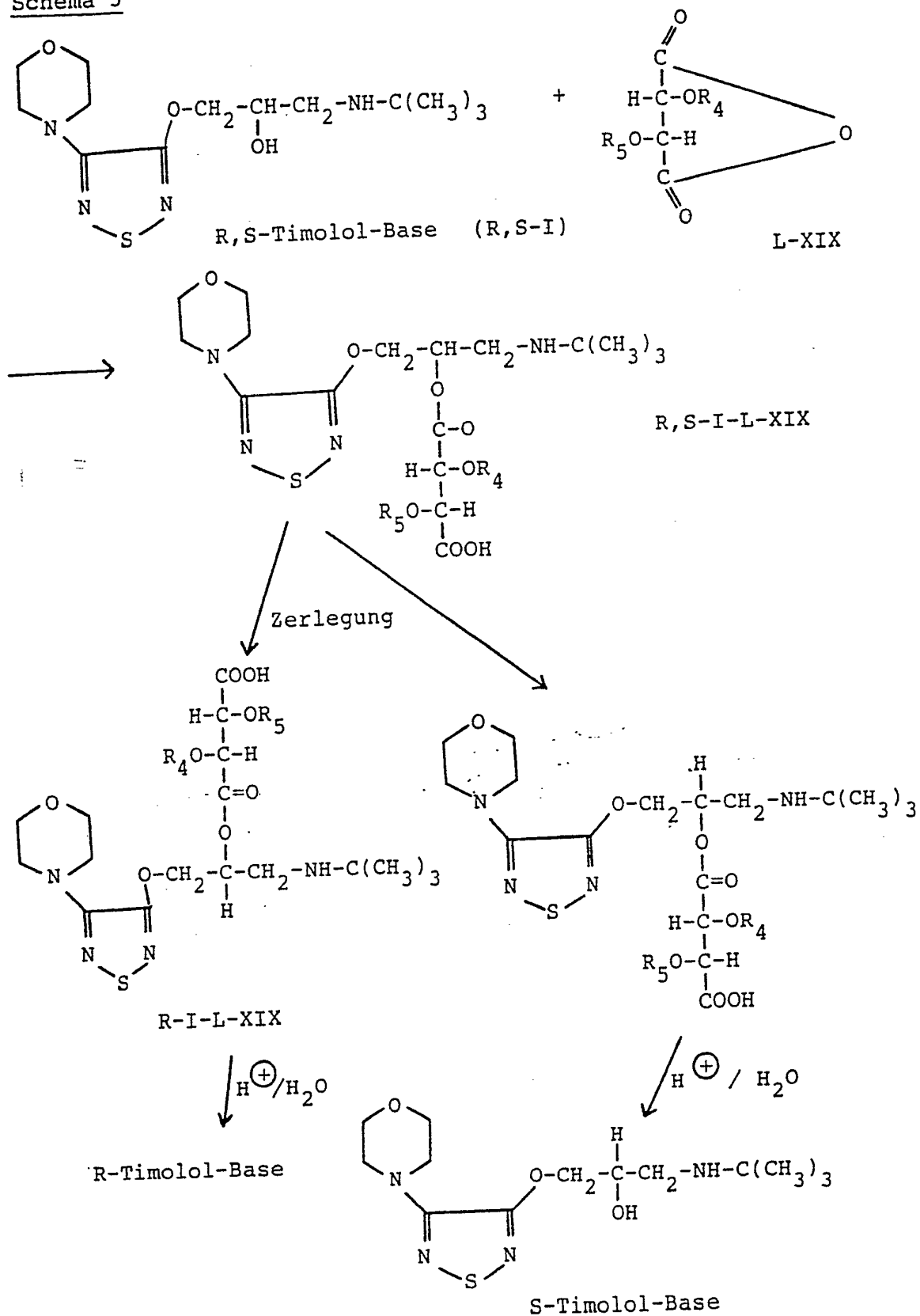
Die Monoester der Formel R,S-I-L-XIX, die neue Verbindungen und als solche Gegenstand der Erfindung sind, können leicht durch Umsetzung der R,S-Timolol-Base (R,S-I) mit einem Dialkanoyl-, Diaroyl- oder Alkanoyl-aroyl-L-Weinsäureanhydrid der Formel L-XIX, worin R_4 und R_5 wie oben sind, in einem inerten, wasserfreien, organischen Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, 1,2-Dichloräthan, Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol usw., bevorzugt bei Zimmertemperatur oder bei einem Temperaturbereich von 0–70 °C bei einer Reaktionsdauer von 10 Min. bis 3 Stunden hergestellt werden. Durch Verdampfen des Lösungsmittels erhält man den Dialkanoyl-, Diaroyl- oder Alkanoyl-aroyl-L-weinsäure-O-monoester des R,S-Timolols rein und mit einer quantitativen Ausbeute. Wir haben bereits festgestellt, dass die Substitution unter den angegebenen Bedingungen lediglich als eine O-Substitution erfolgt, was auch die bei den Produkten gemessenen Massenspektren bestätigen, in denen keine den N-substituierten Molekylen charakteristischen Fragmente vorkommen, während dagegen das Fragment m/z 86 ($CH_2 = \text{NH}-C(CH_3)_3$, auch die Morpholinogruppe) stark vorkommt. Wenn das Produkt N-substituiert, d.h. ein Amid wäre, würde dieses sich nicht nennenswert unter den

einem O-substituierten Produkt d.h. einem Ester typischen Hydrolysebedingungen hydrolisieren.

Sehr überraschend wurde festgestellt, dass die Zerlegung eines R,S-Timolol-dialkanoyl-, -diaroyl- oder -alkanoyl-aro-

yl-L-weinsäure-O-monoesters (Formel R,S-I-L-XIX) mit einer sehr guten sowohl chemischen als auch optischen Ausbeute durchgeführt werden kann, indem das Racemat aus C₁-C₅-Alkoholen, wie Methanol,

Schema 5



Äthanol, N-Propanol oder Isopropanol oder aus deren Mischungen oder wasserhaltigen Lösungen in einem pH-Bereich von 7 bis 2 und in einem Temperaturbereich von 0 bis 30 °C kristallisiert wird, wobei das S-Enantiomer des Timolol-dialkanoyl-, -diaroyl- oder -alkanoyl-aroyl-L-weinsäure-O-monoesters (Formel S-I-L-XIX) infolge dessen geringeren Löslichkeit in die obigen Lösungen oder Lösungsmischungen kristallisiert und von der Mutterlauge durch bekannte Verfahren abgetrennt werden kann.

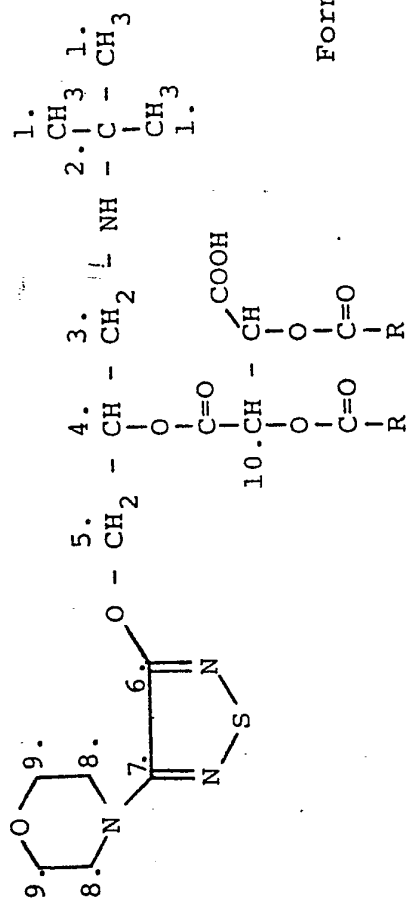
Als eine besonders vorteilhafte Weise zur Durchführung der Zerlegung hat sich das Kristallisieren des R,S-Timolol-diacetyl-L-weinsäure-O-monoesters (Formel R,S-I-L-XIX; $R_4 = R_5 = \text{CH}_3\text{-CO-}$) aus einem Gemisch von Wasser und Methanol in einem pH-Bereich von ca. 4 bis 5 bei Zimmertemperatur oder in einem Temperaturbereich von 0 bis 30 °C, wobei sich das S-Enantiomer mit einer Ausbeute von ca. 75% und mit einer optischen Reinheit des Produkts von > 97% kristallisiert, durch Umkristallisieren erhält man optisch reinen S-Timolol-diacetyl-L-weinsäure-O-monoester. Diese sehr vorteilhafte optische Ausbeute dürfte in erster Linie eine Folge der starken Neigung der S-Form des Timolol-L-weinsäure-Derivats sein, – infolge der stereochemischen Struktur – unter den bestehenden Kristallisierungsbedingungen ein inneres Salz zu bilden sowie der schlechten Löslichkeit dieses Salzes in das Kristallisierungsgemisch.

Die in den IR-Spektren festgestellten, derartigen Salzen typischen Peaks in den Bereichen von 1 575 bis 1 600 cm^{-1} und 2 250 bis 2 700 cm^{-1} (1 bis 5 Peaks) sowie die in dem ^{13}C -NMR-Spektren gemachte Wahrnehmung, dass sich das Signal des Kohlenatoms 2 (vgl. die Strukturformel und die Werte der Tabelle 1) um 5–7 ppm in das untere Feld verschoben hat, was kennzeichnend ist, wenn eine Säuregruppe Salzstruktur ($-\text{NH}_2^+$) (vgl. Acta Chem. Scand. B 38 (1984)

67) bildet, sind ein Hinweis darauf, dass das S-Timolol-L-weinsäurederivat als ein inneres Salz vorkommt. Diese in den IR- und ^{13}C -NMR-Spektren festgestellten, die Salzstruktur begründenden Wahrnehmungen zeigen auch, dass die Umsetzung des R,S-Timolols mit dem Dialkanoyl-, Diaroyl- oder Alkanoyl-aroyl-L-weinsäureanhydrid als eine O-Substitution und nicht als eine N-Substitution erfolgt, da im letzteren Fall keine Bildung eines inneren Salzes vorkommen würde. In der Tabelle 1 sind die chemischen Verschiebungen in den ^{13}C -NMR-Spektren der S- und R,S-Timolol-diacetyl-L-weinsäure-O-monoester und der entsprechenden Dibenzoyl-ester sowie der S-Timolol-Base angeführt. Die S-Timolol-Base kann aus den genannten O-Estern durch Säurehydrolyse in wässriger Lösung 1 bis 24 Stunden in einem pH-Bereich von 0 bis 5 und in einem Temperaturbereich von 25 bis 100 °C unter Verwendung z.B. von Mineralsäure, wie Schwefelsäure oder Phosphorsäure, freigesetzt werden.

Es hat sich vorteilhaft erwiesen, eine wässrige, mit Schwefelsäure auf pH 2 gestellte Lösung 10 Stunden unter Rückfluss zu kochen. Die Gewinnung der S-Timolol-Base wird durchgeführt, indem diese aus einem z.B. mit Alkalihydroxyd oder Ammoniak alkalisch gestellten (pH 10 bis 13) Reaktionsgemisch in ein organisches Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, 1,2-Dichloräthan, Benzol, Toluol, Äthylacetat usw. extrahiert wird, aus welchem die S-Timolol-Base nach Destillieren des Lösungsmittels in beinahe quantitativer Ausbeute mit einer optischen Reinheit von > 97% gewonnen werden kann. Die S-Timolol-Base kann gegebenenfalls durch Kristallisieren aus einem organischen Lösungsmittel weiter gereinigt werden, oder sie kann in das entsprechende Säureadditionssalz, wie das Hydrochlorid oder Hydrogenmaleat in an sich bekannter Weise umgewandelt werden.

Tabelle 1



Formel I-L-XIX

R	Konfiguration	Lösungsmittel	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀ C ₁₁	Andere	C=O
CH ₃	R,S	(CO ₃) ₂ SO + (CO ₃) ₂ CO	25,2	55,8 56,1 (2sign.)	1)	69,5	73,6	152,9	149,67 149,74	47,5	65,8	73,0 75,0	R=CH ₃	166,3-169,9/8sign.
CH ₃ C ₆ H ₆	S R,S	" (CO ₃) ₂ CO	25,1 26,2	55,8 57,4 (2sign.)	1)	69,3 69-75	73,6 70-75	152,8 (2sign.)	149,7 150,6 (2sign.)	47,4 48,6	65,7 66,8	75,0 67-75 (m)	129,2- 134,4	2) 166,6-168,94sign. 3) 166,0-170,45sign.
C ₆ H ₅	S	(CO ₃) ₂ SO + (CO ₃) ₂ CO	25,7	54,5	1)	69-71	73,9	152,8	149,7	47,3	65,5	69-75	128,1- 133,9	4) 164,9-167,8/5sign.
Trimol- olbase	S + R,S	CDCl ₃	28,9	50,3	44,4	67,8	72,7	153,4	149,5	47,8	66,3	-	-	-

1) C₃ bleibt vom Lösungsmittel bedeckt

2) bleibt vom Lösungsmittel bedeckt

3) R = C-arom.

Die Zerlegung des R,S-Timolols durch Kristallisieren des entsprechenden Dialkanoyl-, Diaroyl- oder Alkanoyl-aryl-L-weinsäure-O-monoesters (Formel R,S-I-L-XIX) – vorzugsweise das Diacetyl-ester aus einem Alkohol oder einem Alkohol-Wasser-Gemisch in einem pH-Bereich ≤ 7 und in einem Temperaturbereich von 0 bis 30 °C, wobei der L-Weinsäure-O-monoester (Formel S-I-L-XIX) des S-Timolols mit einer guten Ausbeute und optisch beinahe rein abgetrennt werden kann, sowie durch dessen Hydrolyse in einem pH-Bereich von 0 bis 5 zum S-Timolol, hat sich als ein sehr vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung des betreffenden Stoffes erwiesen, und unseres Wissens ist in der Literatur bisher für Alkanolamine dieser Art keine derartige Zerlegung dargelegt, bei welcher man durch eine einzige Kristallisation eins der Enantiomere mit einer guten Ausbeute oder gar optisch rein erhalten hätte.

Die Vielfältigkeit des Verfahrens zeigt auch die Tatsache, dass wenn die Zerlegung mit entsprechenden D-Weinsäurederivaten durchgeführt wird, kann R-Timolol auf analoge Weise mit einer guten Ausbeute und optisch rein hergestellt werden (vgl. Beispiel 7).

Da auch die S-Ester leicht und mit einer sehr guten Ausbeute ohne Racemisierung zu S-Timolol hydrolysiert werden können, eignet sich die Zerlegung auch für die Produktion in industriellem Massstab. Dieses Verfahren zur Herstellung des S-Timolols wird auch dadurch vorteilhaft, dass die als Ausgangsstoffe der Zerlegung zu verwendenden Dialkoyl-, Diaroyl- oder Alkanoyl-aryl-L-weinsäure-O-monoester des R,S-Timolols unter Verwendung von racemischem Timolol und aus der Literatur bekannten, leicht herstellbaren L-Weinsäureanhydriden, hergestellt werden können, und dass

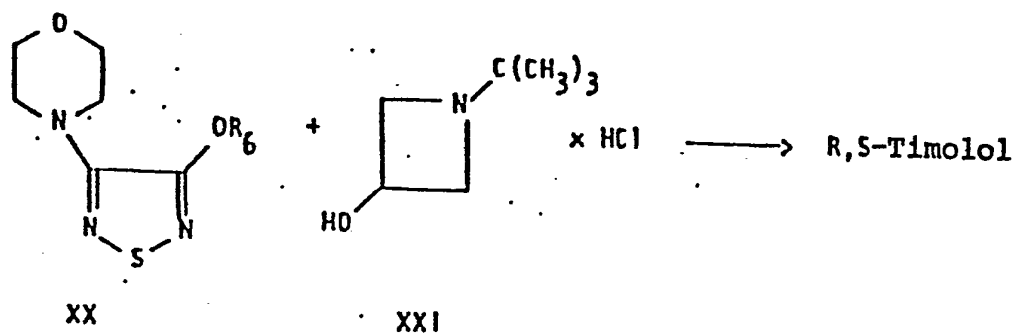
als Ausgangsstoffe nicht solche Stoffe, wie bei den meisten aus der Literatur bekannten Verfahren, erforderlich sind, denen das chirale Zentrum schon in der richtigen stereochemischen Konfiguration vorhanden ist und welche in der Regel schwierig herzustellen und teuer sind.

Eine weitere Tatsache, welche das erfindungsgemäße Verfahren sehr vorteilhaft macht, ist diejenige, dass aus der beim Auftrennen des S-Timolol-L-weinsäure-O-monoester erhaltenen Mutterlauge, die hauptsächlich das obige R-Enantiomer enthält, der «wertvolle» Teil d.h. das 3-Morpholino-4-hydroxy-1,2,5-thiadiazol, leicht durch Hydrolysieren der Ätherbindung von Timolol regeneriert werden kann (vgl. Beispiel 5).

Bei dem R-Enantiomer des Timolols kann auch eine Inversion auf die aus der Literatur im Prinzip bekannten Weisen durchgeführt werden (vgl. z.B. die japanische Patentschrift 7 475 545, J. Org. Chem. 46 (1981) 4321 und Tetrahedron Lett. (1973) 1619). Das R-Timolol kann auch ausgenutzt werden, indem dieses auf die aus der Literatur bekannten Weisen racemisiert wird (vgl. z.B. J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1974) 309) sowie unter Verwendung des Racemats als Ausgangsstoff für die obige Zerlegung.

Das R,S-Timolol kann ausser den in der Literatur beschriebenen Verfahren auch durch das im Schema 6 dargelegte, an sich bekannte Verfahren (vgl. z.B. die japanische Patentschrift 7 219 259 oder die spanische Patentschrift 459 725) unter Verwendung von 3-Hydroxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol oder vorzugsweise dessen Alkalimetallsalz (Formel XX, $R_6 = H, Na, K$) sowie 1-tert-Butyl-3-azetidinol oder dessen Hydrochlorid (Formel XXI) oder eines anderer Säureadditionssalzes als Ausgangsstoffe hergestellt werden.

Schema 6



Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem inerten, organischen Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Xylol, in einem chlorierten, aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, Dimethylformamid oder Dioxan, in einem Temperaturbereich von 40 bis 160 °C mit einer Reaktionsdauer von 1 bis 24 Stunden durchgeführt. Es ist vorteilhaft, bei der Umsetzung die äquivalenten Mengen Ausgangsstoffe oder einen Überschuss von 5 bis 10% von Azetidinol (Formel XXI) zu verwenden. Die Umsetzung kann beschleunigt und die Ausbeute verbessert werden, indem dem Reaktionsgemisch 2 bis 20% eines Phasentransfer-Katalysators, wie Tetraäthylammoniumbromid oder -hydrogensulfat, beigegeben wird. Das Produkt wird durch Extrahieren seines Säureadditionssalzes ins Wasser und der aus diesem mit Alkali freigesetzten Base in ein organisches Lösungsmittel sowie durch Eindampfen des Lösungsmittels gewonnen. Die mit einer Ausbeute von ca. 70% erhaltene R,S-Timolol-Base kann durch Kristallisieren oder durch Umwandlung in das ge-

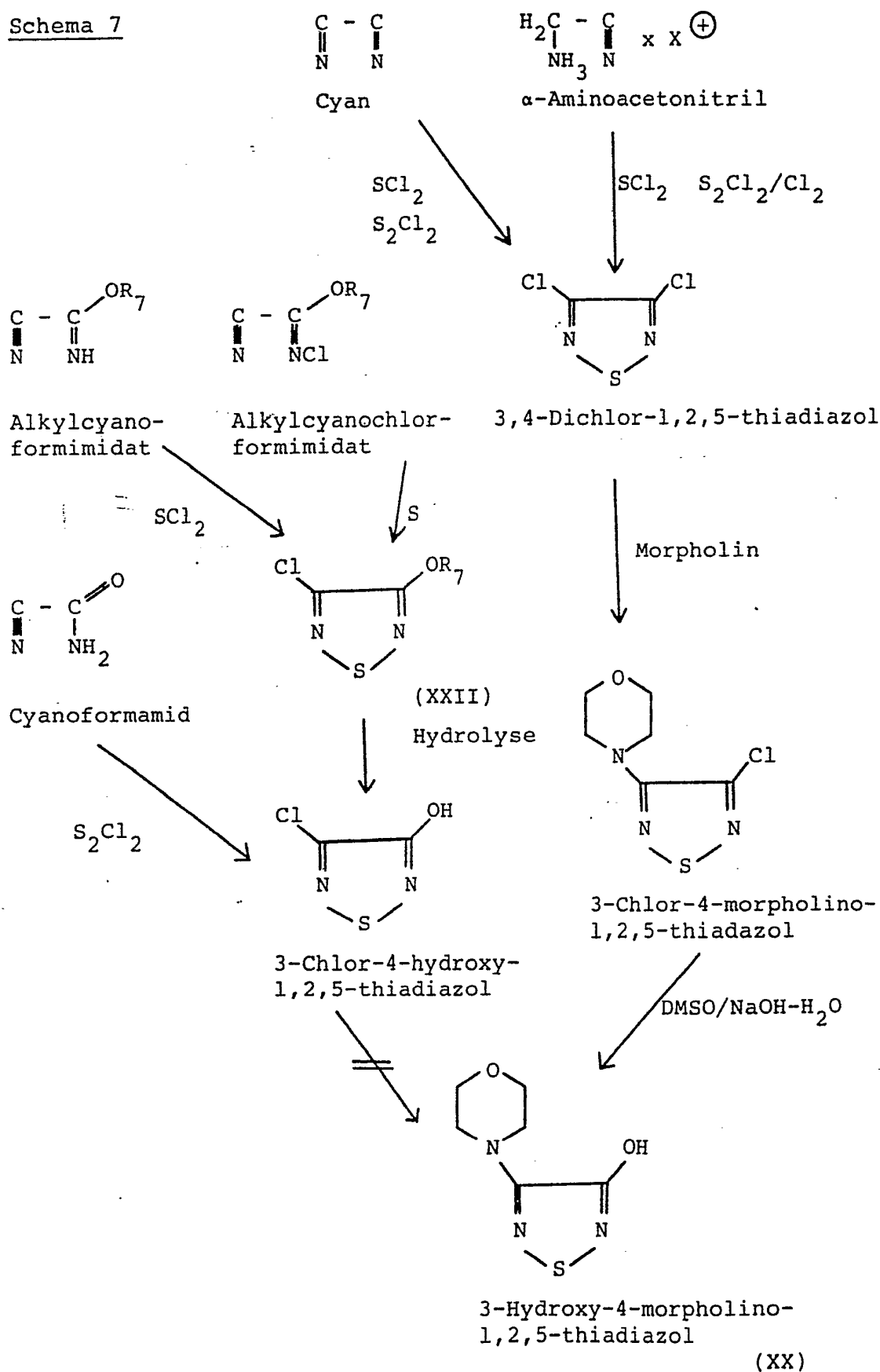
wünschte Säureadditionssalz, wie das Hydrochlorid, oder Hydrogenmaleat, gereinigt werden. Man muss beachten, dass obwohl infolge der bei den 3-Hydroxy-1,2,5-thiadiazolen vorkommenden Tautomerie bei der Umsetzung nach dem Schema 6 auch unter den obigen Reaktionsbedingungen eine N-Substitution möglich ist, die O-Substitution sich jedoch als die hauptsächlich stattfindende Reaktion erwiesen hat. Die durch die N-Substitution entstandene geringe Menge Nebenprodukte kann leicht durch Zugabe von Wasser am Ende der Umsetzung und durch Fortsetzen des Kochens unter Rückfluss noch 1 bis 3 Stunden hydrolysiert werden, wobei die Hydrolyse des N-substituierten Nebenprodukts quantitativ ist und unter den verwendeten Bedingungen keinen Einfluss auf die Gewinnung oder Reinigung des gewünschten Produkts hat.

Das als den einen Ausgangsstoff bei dem Verfahren zur Herstellung des R,S-Timolols nach dem Schema 6 verwendete 3-Hydroxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol (Formel XX)

kann durch aus der Literatur bekannte Verfahren hergestellt werden (vgl. z.B. J. Org. Chem. 41 (1976) 3121 und J. Org.

Chem. 32 (1967) 2823 sowie die DE-Patentschrift 1 914 496), von denen einige im Schema 7 dargelegt sind.

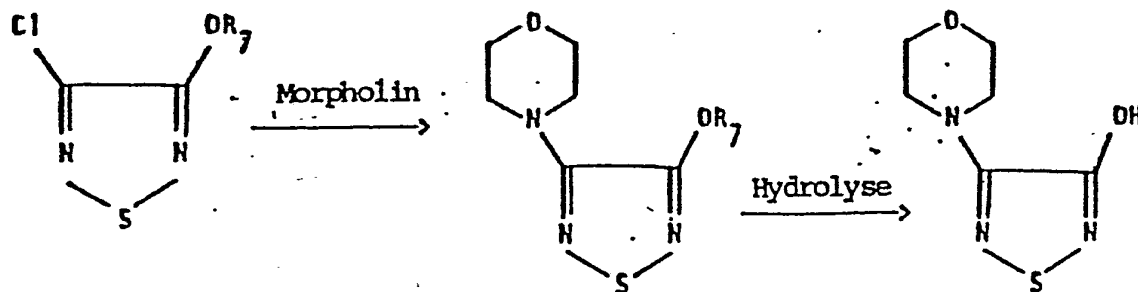
Schema 7



Ein alternatives, im Schema 8 dargestellte Verfahren (vgl. Beispiel 1) zur Herstellung von 3-Hydroxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol erfolgt durch Umsetzung von 3-Chlor-4-

-alkoxy-1,2,5-thiadiazol (Formel XXII, $R_7 = C_1 - C_4$ -Alkyl) mit Morpholin und durch darauf folgende Hydrolyse durch bekannte Methoden des als Zwischenprodukt erhaltenen

Schema 8



XXII

XXIII

XX

3-Morpholino-4-alkoxy-1,2,5-thiadiazols (Formel XXIII, R_7 wie oben) zu 3-Morpholino-4-hydroxy-1,2,5-thiadiazol.

Das als den anderen Ausgangsstoff des Verfahrens zur Herstellung von R,S-Timolol nach Schema 6 verwendete 1-tert-Butyl-3-azetidinol und dessen Hydrochlorid (Formel XXI) oder ein anderes Säureadditionssalz kann vorteilhaft aus Epichlorhydrin und tert-Butylamin gemäss einem aus der Literatur im Prinzip bekannten Verfahren (vgl. J. Org. Chem. 32 (1976) 2972) hergestellt werden, das wir verbessert haben, wodurch wir reines 1-tert-Butyl-3-azetidinol-hydrochlorid mit einer Ausbeute von 60% (vgl. Beispiel 1) herstellen konnten.

Die in dieser Schrift angeführten Spektren sind mit der folgenden Apparatur erhalten worden:

Massenspektren:	Jeol JMS D 300/JMA 2000 H
^1H -NMR-Spektren:	Varian EM 360 L
^{13}C -NMR-Spektren:	Jeol JNM PFT-100
IR-Spektren:	Perkin-Elmer 1420

Die spezifischen Drehungen sind mit einem «ATAGO»-Polarimeter, der mit einer Na-Lampe versehen ist und die Schmelzpunkte mit einem «Gallenkamp»-Schmelzpunktmessgerät gemessen worden. Die Schmelzpunkte sind korrigiert worden. Die Flüssigchromatographie (Hochleistungsäulenchromatographie HPLC) ist wie folgt durchgeführt:

Pumpen – Waters M-45 G und 510 sowie selbsttätige Gradientenregelung
 Detektor – Waters – Modell 481 LC-Spektrophotometer
 Kolonnen – z.B. Waters Bondapak C_{18}
 Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1

R,S-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol (= R,S-Timolol)

93,6 g (0,5 Mol) 3-Hydroxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol werden mit 750 ml Toluol vermischt, und zu dem Gemisch werden innerhalb von ca. 10 Minuten 90 g einer 30%igen Natriummethylatlösung zugetropft. Nach der Zugabe wird das Gemisch noch 10 Minuten gerührt und 91 g (= 0,55 Mol) 1-tert-butyl-3-azetidinol-hydrochlorid und 8,5 g (= 0,025 Mol) Tetrabutylammonium-hydrogensulfat zugegeben. Das Gemisch wird zum Sieden erhitzt und bis auf 90 °C destilliert, wonach das Gemisch 10 Stunden unter Rückfluss gerührt wird. Danach werden 100 ml Wasser versetzt, und noch 2 Stunden unter Rückfluss gerührt, abgekühlt und

bei < 20 °C 800 ml 3N Salzsäure beigemischt. Das Gemisch wird filtriert, und die Wasserphase des Filtrats wird mit einer konzentrierten Natriumhydroxidlösung bei < 20 °C alkalisch gestellt. Das Gemisch wird mit 500 ml Methylenchlorid extrahiert, und der Extrakt wird getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die als Verdampfungsrückstand erhaltene ölige R,S-Timolol-Base wird durch Kristallisieren aus einem Gemisch von Toluol und Hexan gereinigt, wobei man ca. 100 g (= 63% des Theor.) farblose R,S-Timolol-Base erhält. Gehalt > 96% (HP LC). S.p. 71 bis 72 °C. ^1H -NMR (CDCl_3): δ 1,1 (s, 9H), 2,4–3,0 (m, 3H), 3,3–4,0 (m, 9H), 4,3–4,5 (d, 2H). ^{13}C -NMR (CDCl_3): vgl. Tabelle 1. IR (KBr-Tablette): 3280, 3120, 3015, 2950, 2910, 2850, 1525, 1490, 1445, 1415, 1375, 1360, 1325, 1310, 1290, 1255, 1220, 1170, 1120, 1110, 1060, 1022, 990, 940, 920, 900, 850 cm^{-1} .

Die in dem Beispiel 1 verwendeten Ausgangsstoffe können wie folgt hergestellt werden:

1-tert-Butyl-3-azetidinol-hydrochlorid:

92,5 g (= 1 Mol) Epichlorhydrin werden in 200 ml Äthanol gelöst, und zu der Lösung werden unter Rühren innerhalb von ca. 1 Stunde 73,1 g (= 1 Mol) tert-Butylamin zuge-
 45 tropft. Nach Beendigung der exothermischen Reaktion wird die Lösung 1 Stunde unter Rückfluss gekocht, wonach von dem Äthanol ca. 90% abdestilliert werden. Dem Rückstand werden 200 ml Aceton zugegeben und 3 Stunden gerührt. Das kristalline Produkt wird filtriert, mit Aceton gewaschen
 50 und aus Isopropanol umkristallisiert. Als Ausbeute erhält man ca. 83 g (= 50% des Theor.) farbloses 1-tert-Butyl-3-azetidinol-hydrochlorid. Gehalt (HPLC) > 96%.

S.p. 157 bis 158 °C.

^1H -NMR(CDCl_3): δ 1,4 (s, 9H), 4,1 (Quintett, 4H), 4,4–5,0 (m, 1H), 5,9 (br, s, 1H)

3-Hydroxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol:

a. 3-Isopropoxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol:
 17,9 g (0,1 Mol) 3-Isopropoxy-4-chlor-1,2,5-thiadiazol werden in 65 ml Morpholin gelöst und das Gemisch wird bei 100 bis 110 °C 16 Stunden gerührt, und der Morpholin-überschuss im Vakuum abdestilliert. Dem Rückstand werden 100 ml Methylenchlorid zugegeben, wonach der unlösliche Teil durch Filtrieren abgetrennt wird. Das Filtrat wird mit 1 N Salzsäure und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschliessend filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, wobei man 3-Isopro-

poxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol als ein gelbes, allmählich kristallisierendes Öl erhält. Die Ausbeute beträgt 90 bis 95% des Theoretischen.

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,4–1,5 (d, 6H), 3,4–3,9 (m, 8H), 4,9–5,4 (m, 1H).

b. 3-Hydroxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol:

22,9 g (=0,1 Mol) 3-Isopropoxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol werden in 400 ml 1,2-Dichloräthan gelöst und dem Gemisch werden unter Rühren und Abkühlen 75 g (=0,4 Mol) Titantrichlorid beigemischt. Das Gemisch wird 20 Stunden unter Rückfluss gerührt, danach abgekühlt und unter Abkühlung mit 80 ml Wasser versetzt.

Die Wasserphase wird mit einer 20%igen Natriumhydroxidlösung basisch gestellt, mit Wasser versetzt, gerührt und filtriert. Das Filtrat wird mit Salzsäure angesäuert, wobei das 3-Hydroxy-morpholino-1,2,5-thiadiazol ausfällt. Das Produkt wird durch Filtrieren abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält als Ausbeute ca. 12,5 g (=67% des Theor.) eines hellbraunen Produktes, welches durch Umkristallisieren aus absolutem Äthanol gereinigt wird. S.p. 197 bis 199 °C.

¹H-NMR (CD₃)₂SO: δ 3,2–4,0 (m, 8H).

Beispiel 2

Die Herstellung und Zerlegung von Diacetyl-L-weinsäure-O-monoester des R,S-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols

108 g (=0,5 Mol) Diacetyl-L-weinsäureanhydrid (Herstellung: «Organic Syntheses», Coll. Vol. IV, 2. Ausgabe, 1967. S. 242, worin D-weinsäure mit L-weinsäure ersetzt wird) werden in 750 ml Methylenchlorid gelöst und der Lösung werden innerhalb 10 bis 15 Minuten bei Zimmertemperatur unter Rühren 158 g (=0,5 Mol) R,S-Timolol-Base in 350 ml Methylenchlorid zugegeben und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Man erhält als Ausbeute 266 g (=100% des Theor.) reinen Diacetyl-L-weinsäure-O-monoester des R,S-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,5 (s, 9H), 2,1–2,2 (d, 6H), 3,0–4,0 (m, 10H), 4,3–5,8 (m, 5H).

¹³C-NMR CD₃)₂SO + (CD₃)₂CO: vgl. Tabelle 1.

IR (KBr-Tablette): 3420, 2970, 2840, 1745, 1635, 1530, 1495, 1445, 1370, 1310, 1290, 1255, 1220, 1115, 1060, 970, 950, 925 cm⁻¹.

MS (CI, i-Butan): M + 57 589, M + 1 533, 317, 86

MS (EI, 70 eV): 517, 386, 130, 86

Zerlegung

266 g (=0,5 Mol) Diacetyl-L-weinsäure-O-monoester des R,S-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols werden in 430 ml Wasser, das 2%ig in Bezug auf Essigsäure ist, und einen pH von 4 bis 5 (NH₄OH) aufweist, gelöst. Dem Gemisch werden 290 ml Methanol beigemischt, wonach man das Gemisch 15 bis 20 Stunden bei Zimmertemperatur kristallisieren lässt. Das Produkt wird durch Filtrieren abgetrennt und mit kaltem, 50%igem Äthanol gewaschen und getrocknet. Die optische Ausbeute ist ca. 93 g (=70% des Theor.) Diacetyl-L-weinsäure-O-monoester des S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols mit einer optischen Reinheit von > 97% (HPLC).

Beim wiederholten Kristallisieren erhält man das optisch reine Produkt. S.p. 191 °C.

[α]_D^{20 °C} = +20,5° (c=1 g/10 ml, HOAc.)

¹H-NMR (CDCl₃; CD₃OD; 3:1): δ 1,5 (s, 9H), 2,2 (s, 6H), 2,8–4,1 (m, 10H), 4,5–5,5 (m, 5H),

¹³C-NMR ((CD₃)₂SO + (CD₃)₂CO): vgl. Tabelle 1.

IR (KBr-Tablette): 3450, 2970, 2890, 2840, 2660, 2610, 2400, 1750, 1735, 1590, 1530, 1495, 1445, 1390, 1370, 1305, 1290, 1255, 1230, 1215, 1195, 1140, 1115, 1090, 1055, 1020, 960, 930, 890, 870, 840 cm⁻¹.

Beispiel 3

S-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol-base (=S-Timolol-Base)

106,5 g (=0,2 Mol) Diacetyl-L-weinsäure-O-monoester des S-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols (optische Reinheit > 97%) werden mit 1,1 Liter Wasser vermischt und das pH wird mit 5%iger Schwefelsäure auf ca. 2 gestellt. Das Gemisch wird unter Rückfluss 15 Stunden gerührt und auf Zimmertemperatur abgekühlt, sowie das pH mit einer Natriumhydroxidlösung auf ca. 12 gestellt. Das Gemisch wird mit 300 ml Methylenchlorid extrahiert, und der Extrakt mit 200 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält als Ausbeute ca. 63 g (=100% des Theor.) ölige, allmählich kristallisierende S-Timolol-Base. Produktgehalt > 99% (HPLC) und optische Reinheit > 97% (HPLC).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,1 (s, 9H), 2,4–3,0 (m, 3H), 3,3–4,0 (m, 9H), 4,3–4,5 (d, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃): vgl. Tabelle 1. IR (KBr-Film): 3400, 2950, 2900, 2840, 1525, 1490, 1440, 1360, 1305, 1290, 1255, 1220, 1110, 1065, 1050, 1020, 995, 945, 920, 805 cm⁻¹.

Beispiel 4

Hydrogenmaleat des S-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols (=Hydrogenmaleat von S-Timolol)

63,3 g (=0,2 Mol) S-Timolol-Base (optische Reinheit > 97%) werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und dem Gemisch wird eine Lösung von 23,2 g (=0,2 Mol) Maleinsäure in 70 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde im Eiswasser stehengelassen, und das ausgefallene Produkt durch Filtrieren abgetrennt und mit Tetrahydrofuran gewaschen und in der Luft getrocknet. Man erhält als Ausbeute ca. 82 g (=95% des Theor.) S-Timolol-Hydrogenmaleat. Gehalt > 99% (HPLC) und optische Reinheit > 97% (HPLC). Das Produkt kann aus absolutem Äthanol mit einer Ausbeute > 95% umkristallisiert werden.

[α]_D^{20 °C} = -7,5° (c=2 g/10 ml, 1n HCl). S.p. 198

bis 199 °C.

¹H-NMR ((CD₃)₂SO): δ 1,3 (s, 9H), 2,5 (s, 1H), 2,7–4,0 (m, 9H), 4,1–4,7 (m, 3H), 6,1 (s, 2H).

IR (KBr-Tablette): 3380, 3290, 3010, 2965, 2880, 2840, 2560, 2450, 1690, 1615, 1570, 1530, 1490, 1445, 1380, 1350, 1310, 1290, 1255, 1225, 1200, 1115, 1065, 1050, 985, 950, 860 cm⁻¹.

Beispiel 5

Regenerierung des 3-Hydroxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazols Hydrolyse des L-Weinsäure-O-monoesters

Aus der bei der Zerlegung des Diacetyl-L-weinsäure-O-monoesters des R,S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols (vgl. Beispiel 2) erhaltenen Mutterlauge werden das Methanol und Äthanol im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wird nach dem Beispiel 3 hydrolysiert. Das freigesetzte Timolol wird aus einer alkalisch gestellten Lösung mit Methylenchlorid extrahiert, und der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält als Ausbeute ca. 100 g (=95% des Theor.) ölige Timolol-Base, die R- und S-Enantiomere im Verhältnis von ca. 4:1 enthält.

Hydrolyse der Timolol-Base

Der oben erhaltene Eindampfungsrückstand (100 g = 0,32 Mol) wird in 270 ml Isopropylalkohol gelöst und dem Gemisch 100 g einer 30%igen Natriummethylatlösung (= 0,55 Mol) zugegeben und 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Das Methanol wird abdestilliert, wonach das Gemisch noch 3 Stunden unter Rückfluss gekocht wird. Dem Gemisch werden 135 ml Wasser beigemischt und das pH mit konzentrierter Salzsäure auf ca. 2 gestellt, wonach das Gemisch 2 bis 3 Stunden im Eiswasser gerührt wird. Das Produkt wird filtriert, mit Wasser gewaschen und in der Luft getrocknet. Man erhält aus Ausbeute ca. 54 g (= 90% des Theor.) farblores 3-Hydroxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol mit einem Gehalt von etwa 92 bis 94% (HPLC. Enthält anorganische Salze). Nach der aus Äthanol durchgeführten Umkristallisierung ist der Gehalt > 98%. S.p. 192 bis 195 °C. ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): δ 3,2–4,0 (m, 8H).

*Beispiel 6**Herstellung und Zerlegung des Dibenzoyl-L-weinsäure-O-monoesters des R,S-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols*

Der Dibenzoyl-L-weinsäure-O-monoester des R,S-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols wird durch das im Beispiel 2 beschriebene Verfahren, aber unter Verwendung von Dibenzoyl-L-weinsäure-anhydrid an Stelle vom Diacetyl-L-weinsäureanhydrid, hergestellt (Herstellung: J. Am. Chem. Soc. 55 (1933) 2605, worin die D-Weinsäure mit der L-Weinsäure ersetzt wird). Man erhält als Ausbeute 312 g (= 100% des Theor.) reines Produkt.

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,1–1,5 (2s, 9H), 2,8–4,0 (m, 10H), 4,2–5,0 (s, 2H), 5,0–5,9 (m, 3H), 7,0–8,3 (m, 10H).

¹³C-NMR((CD₃)₂SO + (CD₃)₂CO): vgl. Tabelle 1.

IR (KBr-Tablette): 3410, 3050, 3025, 2960, 2840, 1760, 1720, 1640, 1600, 1560, 1530, 1500, 1445, 1380, 1370, 1310, 1290, 1255, 1170, 1110, 1065, 1020, 1000, 950 cm⁻¹.

Zerlegung

10 g des oben hergestellten Dibenzoyl-L-weinsäure-O-monoesters des R,S-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols werden unter Erwärmen mit 200 ml Methanol vermischt und das Gemisch heiss filtriert. Der Niederschlag wird getrocknet, wobei man ca. 4 g (= 80% des Theor.) Dibenzoyl-L-weinsäure-O-monoester des S-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols erhält, dessen optische Reinheit > 97% (HPLC) ist.

S.p. 92 bis 93 °C. [α]_D^{20 °C} = +4,0° (c=1 g/10 ml HOAc).

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,4 (s, 9H), 2,8–3,9 (m, 9H), 4,7 (m, 2H), 5,2 (s, 1H), 5,5 (q, 2H), 7,2–8,2 (m, 10H), 9,0 (s, 1H). ¹³C-NMR(CD₃)₂SO + (CD₃)₂CO): vgl. Tabelle 1.

IR (KBr-Tablette): identisch verglichen mit der entsprechenden racemischen Verbindung (vgl. oben).

Der bei Abkühlung des Filtrats nach obigem Filtrieren entstehende Rückstand wird filtriert und getrocknet, wobei man ca. 3,5 g (= 70% des Theor.) Dibenzoyl-L-weinsäure-O-monoester des R-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols mit einer optischen Reinheit von > 97% (HPLC) erhält. Beim Wiederholen der Behandlung mit Methanol erhält man sowohl die S- als auch R-Enantiomere mit einer optischen Reinheit > 99,5%. Die S- und R-Ester können durch das im Beispiel 3 angeführte Verfahren hydrolysiert werden, wobei man S- und R-Timolol erhält.

*Beispiel 7**Herstellung des Hydrogenmaleats von R-Timolol**Stufe 1:**Herstellung und Zerlegung des Diacetyl-D-weinsäure-O-monoesters des R,S-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols:*

108 g (0,5 Mol) Diacetyl-D-weinsäureanhydrid (Herstellung: Organic Syntheses, Coll. Vol. IV, 2. Ausgabe 1967, S. 242) werden in 750 ml Methylenchlorid gelöst und zu der Lösung werden innerhalb von 10 bis 15 Minuten bei Zimmertemperatur 158 g (= 0,5 Mol) R,S-Timolol-Base in 350 ml Methylenchlorid zutropft und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Man erhält als Ausbeute 266 g (= 100% des Theor.) reinen Diacetyl-D-weinsäure-O-monoester des R,S-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols.

Zerlegung

266 g (= 0,5 Mol) Diacetyl-D-weinsäure-O-monoester des R,S-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols werden in 430 ml Wasser, das in Bezug auf Essigsäure 2%ig ist, gelöst. Der Lösung werden 290 ml Methanol beigemischt, wonach man die Lösung unter Rühren 15 bis 20 Stunden bei Zimmertemperatur kristallisieren lässt. Das Produkt wird durch Filtrieren abgetrennt und mit kaltem, 50%igem Äthanol gewaschen und getrocknet. Man erhält als optische Ausbeute ca. 100 g (= 75% des Theor.) Diacetyl-D-weinsäure-O-monoester des R-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols mit einer optischen Reinheit von > 97% (HPLC). Beim Wiederholen der Kristallisierung erhält man optisch reinen Stoff.

[α]_D^{20 °C} = 20,5° (c=1 g/10 ml, HOAc).

Stufe 2

R-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol-Base (= R-Timolol-Base):

106,5 g (= 0,2 Mol) Diacetyl-D-weinsäure-O-monoester des R-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols (optische Reinheit > 97%) werden mit 1,1 Liter Wasser vermischt, und das pH wird mit 5%iger Schwefelsäure auf 2 gestellt. Die Lösung wird 15 Stunden unter Rückfluss gerührt, und auf Zimmertemperatur abgekühlt, sowie das pH mit einer Natriumhydroxidlösung auf ca. 12 gestellt. Das Gemisch wird mit 300 ml Methylenchlorid extrahiert, und der Extrakt mit 200 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält als Ausbeute ca. 63 g (= 100% des Theor.) ölige R-Timolol-Base. Gehalt > 99% optische Reinheit > 97% (HPLC).

Stufe 3

Hydrogenmaleat des R-3-Morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazols (= Hydrogenmaleat des R-Timolols):

63,3 g (= 0,2 Mol) R-Timolol-Base (optische Reinheit > 97%) werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und dem Gemisch wird eine Lösung von 23,2 g (= 0,2 Mol) Maleinsäure in 70 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Man lässt die Lösung 1 Stunde im Eiswasser stehen, und das ausgefallene Produkt wird durch Filtrieren abgetrennt, mit Tetrahydrofuran gewaschen und in der Luft getrocknet. Man erhält als Ausbeute ca. 84 g (= 97% des Theor.) R-Timolol-Hydrogenmaleat. Gehalt > 99% (HPLC) und optische Reinheit > 97% (HPLC).

Das Produkt kann aus absolutem Äthanol mit einer Ausbeute von > 95% umkristallisiert werden.

$[\alpha]_D^{20\text{ }^{\circ}\text{C}} = +7,5^{\circ}$ ($C = 2\text{ g/10 ml}$, 1n HCl). S.p. 193 bis 194 $^{\circ}\text{C}$.