(19) DANMARK

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **162283 B**

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: **1428/85**

(51) Int.Cl.[5] **C 07 D 285/10**

(22) Indleveringsdag: **29 mar 1985**

(41) Alm. tilgængelig: **01 okt 1985**

(44) Fremlagt: **07 okt 1991**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **30 mar 1984 FI 841292**

(71) Ansøger: ***Huhtamaeki Oy; Pansiontie 45-47; 20210 Turku, FI**

(72) Opfinder: **Heikki *Nupponen; FI, Lauri *Hietaniemi; FI**

(74) Fuldmægtig: **Dansk Patent Kontor A/S**

(54) L-Vinsyre-O-monoestere af 3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol samt deres fremstilling og anvendelse

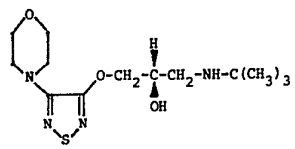
(56) Fremdragne publikationer

---

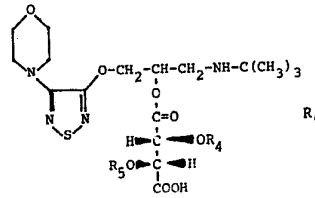
(57) Sammendrag:

1428-85

S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol med formlen

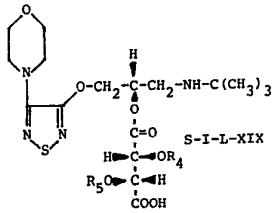


fremstilles i godt udbytte og stor renhed ud fra L-vinsyre-O-monoestere af 3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol med formlen



R,S-I-L-XIX

hvor R_4 og R_5 er ens eller forskellige og hver for sig betyder alkanoyl, benzoyl eller p-methylbenzoyl, som resolveres ved krystallisation fra en alkohol eller en vandig alkohol ved en pH-værdi på 2-7 og en temperatur på 0-30°C til dannelse af en forbindelse med formlen



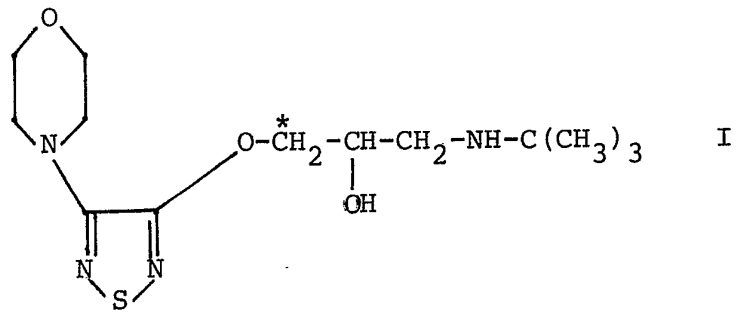
S-I-L-XIX

som hydrolyseres i en vandig opløsning.

DK 162283 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte forbindelser, der kan anvendes som mellemprodukter ved fremstillingen af den farmakologisk aktive β-blokker S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol og syreadditionssalte deraf, samt fremstilling og anvendelsen deraf.

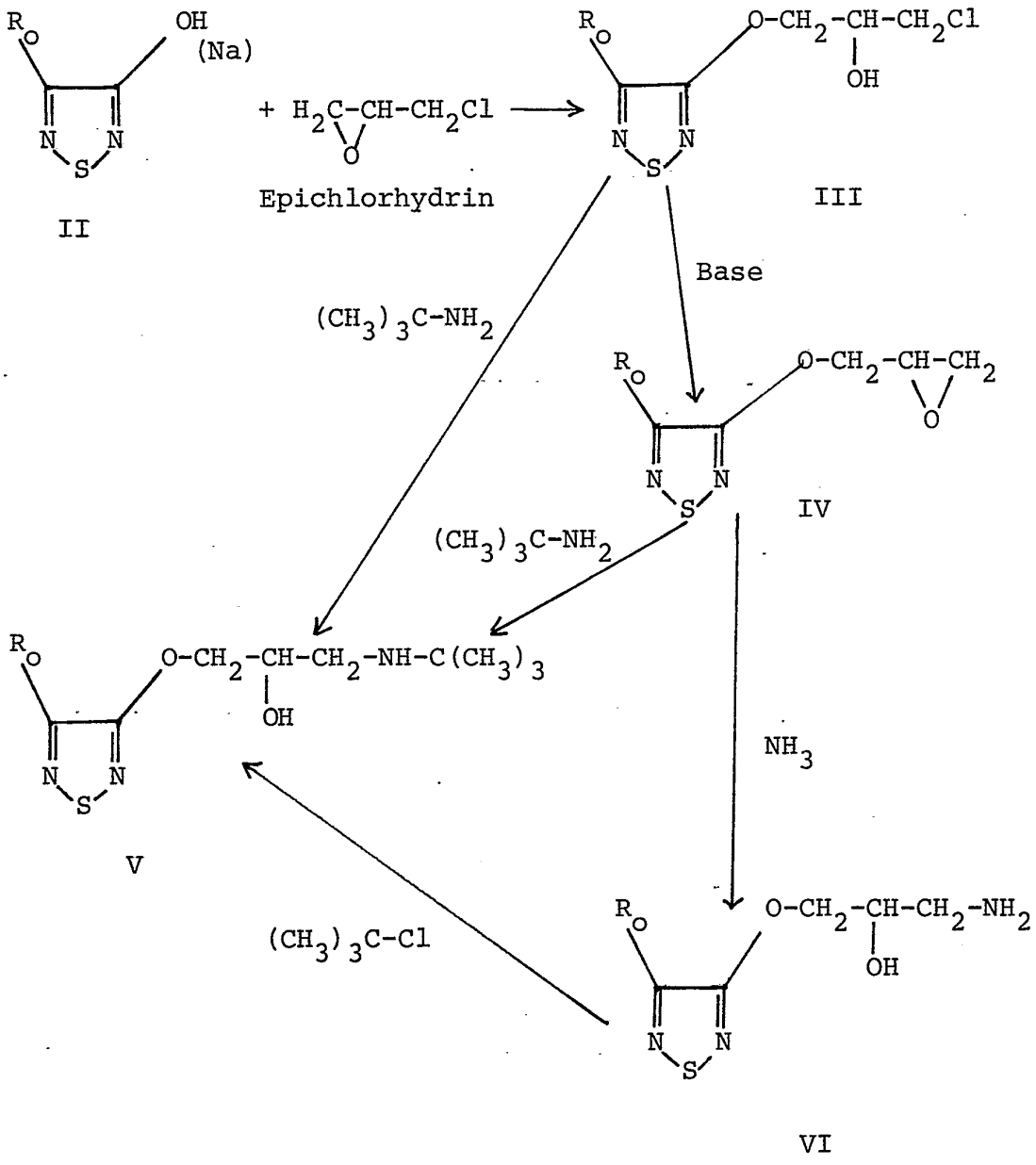
Fremstillingen af 3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol, enten som den racemiske blanding, dvs. i R,S-konfigurationen, eller som R- eller S-enantiomeren, der også kendes under betegnelsen timolol, og som har formlen



I

er kendt. Fra US-patentskrift nr. 3.655.663 og nr. 3.729.469 er det således kendt at fremstille R,S-timolol ved den i nedenstående reaktionsskema 1 illustrerede fremgangsmåde.

Reaktionsskema 1

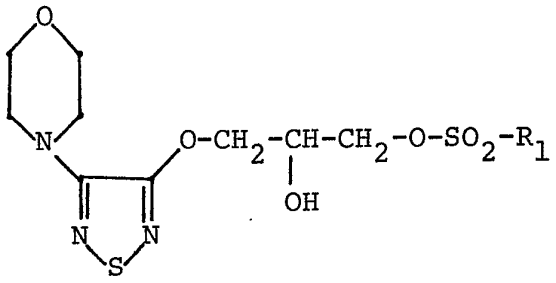


Ved denne kendte fremgangsmåde omsættes først en 3-R_o-4-OH-substitueret 1,2,5-thiadiazol med formlen II, hvori R_o betyder chlor eller morpholino, eller et alkalimetalsalt deraf med epichlorhydrin i nærværelse af en basisk katalysator, hvorefter det intermediære hydroxyhalogenid med formlen III, eller epoxidet med formlen IV dannet ud fra hydroxyhalogenidet under basiske betingelser, omsættes med tert-butylamin, hvorved der dannes en R,S-alkanolamin med formlen V, som er iden-

tisk med R,S-timolol, når R_o er en morpholinogruppe. Når R_o i formlen V betyder chlor, kan dette ombyttes med en morpholinogruppe ved behandling med overskud af morpholin.

Ud fra hydroxyhalogenidet med formlen III eller epoxidet med formlen IV i reaktionsskema 1 kan alkanolaminerne med formlen V også dannes ved først at foretage omsætning med ammoniak, hvorved der dannes en primær alkanolamin med formlen VI, som med tert-butylchlorid danner alkanolaminen med formlen V.

Ifølge japansk patentbeskrivelse nr. 7413176 fremstilles R,S-timolol ved omsætning af en sulfonylester med formlen

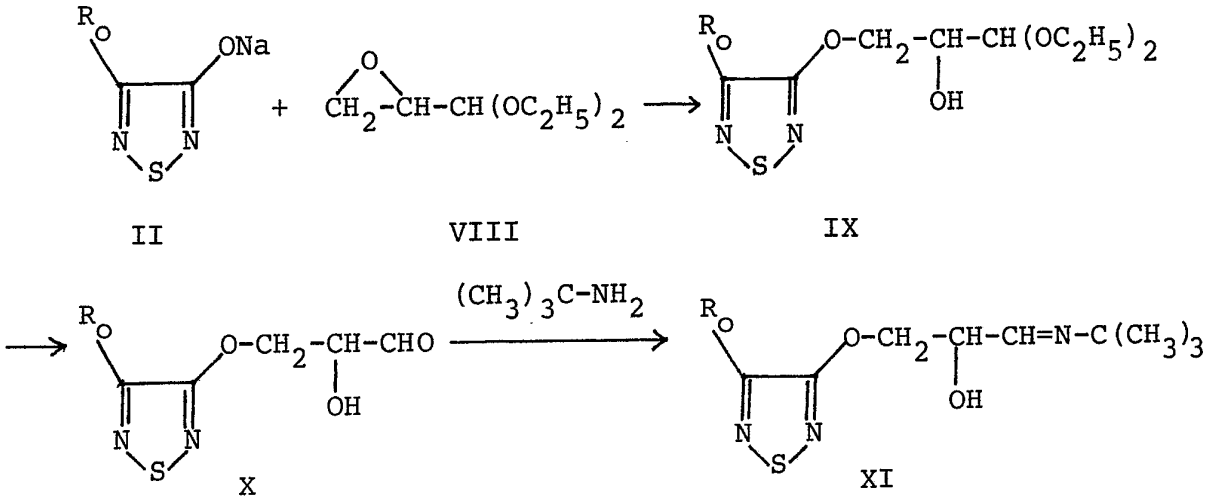


(VII)

hvori R_1 betyder en alkyl- eller arylgruppe, med tert-butylamin.

Fra spansk patentbeskrivelse nr. 486.629 er det kendt at fremstille R,S-timolol som illustreret i reaktionsskema 2.

Reaktionsskema 2



II VIII IX X XI

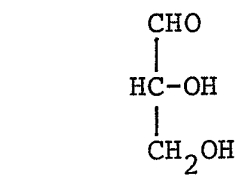
reduktion → R,S-timolol

Ifølge denne kendte fremgangsmåde omsættes diethylacetalen af glycidaldehyd med formlen VIII med et alkalimetalsalt af 1,2,5-thiadiazol med formlen II, hvori R_o har den ovenfor anførte betydning, hvorefter den dannede acetal med formlen IX hydrolyseres til det tilsvarende aldehyd med formlen X, hvoraf der ved omsætning med tert-butylamin dannes en Schiff-base med formlen XI, som reduceres til R,S-timolol.

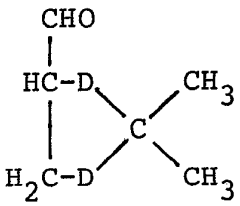
Fra US patentskrift nr. 3.655.663 kendes en fremgangsmåde til resolvering af en racemisk alkanolamin med formlen V, hvori R_o betyder chlor, over optisk aktive salte, såsom O,O-di-p-toluoyl-(+)- eller (-)-vinsyre, O,O-dibenzoyl-(+)- eller (-)-vinsyre eller (+)- eller (-)-vinsyre. S-enantiomeren med formlen V, hvori R_o betyder chlor, som ved omsætning med morpholin giver S-timolol, er udvundet fra moderluden, som bliver tilbage efter fraskillelsen af disse salte, under de beskrevne omstændigheder for R-enantiomeren, som lettere udfældes. Udbytterne ved resolveringen er lave, og R-formen anvendes ikke. Fremstillingen af optisk ren eller næsten optisk ren enantiomer, dvs. af en S-enantiomer, som opfylder kravene til et lægemiddel, ved hjælp af en sådan saltkrystallisation kræver fraktionerede krystallisationer, som er vanskelige at gennemføre i praksis, og som yderligere reducerer udbyttet.

Fremstillingen af enantiomererne med formlen I ud fra udgangsmaterialer, som har den ønskede stereokonfiguration, er eksempelvis beskrevet i US patentskrift nr. 3.655.663, nr. 3.657.237 og nr. 3.729.469. Denne kendte fremgangsmåde er illustreret i nedenstående reaktionsskema 3.

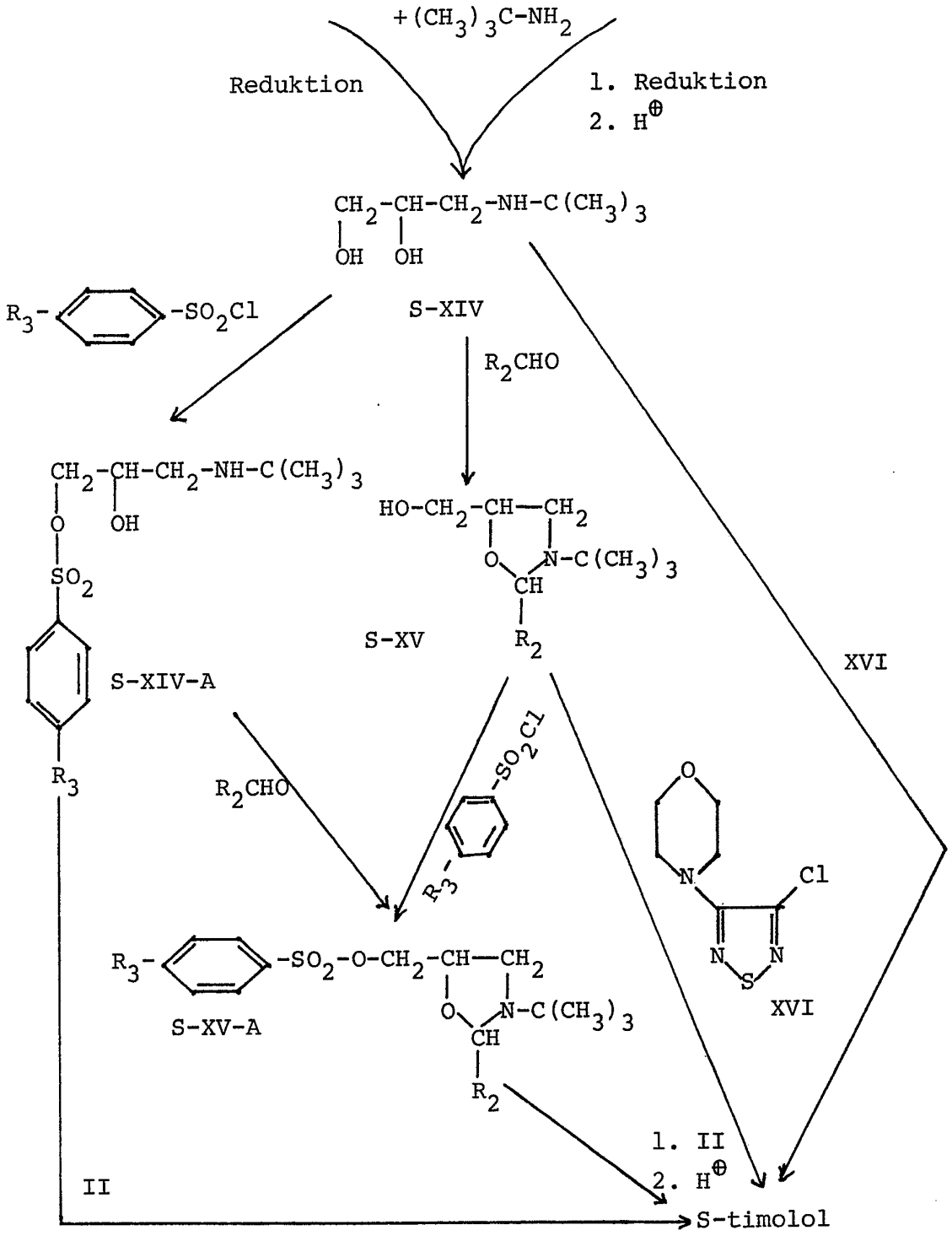
Reaktionsskema 3



D-Glyceraldehyd XII



XIII

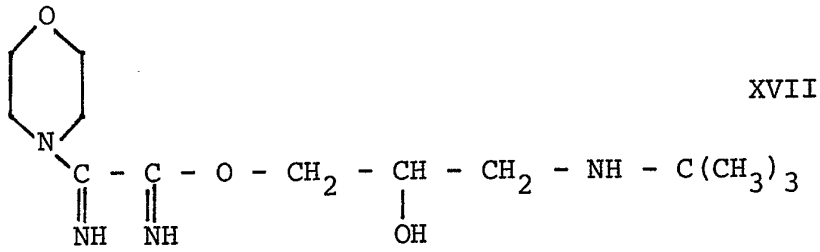


Som udgangsmateriale anvendes D-glyceraldehyd med formlen XII eller dets 2,3-acetonid med formlen XIII, som ved reducerende aminering i nærværelse af tert-butylamin, og i tilfælde af 2,3-acetonidet efter sur hydrolyse giver S-1,2-dihydroxy-3-tert-butylamino-propan med formlen S-XIV, der som sådan eller aktiveret i 1-stillingen med f.eks. en benzensulfonylgruppe eller en tosylgruppe (formel S-XIV-A, R_3 = H, CH_3, NO_2, Br) eller som den tilsvarende S-oxazolidin (formlen S-XV, R_2 = H, $(CH_3)_2CH$-, C_2H_5-, osv.), som også kan være aktiveret (formlen S-XV-A), omsættes med 1,2,5-thiadiazolen med formlen II (R_o = morpholino) eller med 3-chlor-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol med formlen XVI i nærværelse af basiske midler, hvorefter der i tilfælde af oxazolidinmellemprodukter foretages hydrolyse med en syre, hvorved der i alle tilfælde fås S-timolol som slutprodukt. Nogle af disse fremgangsmåder giver tilfredsstillende eller gode udbytter, men en begrænsende faktor for den udstrakte anvendelse af disse fremgangsmåder er den høje pris og ofte svære tilgængelighed af udgangsmaterialer med den rigtige stereokonfiguration.

Foruden de ovenfor beskrevne fremgangsmåder kendes nogle alternative fremgangsmåder til fremstilling af S-timolol fra US-patentskrift nr. 3.657.237. D-10-Camphersulfonatsaltet af S-1,2-epoxidet fremstillet ud fra tolysatet med formlen S-XIV-A (R_3 = CH_3) kan således omsættes med 3-morpholino-4-hydroxy-1,2,5-thiadiazol med formlen II (Na-salt) til dannelse af S-timolol.

Ifølge en modificeret fremgangsmåde dannes morpholinringen i forbindelsen med formlen I i to trin ved først at omsætte alkanolaminen med formlen V med S-konfiguration (R_o = chlor) med diethanolamin, hvorefter den dannede 3-(β,β-dihydroxy)-diethylaminogruppe cycliseres til dannelse af morpholinogruppen.

S-Timolol kan endvidere fremstilles ved at omsætte S-dinitrilet med formlen

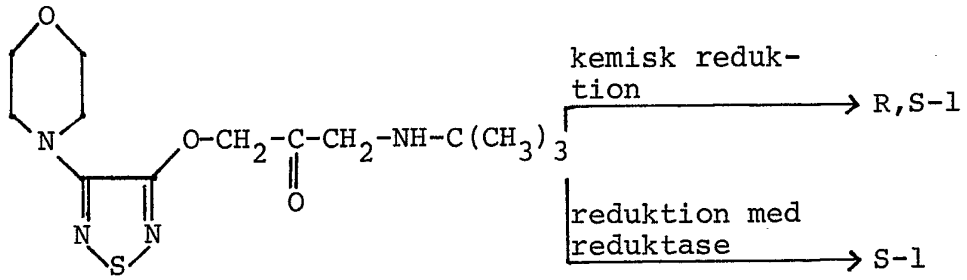


XVII

som fremstilles ved omsætning af 1-morpholinodicyan og oxazolidinen med formlen S-XV, med svovlmonochlorid.

Fra US-patentskrift nr. 3.619.370 kendes desuden en fremgangsmåde til fremstilling af timolol ved reduktion af den tilsvarende keton med formlen XVIII enten kemisk med natriumborhydrid eller aluminiumalkoxider, hvorved der dannes racemisk timolol, eller mikrobiologisk med reduktase, hvorved der fås et produkt med S-konfiguration. Denne fremgangsmåde illustreres i nedenstående reaktionsskema 4.

Reaktionsskema 4



XVIII

I forbindelse med den foreliggende opfindelse er det blevet forsøgt at fremstille ketonen med formlen XVIII ved de ovenfor beskrevne fremgangsmåder. Da både ketonen og nogle af mellemprodukterne ved reaktionen er meget ustabile, har det imidlertid ikke været muligt, og denne kendte fremgangsmåde til fremstilling af ketonen med formlen XVIII er åbenbart ikke anvendelig, i det mindste ikke i industriel målestok.

Det er formålet med den foreliggende opfindelse at tilvejebringe en fremgangsmåde til fremstilling af S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol med formlen I,

dvs. S-timolol, ud fra racematet ved resolvering af dialkanoyl-, diaroyl- eller alkanoyl-aroyl-L-vinsyre-O-monoesteren med formlen R,S-I-L-XIX, hvori R_4 og R_5 hver for sig betyder en ligekædet eller forgrenet alkanoylgruppe med 1-5 carbonatomer i alkylgruppen eller en benzoyl- eller p-methylbenzoylgruppe.

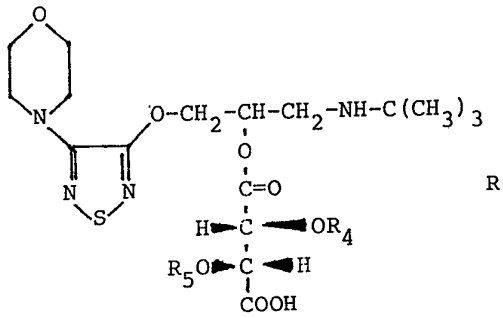
Som alkanoylgruppen kan R_4 og R_5 således betyde en acetyl-, propionyl-, butyryl-, pentanoyl- eller hexanoylgruppe, som kan være ligekædet eller foregrenet, fortrinsvis acetylgruppen.

Monoestrene med formlen R,S-I-L-XIX, som er hidtil ukendte forbindelser, og som også er omfattet af den foreliggende opfindelse, kan let fremstilles ved omsætning af R,S-timolol-basen (R,S-I) med et dialkanoyl-, diaroyl- eller alkanoyl-aroyl-L-vinsyreanhydrid med formlen L-XIX, hvori R_4 og R_5 har de ovenfor anførte betydninger, i et indifferent, vandfrit, organisk opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran, benzen eller toluen, fordelagtigt ved stuetemperatur eller i et temperaturområde fra 0-70°C ved en reaktionstid på fra 10 minutter til 3 timer. Ved afdampning af opløsningsmidlet fås dialkanoyl-, diaroyl- eller alkanoyl-aroyl-L-vinsyre-O-monoesteren af R,S-timolol i ren form og i kvantitativt udbytte. Det har ifølge opfindelsen vist sig, at substitutionen under disse betingelser kun finder sted som en O-substitution, hvilket bekræftes med massespektroskopi på de fremstillede forbindelser, idet spektrene ikke indeholder fragmenter, som er karakteristiske for N-substituerede molekyler, hvorimod fragmentet m/z 86 ($CH_2=\overset{\oplus}{N}H-C(CH_3)_3$, også morpholinogruppen) er kraftigt. Hvis produktet havde været N-substitueret, f.eks. et amid, ville dette ikke hydrolyseres i nævneværdig grad under hydrolyseringsbetingelser, som er karakteristiske for et O-substitueret produkt, dvs. en ester.

Det har overraskende vist sig, at R,S-timolol-dialkanoyl-, -diaroyl- eller -alkanoyl-aroyl-L-vinsyre-O-monoesteren med formlen R,S-I-L-XIX kan resolveres med særdeles godt udbytte

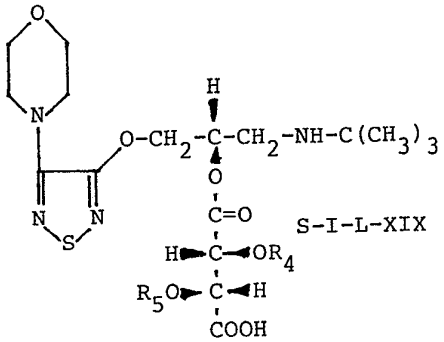
såvel i kemisk som i optisk henseende ved krystallisering af racematet fra C_1-C_5-alkoholer, såsom methanol, ethanol, n-propanol eller isopropanol eller fra blandinger eller fra vandige opløsninger deraf, ved en pH-værdi i området fra 7 til 2 og ved en temperatur i området fra 0-30°C, idet S-enantiomeren af timolol-dialkanoyl-, -diaroyl- eller -alkanoyl-aroyl-L-vinsyre-O-monoesteren med formlen S-I-L-XIX, som er den mere tungtopløselige forbindelse i disse opløsningsmidler eller opløsningsmiddelblandinger, krystalliserer og kan isoleres fra moderluden på kendt måde.

I overensstemmelse hermed er fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol ejendommelig ved, at en racemisk forbindelse med formlen



R,S-I-L-XIX

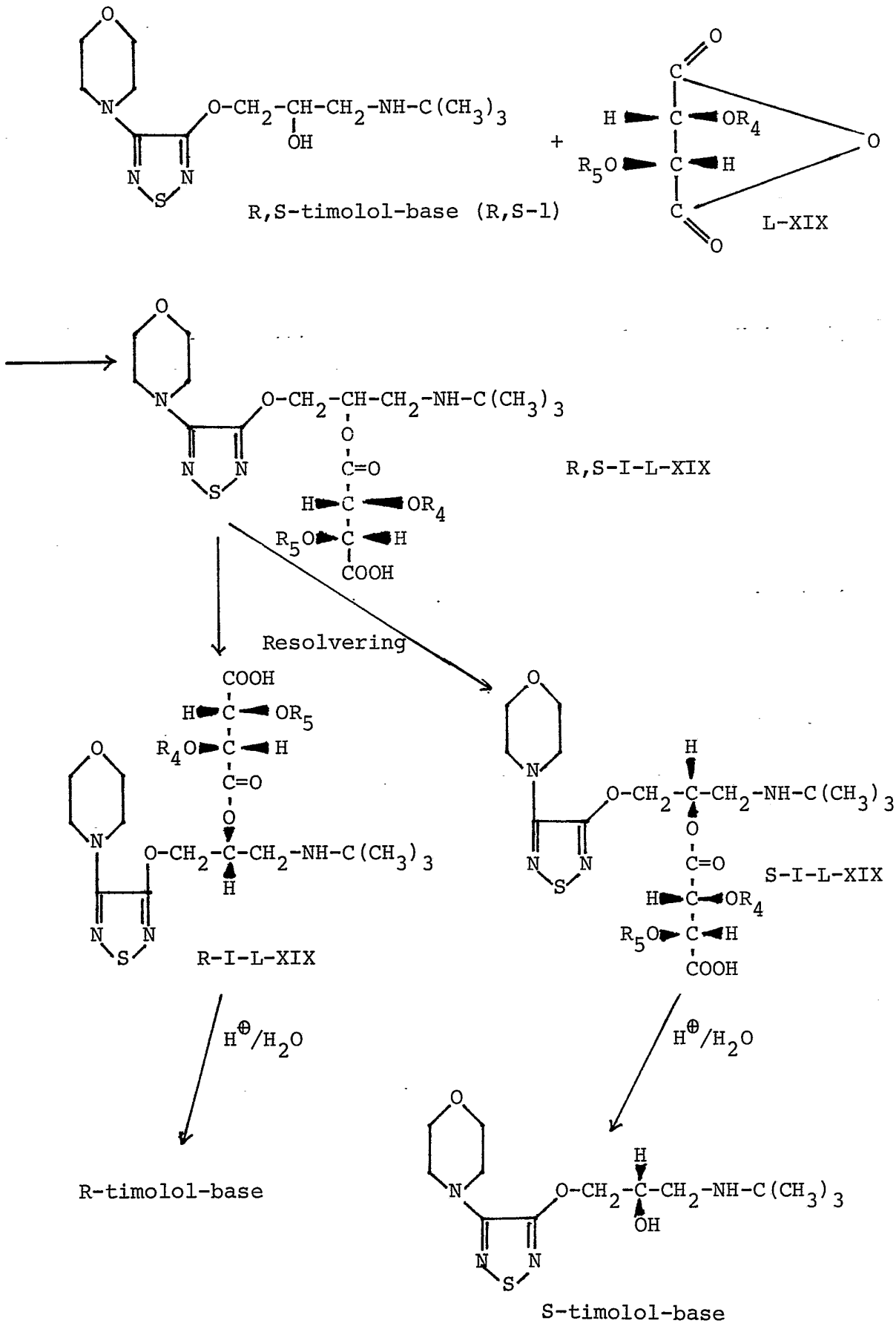
hvori R_4 og R_5 er ens eller forskellige og betyder en ligekædet eller forgrenet alkanoylgruppe med 1-5 carbonatomer i alkylgruppen, en benzoylgruppe eller en p-methylbenzoylgruppe, resolveres ved krystallisation af forbindelsen fra en alkohol indeholdende 1-5 carbonatomer eller fra en vandig opløsning af en sådan alkohol ved en pH-værdi i området 7-2 og ved en temperatur i området 0-30°C, hvorpå den dannede krystallinske S-forbindelse med formlen



S-I-L-XIX

hvori R_4 og R_5 har den ovenfor angivne betydning, underkastes sur hydrolyse i en vandig opløsning til dannelse af den ønskede forbindelse.

Reaktionsskema 5



Ved en særligt fordelagtig udførelsesform gennemføres resolveringen ved krystallisation af R,S-timolol-diacetyl-L-vinsyre-O-monoesteren (formel R,S-I-L-XIX, hvor R_4 og R_5 begge betyder CH_3-CO-) fra en blanding af vand og methanol ved en pH-værdi på 4-5 ved stuetemperatur eller en temperatur i området 0-30°C, hvorved S-enantiomeren krystalliserer med et udbytte på ca. 75% og med en optisk renhed på mere end 97%. Ved gentagelse af krystallisationen fås optisk ren S-timolol-diacetyl-L-vinsyre-O-monoester. Dette særligt fordelagtige optiske udbytte skyldes formentlig primært den store affinitet hos S-formen af timolol-L-vinsyre-derivatet til under de anvendte krystallisationsbetingelser som følge af dets stereokemiske struktur at danne et indre salt samt den lave opløselighed af dette salt i den opløsningsmiddelblanding, som anvendes til krystallisationen.

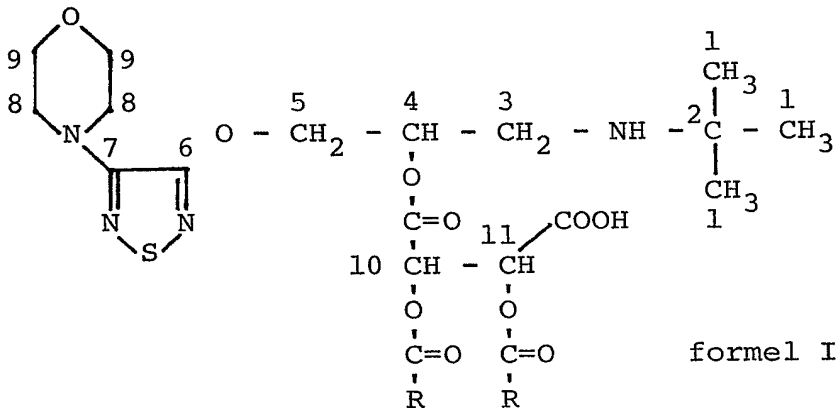
Tilstedeværelsen af S-timolol-L-vinsyre-derivatet i form af et indre salt indiceres af de toppe, som konstateres i IR-spektret, og som er karakteristiske for sådanne salte i området 1575-1600 cm^{-1} og 2250-2700 cm^{-1} (1-5 toppe) og af iagttagelser af ^{13}C-NMR-spektrer, som viser, at signalet for carbonatomet 2 (jf. strukturformlen i tabel 1 og værdierne i denne tabel) er forskudt 5-7 ppm mod det mindre felt, hvilket er karakteristisk for en sur gruppe, som danner en saltstruktur ($-^{+}NH_2-$), jf. Acta Chem.Scand. B 38 (1984) 67. Disse iagttagelser på baggrund af IR- og ^{13}C-spektrene, som taler for eksistensen af en saltstruktur, indicerer også, at reaktionen mellem R,S-timolol og dialkanoyl-, diaroyl- eller alkanoyl-aroyl-L-vinsyreanhydridet forløber som en O-substitution og ikke som en N-substitution, da der i sidstnævnte tilfælde ikke ville forekomme dannelse af indre salt.

I nedenstående tabel 1 er anført de kemiske forskydninger i ^{13}C-NMR-spektrene for S- og R,S-timolol-diacetyl-L-vinsyre-O-monoestere og tilsvarende dibenzoylestere samt for S-timolol-basen. S-timolol-basen kan frigøres fra de omtalte O-estere ved sur hydrolyse i en vandig opløsning i fra 1 til 24 timer

ved en pH-værdi i området 0-5 og en temperatur i området 25-100°C under anvendelse af f.eks. mineralsyre, såsom svovlsyre eller phosphorsyre.

Det har vist sig at være fordelagtigt at koge med tilbagesvaling i 10 timer med svovlsyre i en vandig opløsning indstillet på pH-værdien 2. Udvindingen af S-timolol-basen gennemføres ved ekstraktion fra reaktionsblandingen, som er gjort basisk (pH-værdi 10-13) med f.eks. et alkalimetalhydroxid eller ammoniak, i et organisk opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid, 1,2-dichlorethan, benzen, toluen eller ethylacetat, hvorefter S-timolol-basen efter afdestillation af opløsningsmidlet udvindes i næsten kvantitativt udbytte og med en optisk renhed på mere end 97%. S-Timolol-basen kan, om ønsket, renses yderligere ved krystallisation fra et organisk opløsningsmiddel, eller den kan omdannes til det tilsvarende syreadditionssalt, såsom hydrochloridet eller hydrogenmaleatet, på kendt måde.

Tabel 1



formel I-L-XIX

R	Konfiguration	Opløsningsmiddel	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6	C_7	C_8	C_9	C_{10},C_{11}	andre	C = O
CH_3	R,S	$(CD_3)_2SO$+	25,2	55,8	1)	69,5	73,6	152,9	149,67	47,5	65,8	73,0		166,3-169,9
		$(CD_3)_2CO$		56,1 (2 sign.)					149,74			75,0	2) $R=CH_3$	8 signaler
CH_3	S	"	25,1	55,8	1)	69,3	73,6	152,8	149,7	47,4	65,7	75,0		166,6-168,9 4 signaler
C_6H_5	R,S	$(CD_3)_2CO$	26,2	57,4 (2 sign.)	42,4	69-75	70-75	153,9 (2 signaler	150,6 2 signaler	48,6	66,8	67-75 (m)	3) 129,2-134.4	166,0-170,4 5 signaler
C_6H_5	S	$(CD_3)_2SO$+ $(CD_3)_2CO$	25,7	54,5	1)	69-71	73,9	152,8	149,7	47,3	65,5	69-75	3) 128,1-133,9	164,9-167,8 5 signaler
Timolol-base	S og R,S	$CDCl_3$	28,9	50,3	44,4	67,8	72,7	153,4	149,5	47,8	66,3	-	-	-

1) C_3 forbliver dækket af opløsningsmidlet. 2) forbliver dækket af opløsningsmidlet 3) R = C-aromatisk

Resolveringen af R,S-timolol ved krystallisation af den tilsvarende dialkanoyl-, diaroyl- eller alkanoyl-aroyl-L-vinsyre-O-monoester (formel R,S-I-L-XIX), fortrinsvis diacetylesteren, fra en alkohol eller en alkohol-vandblanding ved en pH-værdi mindre end eller lig med 7 og ved en temperatur i området fra 0-30°C, hvorved S-timolol-L-vinsyre-O-monoesteren (formel S-I-L-XIX) kan isoleres i godt udbytte og næsten optisk rent, og ved hydrolyse af dette ved en pH-værdi i området 0-5 til dannelse af S-timolol, har vist sig at være en særlig fordelagtig måde til fremstilling af denne forbindelse, og så vidt vides er der ingen indikationer i den kendte litteratur på sådanne resolveringer af alkanolaminer af denne type, hvorved man ved en enkelt krystallisation får en af enantiomererne i særdeles godt udbytte og specielt i en optisk ren form.

Fremgangsmådens alsidighed bekræftes også af den kendsgerning, at når man gennemfører resolveringen under anvendelse af de tilsvarende D-vinsyrederivater, kan R-timolol fremstilles på analog måde i godt udbytte og i optisk ren form (jf. eksempel 7).

Da S-estrene let og i særdeles godt udbytte kan hydrolyseres til S-timolol uden racemisering, kan resolveringen også gennemføres i industriel målestok. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af S-timolol har endvidere også den fordel, at R,S-timolol-dialkanoyl-, -diaroyl- eller -alkanoyl-aroyl-L-vinsyre-O-monoestrene, som anvendes som udgangsmaterialer til resolveringen, kan fremstilles under anvendelse af racemisk timolol og L-vinsyreanhydrider, som er kendte forbindelser, der let kan fremstilles, hvorved det i modsætning til de mest kendte metoder ikke er nødvendigt at anvende udgangsmaterialer, hvor chiralitetscentret i timolol allerede har den korrekte stereokonfiguration, og som ofte er dels dyre, dels vanskelige at fremstille.

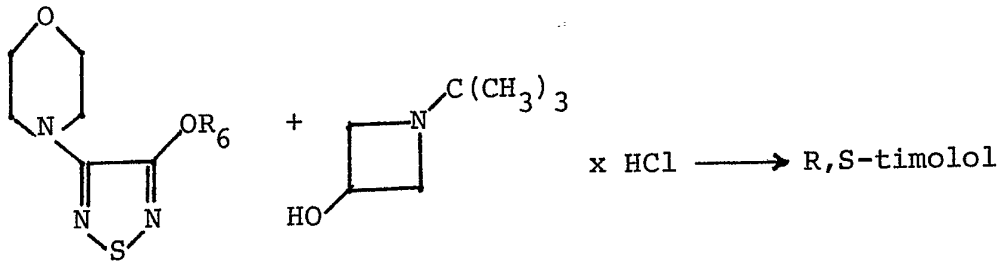
Endvidere har fremgangsmåden ifølge opfindelsen den særlige fordel, at man ud fra moderluden dannet ved adskillelsen af

S-timolol-L-vinsyre-O-monoesteren, som primært indeholder R-enantiomeren, let kan regenerere den "værdifulde" del af molekylet, dvs. 3-morpholino-4-hydroxy-1,2,5-thiadiazol, ved at hydrolysere etherbindingen i timolol, jf. eksempel 5.

Der kan gennemføres en inversionsreaktion med R-enantiomeren af timolol på i og for sig kendt måde, jf. f.eks. japansk patentbeskrivelse nr. 7475545, J.Org.Chem. 46, 4321 (1981), og Tetrahedron Letters 1619 (1973). R-timolol kan også anvendes ved racemisering deraf under anvendelse af i og for sig kendte fremgangsmåder, jf. f.eks. J.Chem.Soc., Chem.Commun. 309 (1974), og ved anvendelse af racematet som beskrevet ovenfor som udgangsmateriale for de ovenfor beskrevne resolveringer.

Foruden ved de i litteraturen beskrevne fremgangsmåder kan R,S-timolol også fremstilles i overensstemmelse med den i nedenstående reaktionsskema 6 viste fremgangsmåde , jf. f.eks. japansk patentbeskrivelse nr. 7219259 eller ES patentbeskrivelse nr. 459.725, idet der som udgangsmateriale anvendes 3-hydroxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol eller mere fordelagtigt dens alkalimetalsalt (formel XX, R_6 = H, Na, K) og 1-tert-butyl-3-azetidinol eller hydrochloridet deraf (formel XXI) eller et andet tilsvarende syreadditionssalt.

Reaktionsskema 6



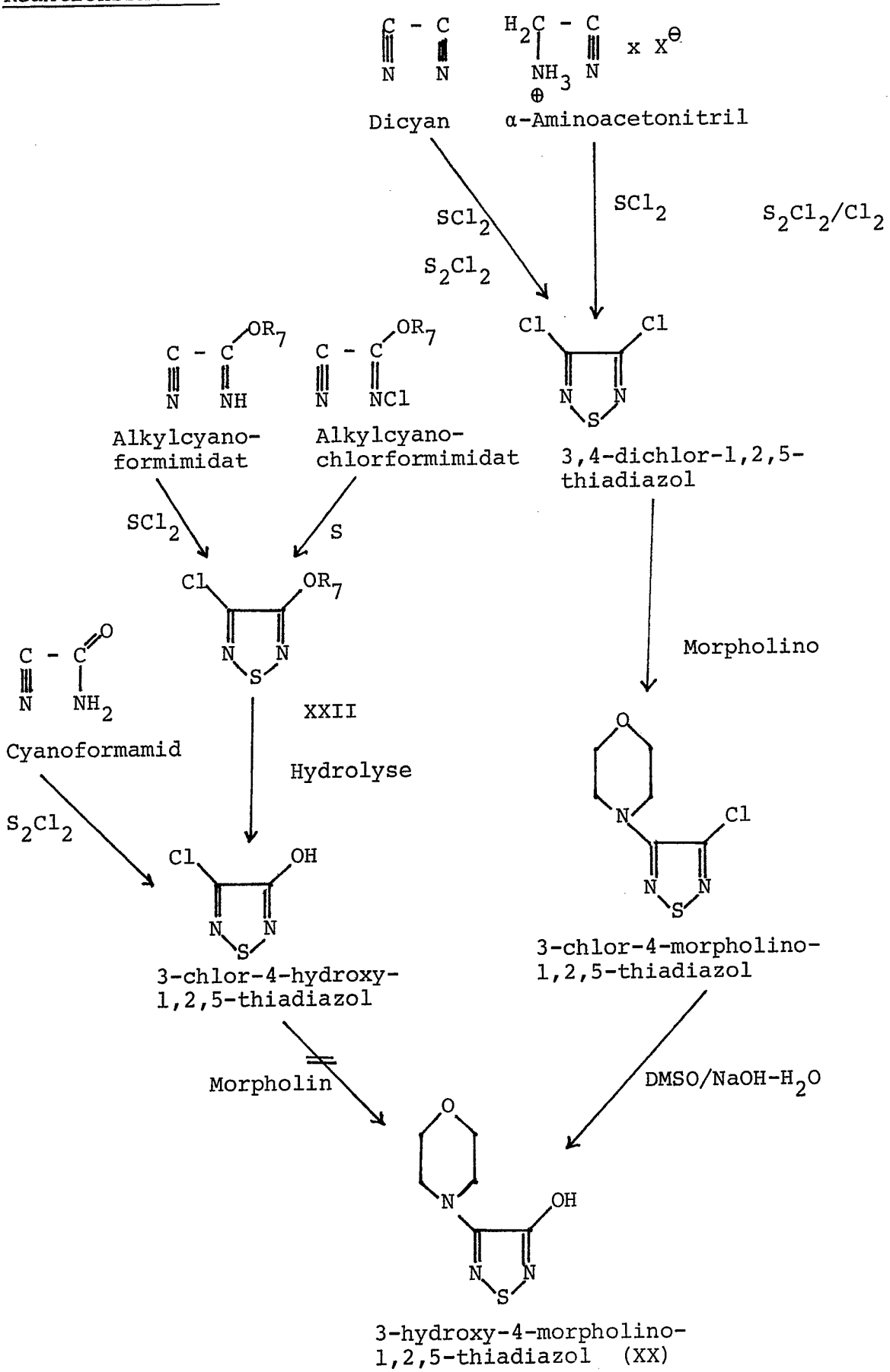
XX XXI

Omsætningen gennemføres fordelagtigt i et indifferent organisk opløsningsmiddel, såsom benzen, toluen, xylen, et chloreret

aliphatisk eller aromatisk carbonhydrid, dimethylformamid eller dioxan ved en temperatur på 40-160°C ved en reaktionstid på 1-24 timer. Det er fordelagtigt at anvende ækvivalente mængder af udgangsmaterialerne eller et overskud på 5-10% af azetidinol (formel XXI). Ved tilsætning af en fasetransferkatalysator til reaktionsblandingen i en mængde på 2-20%, såsom tetrabutylammoniumbromid eller -hydrogensulfat, kan omsætningen fremskyndes, og udbyttet kan endvidere påvirkes. Reaktionsproduktet udvindes ved ekstraktion af syreadditionssaltet med vand, frigørelse af basen ved tilsætning af et basisk middel og ekstraktion af den frigjorte base med et organisk opløsningsmiddel, hvorpå opløsningsmidlet afdampes. R,S-timololbasen, som fås i et udbytte på ca. 70%, kan renses ved krystallisation eller ved omdannelse til det ønskede syreadditionssalt, f.eks. hydrochloridet eller hydrogenmaleatet. Det skal bemærkes, at selv om der ved omsætningen ifølge reaktionsskema 6 også kan foregå en N-substitutionsreaktion under reaktionsbetingelserne som følge af tautomerismen hos 3-hydroxy-1,2,5-thiadiazolerne, har det vist sig, at den primære reaktion er O-substitutionen. De små mængder biprodukter, som dannes ved N-substitution, kan let hydrolyseres ved tilsætning af vand ved reaktionens afslutning og fortsættelse af tilbagesvalingen i 1-3 timer, hvorved hydrolysen af det N-substituerede biprodukt forløber kvantitativt og ikke påvirker udvindingen eller rensningen af produktet under de anvendte reaktioner.

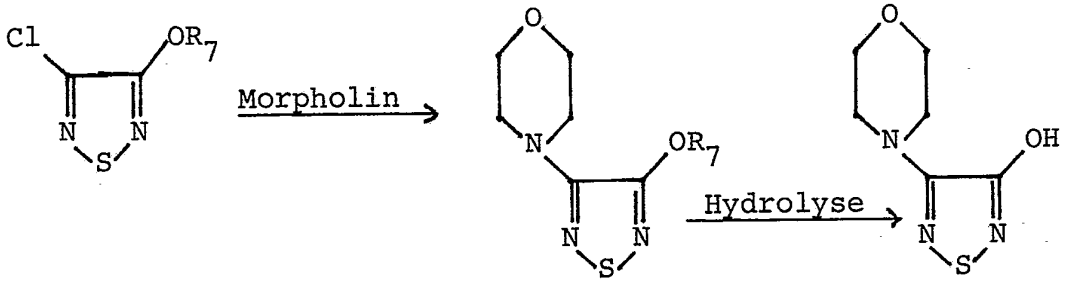
3-Hydroxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol (formel XX), der ifølge reaktionsskema 6 anvendes som det andet udgangsmateriale til fremstilling af R,S-timolol, kan fremstilles ved anvendelse af kendte fremgangsmåder beskrevet i litteraturen, jf. f.eks. J.Org.Chem. 41, 3121 (1976) og J.Org.Chem. 32, 2823 (1967) samt DE patentskrift nr. 1.914.496. Nogle af disse kendte fremgangsmåder er illustreret i nedenstående reaktionsskema 7.

Reaktionsskema 7



Ved en alternativ fremgangsmåde (jf. eksempel 1) illustreret i nedenstående reaktionsskema 8 til fremstilling af 3-hydroxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol omsættes 3-chlor-4-alkoxy-1,2,5-thiadiazol (formel XXII, R_7 = C_1-C_4-alkyl) med morpholin, hvorefter mellemproduktet 3-morpholino-4-alkoxy-1,2,5-thiadiazol (formel XXIII, R_7 har samme betydning som ovenfor) hydrolyseres på i og for sig kendt måde til dannelse af 3-morpholino-4-hydroxy-1,2,5-thiadiazol (formel XX).

Reaktionsskema 8



XXII XXIII XX

1-Tert-butyl-3-azetidinol og hydrochloridet deraf (formel XXI) eller et andet syreadditionssalt, der anvendes som det andet udgangsmateriale ved fremstillingen af R,S-timolol ifølge reaktionsskema 6, kan fordelagtigt fremstilles ud fra epichlorhydrin og tert-butylamin under anvendelse af en i og for sig kendt fremgangsmåde, jf. J.Org.Chem. 32, 2972 (1976). I forbindelse med den foreliggende opfindelse er denne fremgangsmåde blevet forbedret, og det er således muligt at fremstille rent 1-tert-butyl-3-azetidinol-hydrochlorid i et udbytte på ca. 60%, jf. eksempel 1.

Opfindelsen illustreres nærmere i de efterfølgende eksempler, hvori de anførte spektre er optaget med følgende apparater:

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

Den specifikke drejningsevne bestemt ved hjælp af et "ATAGO"-polarimeter forsynet med en Na-lampe, og smeltepunkterne er bestemt med et "Gallenkamp"-smeltepunktsapparat. De anførte smeltepunkter er korrigerede. Ved væskekromatografi (HPLC) er der blevet anvendt følgende udstyr:

Pumper -	Waters M-45 G og 510 og automatisk gradientjustering
detektor -	Waters model 481 LC-spektrofotometer
søjler -	f.eks. Waters Bondapak C_{18}.

Eksempel 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 blandes med 750 ml toluen, og til blandingen sættes dråbevis 90 g 30%'s opløsning af natriummethylat i løbet af ca. 10 minutter. Efter endt tilsætning fortsættes omrøringen i yderligere 10 minutter, hvorpå der tilsættes 91 g (0,55 mol) 1-tert-butyl-3-azetidinol-hydrochlorid og 8,5 g (0,025 mol) tetra-butylammonium-hydrogensulfat. Blandingen opvarmes til kogning og destilleres, indtil temperaturen når ca. 90°C, hvorefter blandingen omrøres under tilbagesvaling i 10 timer. Der tilsættes 100 ml vand, og blandingen omrøres under tilbagesvaling i yderligere 2 timer, hvorpå den afkøles, og der tilsættes 800 ml 3 N saltsyre ved en temperatur på højst 20°C. Blandingen filtreres, og den vandige fase fra filtratet gøres basisk med koncentreret natriumhydroxidopløsning ved en temperatur på højst 20°C. Blandingen ekstraheres med 500 ml methylenchlorid, hvorpå ekstrakten tørres og inddampes til tørhed under vakuum. Den som inddampningsremanens fremkomne olieformige R,S-timolol-base renses ved krystallisation fra en blanding af toluen og hexan, hvorved der fås ca. 100 g (63% af det teoretiske) farveløs R,S-timolol-base med en renhed på over 96% (HPLC). Smp. 71-72°C. ^{1}H-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 ($CDCl_3$): jf. tabel 1.
IR(KBr-tablet): 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}.

Det i eksempel 1 anvendte udgangsmateriale kan fremstilles på følgende måde:

1-Tert-butyl-3-azetidinol-hydrochlorid

92,5 g (1 mol) epichlorhydrin opløses i 200 ml ethanol, og til opløsningen sættes dråbevis under omrøring 73,1 g (1 mol) tert-butylamin i løbet af ca. 1 time. Når den exoterme reaktion er afsluttet, tilbagesvales blandingen i 1 time, hvorefter ca. 90% af ethanolet afdestilles. Til remanensen sættes ca. 200 ml acetone, og omrøringen fortsættes i 3 timer. Det krystalliserede produkt frafiltreres og vaskes med acetone, hvorpå det omkrystalliseres fra isopropanol. Udbyttet er ca. 83 g (50% af det teoretiske) farveløst 1-tert-butyl-3-azetidinol-hydrochlorid. Renhed (HPLC) >96%. Smp. 157-158°C. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,4 (s, 9H), 4,1 (kvintet, 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 opløses i 65 ml morpholin, og blandingen omrøres i 16 timer ved 100-110°C, hvorefter overskud af morpholin afdestilles i vakuum. Til remanensen sættes 100 ml methylenchlorid, og uopløst materiale fjernes ved filtrering. Filtratet vaskes med 1 N saltsyre og med vand, hvorpå det tørres over magnesiumsulfat og filtreres. Filtratet inddampes til tørhed i vakuum, hvorved man får 3-isopropoxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol i form af en gul langsomt krystalliserende olie. Udbyttet er 90-95% af det teoretiske.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 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 opløses i 400 ml 1,2-dichlorethan, hvorpå der under omrøring og afkøling tilsættes 75 g (0,4 mol) titantetrachlorid. Blandingen omrøres under tilbagesvaling i 20 timer, hvorpå der under afkøling tilsættes 80 ml vand. Den vandige fase gøres basisk med en 20%'s natriumhydroxidopløsning, hvorefter der tilsættes vand og omrøres, og blandingen filtreres. Filtratet syrnes med saltsyre, hvorved 3-hydroxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol udfældes. Produktet isoleres ved filtrering, vaskes med vand og tørres. Udbyttet er ca. 12,5 g (67% af det teoretiske) i form af et lysebrunt produkt, som omkrystalliseres fra absolut ethanol. Smp. 197-199°C. ^{1}H-NMR ($(CD_3)_2SO$): δ 3,2-4,0 (m, 8H).

Eksempel 2.

Fremstilling og resolvering af diacetyl-L-vinsyre-O-monoester af R,S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol

108 g (0,5 mol) diacetyl-L-vinsyreanhydrid (fremstilling: "Organic Synthesis", Coll. vol. IV, 2.udgave 1967, side 242, idet L-vinsyre anvendes i stedet for D-vinsyre) opløses i 750 ml methylenchlorid, hvorpå der til opløsningen dråbevis og under omrøring sættes 158 g (0,5 mol) R,S-timolol-base i 350 ml methylenchlorid i løbet af 10-15 minutter ved stuetemperatur, hvorpå blandingen inddampes til tørhed i vakuum. Udbyttet er 266 g (100% af det teoretiske) ren diacetyl-L-vinsyre-O-monoester af R,S-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,5 (s, 9H), 2,1-2,2 (d, 6H), 3,0-4,0 (m, 10H), 4,3-5,8 (m, 5H).

^{13}C-NMR ($(CD_3)_2SO$ + $(CD_3)_2CO$): jf. tabel 1.
IR (KBr-tablet): 3420, 2970, 2840, 1745, 1635, 1530, 1495, 1445, 1370, 1310, 1290, 1255, 1220, 1115, 1060, 970, 950, 925 cm^{-1}.
MS (Cl, I-butan): M+57 589, M+1 533, 317, 86
MS (EI, 70 EV): 517, 386, 130, 86.

Resolvering

266 g (0,5 mol) diacetyl-L-vinsyre-O-monoester af R,S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol opløses i 430 ml vand, som indeholder 2% eddikesyre, og som er indstillet på pH-værdien 4-5 med ammoniumhydroxid. Til opløsningen sættes 290 ml methanol, og opløsningen henstilles til krystallisation under omrøring i 15-20 timer ved stuetemperatur. Produktet frafiltreres og vaskes med koldt 50%'s ethanol, hvorpå det tørres. Det optiske udbytte er ca. 93 g (70% af det teoretiske) diacetyl-L-vinsyre-O-monoester af S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol, som har en optisk renhed på over 97% (HPLC). Ved gentagelse af krystallisationen fås det optisk aktive produkt med smp. 191°C.

$[\alpha]_D^{20^\circ}$ = +20,5°(c = 1 g/ml, HOAc).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$:CD_3OD, 3:1): δ 1,5 (s, 9H), 2,2 (s, 6H), 2,8-4,1 (m, 10H), 4,5-5,5 (m, 5H).
^{13}C-NMR ($(CD_3)_2SO$ + $(CD_3)_2CO$): jf. tabel 1.
IR (KBr-tablet): 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, 970, 840 cm^{-1}.

Eksempel 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-vinsyre-O-monoester af S-3-mor-

pholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol (optisk renhed større end 97%) blandes med 1,1 liter vand, og pH-værdien indstilles til ca. 2 med en 5%'s svovlsyreopløsning. Opløsningen omrøres under tilbagesvaling i 15 timer og afkøles til stuetemperatur, hvorpå pH-værdien indstilles på ca. 12 med en natriumhydroxidopløsning. Blandingen ekstraheres med 300 ml methylenchlorid, og ekstrakten vaskes med 200 ml vand, tørres og inddampes i vakuum. Udbyttet er ca. 63 g (100% af det teoretiske) olieformig, langsomt krystalliserende S-timolol-base. Produktets renhed er større end 99% (HPLC), og den optiske renhed er større end 97% (HPLC).

^{1}H-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 ($CDCl_3$): jf. tabel 1.
IR (KBr-film): 3400, 2950, 2900, 2840, 1525, 1490, 1440, 1360, 1305, 1290, 1255, 1220, 1110, 1065, 1050, 1020, 995, 945, 920, 850 cm^{-1}.

Eksempel 4.

S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol-hydrogenmaleat (S-timolol-hydrogenmaleat)

63,3 g (0,2 mol) S-timolol-base (optisk renhed >97%) opløses i 100 ml tetrahydrofuran, og til opløsningen sættes under omrøring en opløsning indeholdende 23,2 g (0,2 mol) maleinsyre i 70 ml tetrahydrofuran. Blandingen henstår i isvand i 1 time, og det udfældede produkt frafiltreres og vaskes med tetrahydrofuran, hvorpå det lufttørres. Udbyttet er ca. 82 g (95% af det teoretiske) S-timolol-hydrogenmaleat med en renhed >99% (HPLC) og en optisk renhed >97% (HPLC). Produktet kan omkrystalliseres fra absolut ethanol med et udbytte på mere end 95%.

$[\alpha]_D^{20^\circ} = 7,5^\circ$ (c = 2 g/10 ml, 1 N HCl). Smp. 198-199°C.
^{1}H-NMR ($(CD_3)_2SO$): 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-tablet): 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}.

Eksempel 5.

Genvinding af 3-hydroxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol

Hydrolyse af L-vinsyre-O-monoesteren

Fra moderluden fremkommet ved resolveringen af diacetyl-L-vinsyre-O-monoesteren af R,S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol (jf. eksempel 2) afdampes methanolet og ethanolet i vakuum, og remanensen hydrolyseres analogt med den i eksempel 3 beskrevne fremgangsmåde. Det frigjorte timolol ekstraheres med methylenchlorid fra en opløsning, som er gjort basisk, og ekstrakten vaskes med vand, tørres og inddampes. Udbyttet er ca. 100 g (95% af det teoretiske) olieformig timolol-base, hvor forholdet mellem R- og S-enantiomeren er ca. 4:1.

Hydrolyse af timolol-basen

Den ovenfor fremstillede inddampningsremanens (100 g, 0,32 mol) opløses i 270 ml isopropanol, hvorpå der tilsættes 100 g 30%'s natriummethylatopløsning (0,55 mol), og blandingen tilbagesvales i 1 time. Methanolet afdestilleres, og blandingen tilbagesvales i yderligere 3 timer. Til blandingen sættes 135 ml vand, og pH-værdien indstilles på ca. 2 med koncentreret saltsyre, hvorefter den blandes under afkøling i isvand i 2-3 timer. Produktet frafiltreres, vaskes med vand og lufttørres. Udbyttet er ca. 54 g (90% af det teoretiske) farveløs 3-hydroxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol, som har en renhed på ca. 92-94% (HPLC, indeholder uorganiske salte). Efter omkrystallisation fra ethanol er renheden >98%, smp. 192-194°C.

^{1}H-NMR ($(CD_3)_2SO$): δ 3,2-4,0 (m, 8H).

Eksempel 6.

Fremstilling og resolvering af dibenzoyl-L-vinsyre-O-monoester af R,S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol

Dibenzoyl-L-vinsyre-O-monoesteren af R,S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol fremstilles analogt med den ovenfor i eksempel 2 beskrevne fremgangsmåde, idet man i stedet for diacetyl-L-vinsyreanhydrid anvender dibenzoyl-L-vinsyreanhydrid (fremstilling J.Am.Chem.Soc. 55, 2605 (1933), idet D-vinsyre erstattes med L-vinsyre). Udbyttet er 312 g (100% af det teoretiske) rent produkt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 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).
^{13}C-NMR ($(CD_3)_2SO$ + $(CD_3)_2CO$): jf. tabel 1.
IR (KBr-tablet): 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}.

Resolvering

10 g af den ovenfor fremstillede dibenzoyl-L-vinsyre-O-monoester af R,S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol blandes under opvarmning med 200 ml methanol, og blandingen filtreres varm. Bundfaldet tørres, hvorved der fås ca. 4 g (80% af det teoretiske) dibenzoyl-L-vinsyre-O-monoester af S-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol med en optisk renhed på mere end 97% (HPLC).
Smp. 92-93°C. $[\alpha]_D^{20}$ = +4,0° (c = 1 g/10 ml HOAc).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 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).
^{13}C-NMR ($(CD_3)_2SO$ + $(CO_3)_2CO$): jf. tabel 1.
IR (KBr-tablet): identisk med det tilsvarende racemiske produkt, jf. ovenfor.

Ved afkøling af det ovenfor fremkomne filtrat dannes et bundfald, som frafiltreres og tørres, hvorved der fås ca. 3,5 g (70% af det teoretiske) dibenzoyl-L-vinsyre-O-monoester af R-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol med en optisk renhed på mere end 97% (HPLC).

Ved gentagelse af methanolbehandlingerne fås såvel S- som R-enantiomeren med en optisk renhed på over 99,5%. R- og S-estrene kan hydrolyseres analogt med den ovenfor i eksempel 3 beskrevne fremgangsmåde, hvorved man får S- og R-timolol.

Eksempel 7.

Fremstilling af R-timolol-hydrogenmaleat

Trin 1.

Fremstilling og resolvering af diacetyl-D-vinsyre-O-monoester af R,S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol.

108 g (0,5 mol) diacetyl-D-vinsyreanhydrid (fremstilling: Organic Synthesis, Coll. vol. IV, 2.udgave 1967, side 242) opløses i 750 ml methylenchlorid, og til opløsningen sættes dråbevis under omrøring 158 g (0,5 mol) R,S-timolol-base i 350 ml methylenchlorid i løbet af 10-15 minutter ved stuetemperatur, hvorpå blandingen inddampes til tørhed i vakuum. Udbyttet er 266 g (100% af det teoretiske) ren diacetyl-D-vinsyre-O-monoester af R,S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol.

Resolvering

266 g (0,5 mol) diacetyl-D-vinsyre-O-monoester af R,S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol opløses i 430 ml vand, som indeholder 2% eddikesyre. Til opløsningen sættes 290 ml methanol, og opløsningen henstilles til krystallisation under omrøring i 15-20 timer ved

stuetemperatur. Produktet frafiltreres, vaskes med koldt 50%'s ethanol og tørres. Det optiske udbytte er ca. 100 g (75% af det teoretiske) diacetyl-D-vinsyre-O-monoester af R-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol med en optisk renhed på over 97% (HPLC). Ved omkrystallisation fås det optisk rene produkt.
$[\alpha]_D^{20} = -20,5^o$ (c = 1 g/10 ml, HOAc).

Trin 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-vinsyre-O-monoester af R-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol (optisk renhed >97%) blandes med 1,1 liter vand, og pH-værdien indstilles på ca. 2 med 5%'s svovlsyre. Blandingen omrøres under tilbagesvaling i 15 timer, hvorefter opløsningen afkøles til stuetemperatur og indstilles på pH-værdien ca. 12 med natriumhydroxidopløsning. Blandingen ekstraheres med 300 ml methylenchlorid, og ekstrakten vaskes med 200 ml vand, tørres og inddampes i vakuum. Udbyttet er ca. 63 g (100% af det teoretiske) olieformig R-timolol-base. Produktet har en renhed på over 99% (HPLC) og en optisk renhed på over 97% (HPLC).

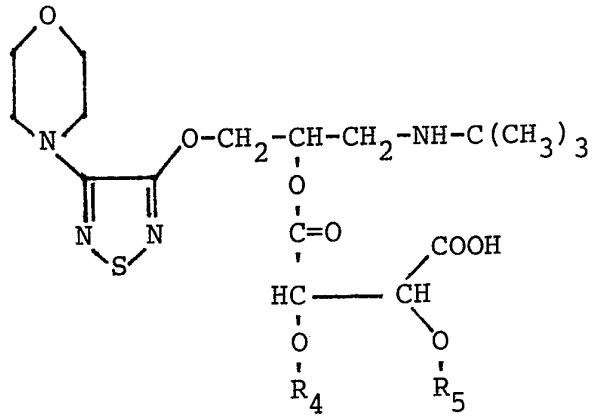
Trin 3.
R-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol-hydrogenmaleat (R-timolol-hydrogenmaleat).

63,3 g (0,2 mol) R-timolol-base (optisk renhed >97%) opløses i 100 ml tetrahydrofuran, og til opløsningen sættes under omrøring en opløsning indeholdende 23,2 g (0,2 mol) maleinsyre i 70 ml tetrahydrofuran. Blandingen henstår i isvand i 1 time, og det udfældede produkt frafiltreres, vaskes med tetrahydrofuran og lufttørres. Udbyttet er ca. 84 g (97% af det teoretiske) R-timolol-hydrogenmaleat. Produktet har en renhed på over 99% (HPLC) og en optisk renhed på over 97% (HPLC).

Produktet kan omkrystalliseres fra absolut ethanol med et udbytte på over 95%.
$[\alpha]_D^{20}$ = +7,5° (c = 2 g/10 ml, 1 N HCl). Smp. 193-194°C.

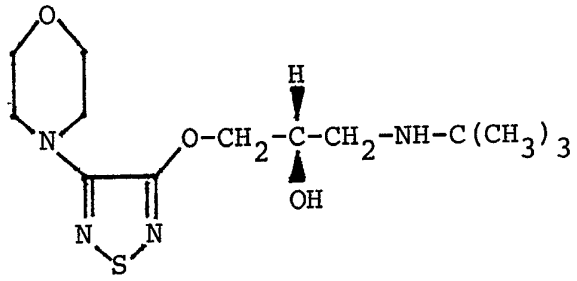
P A T E N T K R A V

1. L-vinsyre-O-monoestere af 3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel

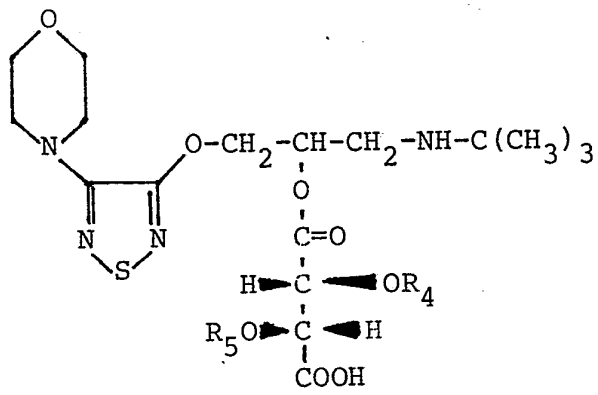


hvori R_4 og R_5 er ens eller forskellige og betyder en ligekædet eller forgrenet alkanoylgruppe med 1-5 carbonatomer i alkylgruppen, en benzoylgruppe eller en p-methylbenzoylgruppe.

2. Fremgangsmåde til fremstilling af S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol med formlen

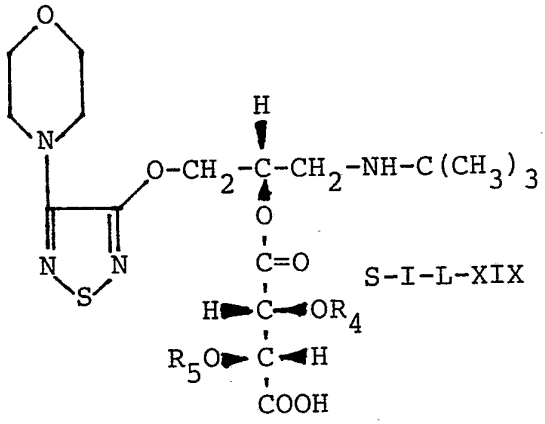


eller syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at en racemisk forbindelse med formlen



R,S-I-L-XIX

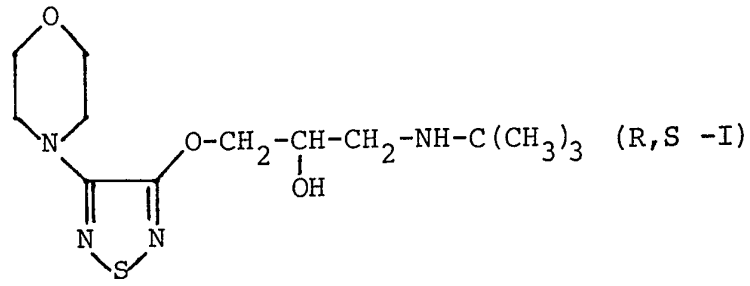
hvori R_4 og R_5 er ens eller forskellige og betyder en lige-kædet eller forgrenet alkanoylgruppe med 1-5 carbonatomer i alkylgruppen, en benzoylgruppe eller en p-methylbenzoylgruppe, resolveres ved krystallisation af forbindelsen fra en alkohol indeholdende 1-5 carbonatomer eller fra en vandig opløsning af en sådan alkohol ved en pH-værdi i området 7-2 og ved en temperatur i området 0-30°C, hvorpå den dannede krystallinske S-forbindelse med formlen



S-I-L-XIX

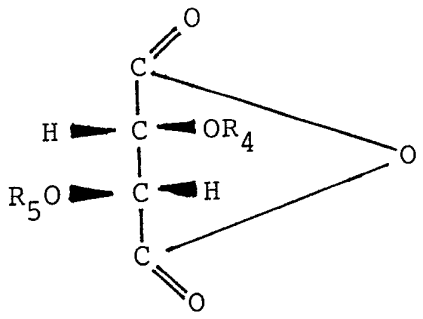
hvori R_4 og R_5 har den ovenfor angivne betydning, underkastes sur hydrolyse i en vandig opløsning til dannelse af den ønskede forbindelse.

3. Fremgangsmåde til fremstilling af L-vinsyre-O-mono-estere af 3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R,S-3-morpholino-4-(3'-tert-butylamino-2'-hydroxypropoxy)-1,2,5-thiadiazol med formlen



(R,S -I)

omsættes med et dialkanoyl-, diaroyl- eller alkanoyl-aroyl-L-vinsyreanhydrid med formlen



(L-XIX)

hvori R_4 og R_5 har de ovenfor i krav 1 anførte betydninger, i et indifferent vandfrit organisk opløsningsmiddel ved en temperatur på 0-70°C.