

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

92132

Patent dodatkowy
do patentu —

Zgłoszono: 21.05.69 (P. 178206)

Pierwszeństwo: 21.04.69 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 91/68

Int. Cl.² C07D 285/10

CZYTELNIJA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: —

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

Sposób wytwarzania optycznie czynnego tiadiazolu

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.

Zgodnie ze sposobem według wynalazku 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-(R⁴O)-2-hydroksy-3-(YHN)-propan o wzorze 3, oksazolidynę o wzorze 4, lub 1,2-epoksy-3-(YHN)-propan o wzorze 5, w wymienionych wzorach X oznaczają rodnik morfolinowy, R niższy rodnik alkilowy, R wodór lub metal alkaliczny, a R⁴ grupę odszczepialną.

Reakcję korzystnie prowadzi się w obecności rozpuszczalnika. Można ewentualnie stosować ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej do temperatury deflegmacji oraz stosować dowolny rozpuszczalnik organiczny, a w szczególności takie polarne rozpuszczalniki aprotyczne jak: DMF, DMSO, TMF, HMP, niższe alkohole alifatyczne C₁₋₅ i temu podobne.

Wyjściowy tiadiazol o wzorze 2 wytwarza się następującym sposobem: 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 własności jako rozpuszczalnika, inne znane rozpuszczalniki organiczne mogą być również stosowane do tego celu. Następnie, w celu zastąpienia podstawnika 3-chloro przez grupę (β,β-dwuhydroksy)-dwuetyloaminową, która może być następnie cyklizowana do pożądanego podstawnika morfolinowego przez reakcję z mniej niż jednym równoważnikiem dowolnego halogenku sulfonylu, a następnie przez traktowanie zasadą bądź w temperaturze otoczenia bądź też przez ogrzewanie do temperatury łaźni parowej (wodnej). Można stosować do tego celu dowolny znany halogenek sulfonylu, korzystnie typu uprzednio opisanego w odniesieniu do otrzymywania sulfonyloksyalkiloamin. Zalecanymi zasadami są dowolne substancje zasadowe, chociaż stwierdzono, że organiczne zasady zawierające azot takie jak pirydyna, lutydyna i podobne

zasady organiczne, są całkowicie odpowiednie. Grupę 3-morfolinową można utworzyć w podobny sposób w końcowym produkcie S-III o wzorze 1, gdy X oznacza chlor.

W celu otrzymania tiadiazolowej substancji wyjściowej o wzorze 2, w którym R oznacza hydroksyl, 3-X-4-chloro-1,2,5-tiadiazol miesza się z wodnym roztworem wodorotlenku sodu lub z wodorotlenkiem sodu w rozpuszczalniku organicznym takim jak niższy alkohol alifatyczny C_{1-5} lub wodny roztwór alkoholu alifatycznego zawierający do 50% H_2O lub DMSO. Ogrzewanie prowadzi się w temperaturze około $50^{\circ}C$ do około $100^{\circ}C$ lub do temperatury deflegmacji, co ułatwia przebieg reakcji. Przez ochłodzenie i zakwaszenie tego roztworu za pomocą stężonego kwasu mineralnego wytrąca się 3-X-4-hydrokso-1,2,5-triadiazol, który wydziela się znanymi metodami.

R^1 -alkiloaminy o konfiguracji „sinister” otrzymuje się następującym sposobem.

S-1,2-dwuhydrokso-3-podstawiony amino-propan mający aktywną grupę hydroksylową otrzymuje się przez reakcję z dowolnym znanym, a w szczególności dostępnym w handlu halogenkiem sulfonylu. Ponieważ każdy halogenek sulfonylu aktywuje grupę hydroksylową i ponieważ część sulfonylu jest później usuwana, nie jest konieczne, aby określony halogenek sulfonylu był stosowany w celu utworzenia pochodnej sulfonyloksy S-1,2-dwuhydrokso-3-amino (lub podstawionego amino)-propanu. Ze względów praktycznych łatwo dostępne halogenki sulfonylu byłyby zatem stosowane do tego celu i zaliczane do grupy halogenków alkilosulfonylu i halogenków benzenosulfonylu, w których część benzenowa może być dowolnie podstawiona jednym lub więcej takimi samymi lub różnymi podstawnikami, które wybierane są spośród: niższego alkilu, niższego alkoksylu, halogeno-amino i nitropodstawników. Spośród dostępnych w handlu halogenków sulfonylu, które mogą być stosowane do tego celu można wymienić: chlorek metanosulfonylu, chlorek benzenosulfonylu, chlorek chlorobenzenosulfonylu, chlorek toluenosulfonylu, fluorek toluenosulfonylu, chlorek tróchlorobenzenosulfonylu, chlorek trójbromobenzenosulfonylu, chlorek fluorobenzenosulfonylu, chlorek 4-chloro-2-(lub 3)-nitrobenzenosulfonylu, chlorek heksadekanosulfonylu, chlorek 2-metylenosulfonylu, chlorek metoksybenzenosulfonylu i temu podobne.

S-oksazolidyny otrzymuje się przez reakcję S-1,2-dwuhydrokso-3-amino (lub podstawionego amino)-propanu lub S-1-sulfonyloksy-2-hydrokso-3-amino (lub podstawionego amino)-propanu z dowolnym aldehydem, ZCHO, co prowadzi do otrzymania S-oksazolidyny o wzorze 4, w którym R^3 oznacza wodór lub grupę sulfenylową. Rodzaj aldehydu stosowanego do otrzymywania oksazolidyny nie jest decydujący, ponieważ dowolny aldehyd, można stosować do utworzenia struktury cyklicznej, którą następnie rozszczepia się przez hydrolizę w celu usunięcia ugrupowania o wzorze 6 powstałego przez działanie tego aldehydu. Dla celów praktycznych dowolny, dostępny aldehyd może być stosowany i spośród aldehydów tego rodzaju można wymienić następujące: aldehydy alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne takie jak: niższe aldehydy alkilowe, benzaldehyd, niższe aldehydy fenylo-alkilowe i temu podobne, przy czym część fenylowa tych ostatnich aldehydów zawiera jeden lub więcej takich samych lub różnych dowolnych podstawników wybieranych spośród halogenku niższego alkilu, halogeno-alkilu, amino, acyloamino, mono- lub dwualkiloamino, nitro, alkoksy, fenyloalkoksy, halogenoalkoksy i hydrokso, aldehyd heterocykliczny zawierający dowolny podstawnik jak: halogen, niższy alkil, fenyloalkil i temu podobne. Spośród licznych aldehydów, które można stosować można wymienić acetaldehyd, aldehyd propionowy, aldehyd masłowy, aldehyd fenylooctowy, aldehyd anyżowy, benzaldehyd, aldehyd metylenowy, aldehyd toluilowy, furfural i temu podobne.

Jak wspomniano wyżej, R^3 może oznaczać wodór lub alkil, aryl lub też sulfonian aryloalkilowy typu wyżej opisanego jako odpowiedni do otrzymywania pochodnych sulfonylowych S-1,2-dwuhydrokso-3-amino (lub podstawionego amino)-propanu. Gdy R^3 jest wodorem, wtedy sulfonian 5-hydroksymetylooksazolidyny można wytwarzać przez reakcję z odpowiednim sulfonichalogenkiem sulfonylu. Podstawione amino(-propany wytwarza się przez traktowanie 1-sulfonyloksy-2-hydrokso-3-amino) lub podstawionego amino(-propanu mocną zasadą. Epoksyd ten bądź w formie wolnej zasady, bądź też jako sól poddaje się reakcji z 1,2,5-tiadiazolem, otrzymując produkt S-III o wzorze 3. Rodzaj soli nie jest decydujący. Kwasy nieorganiczne lub organiczne mogą być użyte do otrzymywania soli związku epoksydowego, zwykle jednak stosuje się do tego celu kwas solny, siarkowy, maleinowy, kwasy D-10-kamforosulfonowe i temu podobne.

Przykład I.

Stadium A: otrzymywanie S(-)-glikoloaminy 1-toluenosulfonianu.

Roztwór zawierający 3(-)-glikolaminę (4,0 g) i chlorowodorek pirydyny (3,14 g) w pirydynie (8 ml) potraktowano chlorkiem p-toluenosulfonowym (5,31 g). Mieszaninę mieszało przez pół godziny w temperaturze $25-30^{\circ}C$, po czym wleto do 50 ml zimnej wody. Roztwór potraktowano węglanem potasu (1,92 g) i odparowano w próżni pirydynę w temperaturze między $55-60^{\circ}C$. Do wodnej pozostałości dodano węglanu potasu (4,5 g) i mieszaninę tą ekstrahowano chlorkiem metylenu (50 ml). Odparowanie osuszonych ekstraktów doprowadziło do otrzymania 6,2 g (wydajność 75%) S(-)-glikoloaminy 1-toluenosulfonianu [S(-)-1-toluenosulfonyloksy-2-hydrokso-3-tert-butyloaminopropanu], temperatura topnienia $91-93^{\circ}C$.

Każdy inny halogenek sulfonylu, w szczególności (choć nie koniecznie) każdy dostępnych halogenków sulfonylu wyżej wymienionych, może być zastosowany z równie pozytywnym rezultatem, jeśli zostanie użyty w procesie omówionych stadium A przykładu w reakcji z S-1,2-dwuhydroksy-3-podstawionym aminopropanem lub S-5-hydroksymetylookszolidyną w celu otrzymania ich pochodnych sulfonyloksy, które w reakcji z odpowiednim 1,2,5-tiadiazolem zgodnie ze stadium C niniejszego przykładu lub stadium B przykładu III dają produkt S-III.

Stadium B: Otrzymywanie 3-morfolino-4-hydroksy-1,2,5-tiadiazolu.

3-morfolino-4-chloro-1,2,5-tiadiazol (125,5 g), dodano do 2,5 n wodorotlenku sodu (1 litr) w dwumetylosulfotlenku (100 ml). Mieszaninę ogrzewano przez 3 godziny podczas mieszania pod chłodnicą zwrotną, po czym roztwór ten ochłodzono do temperatury 15°C i zakwaszono stężonym kwasem solnym (250 ml). Wytrącony osad oddzielono przez filtrowanie w temperaturze 15°C i dobrze wymyto wodą. Następnie wysuszono stałą substancję do stałej wagi otrzymując w ten sposób 109,7 g 3-morfolino-4-hydroksy-1,2,5-tiadiazolu, temperatura topnienia 198–200°C (rozkład).

Stadium C: Otrzymywanie S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu.

S(-)-glikoloaminy 1-toluenosulfonian (3,45 g; 11,45 mola) dodano w temperaturze 0°C do 0,805 n metanolewego roztworu metanolanu sodu (15 ml). Mieszaninę tę mieszano w temperaturze 0–5°C przez 15 minut, dodano 3-morfolino-4-hydroksy-1,2,5-tiadiazol (4,29 g) i całość ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 16 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik w próżni, a pozostałość traktowano nadmiarem węgla potasu. Nierozpuszczalny olej ekstrahowano eterem, eterowe ekstrakty osuszono i odparowano i otrzymano S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazol z wydajnością 35%.

Przykład II.

Stadium A: Otrzymywanie D-10-kamforosulfonianu S(-)-2,3-epoksy-1-tert-butyloaminopropanu.

Roztwór zawierający S(-)-glikoloaminy 1-toluenosulfonian (2,0 g; 0,0066 mola), otrzymanego w sposób opisany w przykładzie I, stadium A, w bezwodnym benzenie (30 ml) zadano świeżym metylanem sodu (0,39 g; 0,0073 mola). Mieszaninę rozpuszczono w pokojowej temperaturze przez 2,5 godziny, po czym odfiltrowano część nierozpuszczalną; nierozpuszczalną pozostałość następnie przemyto benzenem (10 ml). Połączone przesącze traktowano roztworem kwasu D-10-kamforosulfonowego (1,62 g; 0,0070 mola) w acetonie (10 ml), mieszaninę zaszczipiono kryształem częściowo rozłożonej soli epoksydowej i odparowano w atmosferze gazu obojętnego do objętości 20 ml, otrzymując 0,95 g (wydajność 38,5%) D-10-kamforosulfonianu S(-)-2,3-epoksy-1-tert-butyloamino-propanu, temperatura topnienia 141–142°C.

Inne sole nieorganiczne i organiczne powyższego związku epoksydowego stadium A mogą być otrzymane przez zastąpienie kwasu D-10-kamforosulfonowego innym pożądanym kwasem takim jak: solny, siarkowy, maleinowy, winowy lub inny wybrany kwas, ponadto zaś sole te iak również inne mogą być zastosowane w poniższym stadium do otrzymywania S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu.

Stadium B: Otrzymywanie S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu i jego soli: wodoro-maleinianu.

Do mieszaniny soli sodowej 3-morfolino-4-hydroksy-1,2,5-tiadiazolu (0,52 g; 0,0025 mola), otrzymanej przez działanie metanolewym roztworem wodorotlenku sodu na 3-morfolino-4-hydroksy-1,2,5-tiadiazol i 3-morfolino-4-hydroksy-1,2,5-tiadiazol (0,47 g; 0,0025 mola) w bezwodnym dwumetylosulfotlenku (2 ml) dodano D-10-kamforosulfonianu S(-)-2,3-epoksy-1-tert-butyloaminopropanu (0,92 g; 0,0025 mola). Mieszaninę tę mieszano w pokojowej temperaturze przez około 4 dni, po czym wylano ją do 35 ml. wodyz lodem. Roztwór ten doprowadzono do wartości pH około 9 za pomocą węgla sodowego i ekstrahowano trzema 40 ml porcjami chlorku metylenu. Ekstrakty, otrzymane za pomocą chlorku metylenu, ekstrahowano następnie wodą destylowaną (20 ml). Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu i odparowaniu w próżni otrzymano 0,47 g (wydajność 60%) S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu. Produkt ten, zaabsorbowany w czterowodorofuranie (8 ml), dodano następnie do roztworu kwasu maleinowego (0,28 g; 0,0025 mola) w czterowodorofuranie (3 ml). Po starzeniu przez 1 godzinę w temperaturze 25°C otrzymany osad oddzielono i suszono w próżni otrzymując 0,63 g (58,5%) wodoro-maleinianu S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu.

Przez zastąpienie D-10-kamforosulfonianu S(-)-2,3-epoksy-1-tert-butyloaminopropanu przez taką samą molową ilość S(-)-2,3-epoksy-1-tert-butyloaminopropanu i postępując w sposób wyżej opisany otrzymano równoważną wydajność S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu.

Przykład III.

Stadium A: Otrzymywanie S-3-tert-butylo-5-(benzenosulfonyloksymetylo)oksazolidyny.

Do roztworu zawierającego S-3-tert-butylo-5-hydroksymetylookszolidynę (1,59 g; 10 moli), stadium A, w pirydynie (3 ml) dodano chlorek benzenosulfonowy (10 mmoli i mieszaninę mieszano przez około 1 godzinę

w temperaturze 25°C. Następnie dodano eteru (20 ml) przez co wytrącono chlorowodorek S-3-tert-butylo-5-(benzenosulfonyloksymetylo)-oksazolidyny, który oddzielono przez filtrowanie, dobrze przemyto eterem i suszono w temperaturze 40°C w próżni.

Ten sam produkt oksazolidynowy otrzymano przez zastąpienie S(-)-glikoloaminy, przez równoważną ilość S-1-benzenosulfonyloksy-2-hydroksy-3-tert-butyloaminopropanu.

Przez zastąpienie chlorku benzenosulfonowego, użytego w stadium A, przez 10 moli chlorku p-tolilosulfonowego, chlorku p-nitrobenzenosulfonowego i chlorku p-bromobenzenosulfonowego otrzymano odpowiednio:

S-3-tert-butylo-5-(p-toluenosulfonyloksymetylo)-oksazolidynę, temperatura topnienia 143,5–145°C, Wydajność 83,5% S-3-tert-butylo-5-(p-nitrobenzenosulfonyloksymetylo)-oksazolidynę, wydajność 98%.

S-3-tert-butylo-5-(p-bromobenzenosulfonyloksymetylo)-oksazolidynę, wydajność 95% temperatura topnienia 118–120°C.

Stadium B: S-3-tert-butylo-5-(benzenosulfonyloksymetylo)-oksazolidynę (10 mmoli) rozpuszczono w benzenie (12 ml) i czterowodorofuranie (0,9 ml). Następnie dodano sól sodową 3-morfolino-4-hydroksy-1,2,5-tiadiazolu (10 mmoli) i mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 16 godzin, po czym ekstrahowano ją trzema 10 ml porcjami 1 n kwasu solnego. Warstwę wodną zalkalizowano amoniakiem i ekstrahowano trzema 10 ml porcjami benzenu. Połączone ekstrakty benzenowe suszono i odparowano otrzymując S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoxy)-1,2,5-tiadiazol. Produkt ten przeprowadzono w wodoro-maleinian przez traktowanie kwasem maleinowym w czterowodorofuranie w sposób opisany w przykładzie 1, stadium C, i otrzymano z 32% wydajnością wodoro-maleinian S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoxy)-1,2,5-tiadiazolu.

Przez zastąpienie S-3-tert-butylo-5-(benzenosulfonyloksymetylo)-oksazolidyny, stosowanej w stadium B, przez równomolarną ilość:

S-3-tert-butylo-5-(p-toluenosulfonyloksymetylo)-oksazolidyny

S-3-tert-butylo-5-(p-nitrobenzenosulfonyloksymetylo)-oksazolidyny i S-3-tert-butylo-5-(p-bromobenzenosulfonyloksymetylo)oksazolidyny i postępując w sposób opisany wyżej w stadium B otrzymano wolną zasadę i wodoro-maleinian S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoxy)-1,2,5-tiadiazolu z tą samą w zasadzie wydajnością.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania optycznie czynnego tiadiazolu o konfiguracji „sinister” o wzorze 1 w którym X oznacza rodnik morfolinowy, a Y oznacza niższy rodnik alkilowy, z n a m i e n n y t y m, że tiadiazol o wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza atom wodoru lub metalu alkalicznego, poddaje się reakcji z alkiloaminą o konfiguracji „sinister” taką jak 1-(R⁴O)-2-hydroksy-3-(YHN)-propan o wzorze 3, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, a R⁴ oznacza grupę odszczepialną.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w temperaturze pomiędzy 0°C i temperaturą deflegmacji mieszaniny reakcyjnej.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako reagenty stosuje się 3-morfolino-4-(RO)-1,2,5-tiadiazol i S-1-sulfonyloksy-2-hydroksy-3-(Y-amino)-propan, przy czym R i Y mają znaczenie jak w zastrz. 1.

4. Sposób według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m, że jako reagent alkiloaminowy stosuje się S-1-sulfonyloksy-2-hydroksy-3-tert-butyloamino-propan, przy czym otrzymuje się S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoxy)-(1,2,5-tiadiazol).

5. Sposób wytwarzania optycznie czynnego tiadiazolu o konfiguracji „sinister” o wzorze 1 w którym X oznacza rodnik morfolinowy, a Y oznacza niższy rodnik alkilowy, z n a m i e n n y t y m, że tiadiazol o wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza atom wodoru lub metalu alkalicznego, poddaje się reakcji z alkiloaminą o konfiguracji „sinister” taką jak oksazolidyna o wzorze 4 w którym Y ma wyżej podane znaczenie, Z oznacza resztę dowolnego aldehydu, a R³ oznacza grupę odszczepialną.

6. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w temperaturze pomiędzy 0°C i temperaturą deflegmacji mieszaniny reakcyjnej.

7. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się 3-morfolino-4-(RO)-1,2,5-tiadiazol i S-3-Y-5-sulfonyloksymetylooksazolidynę, przy czym R i Y mają znaczenia jak w zastrz. 5.

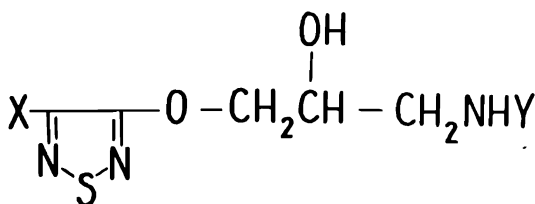
8. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że reagent alkiloaminy stosuje się S-3-tert-butylo-5-sulfonyloksymetylooksazolidynę przy czym otrzymuje się S(-)-3-morfolino-4-(3-tert-butyloamino-2-hydroksypropoxy)-(1,2,5-tiadiazol).

9. Sposób wytwarzania optycznie czynnego tiadiazolu o konfiguracji „sinister” o wzorze 1, w którym X oznacza rodnik morfolinowy, a Y oznacza niższy rodnik alkilowy, z n a m i e n n y t y m, że tiadiazol o wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza atom wodoru lub metalu alkalicznego, poddaje się reakcji z 1,2-epoksy-3-(YXN)-propanem o wzorze 5, w którym Y ma wyżej podane znaczenie.

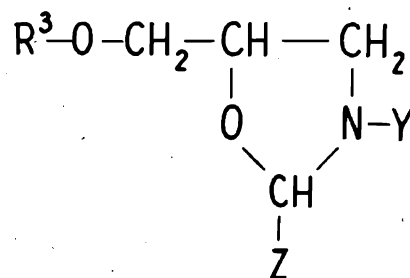
10. Sposób według zastrz. 9, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w temperaturze pomiędzy 0°C i temperaturą deflegmacji mieszaniny reakcyjnej.

11. Sposób według zastrz. 9, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się 3-morfolino-4-(RO)-1,2,5-tiadiazol i S-2,3-epoksy-(Y-amino)-propan lub jego sól, przy czym R i Y mają znaczenie jak w zastrz. 9.

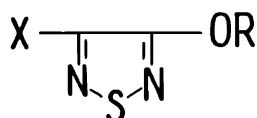
12. Sposób według zastrz. 9, z n a m i e n n y t y m, że jako reagent alkiloaminowy stosuje się S-2,3-epoksy-1-tert-butyloaminopropan lub jego sól, przy czym otrzymuje się S(-)-3-morfolino-4-(tert-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazolu.



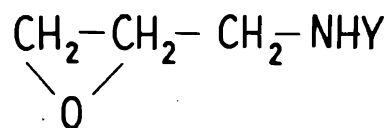
Wzór 1



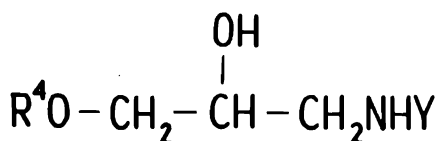
Wzór 4



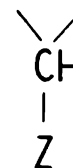
Wzór 2



Wzór 5



Wzór 3



Wzór 6