



MINISTERIE VAN ECONOMISCHE ZAKEN

PUBLICATIENUMMER : 1010768A3  
INDIENINGSNUMMER : 09600984  
Internat. klassif. : C07C C07D  
Datum van verlening : 05 Januari 1999

De Minister van Economische Zaken,

Gelet op de wet van 28 Maart 1984 op de uitvindingsoctrooien  
inzonderheid artikel 22;  
Gelet op het Koninklijk Besluit van 2 December 1986, betreffende het aanvragen,  
verlenen en in stand houden van uitvindingsoctrooien, inzonderheid artikel 28;

Gelet op het proces-verbaal opgesteld door de Dienst voor Industriële Eigendom op  
26 November 1996 te 10u00

## BESLUIT :

ARTIKEL 1.- Er wordt toegekend aan : DSM N.V.  
Het Overloon 1, NL-6411 TE HEERLEN(NEDERLAND)

vertegenwoordigd door : HOOGSTRATEN Willem, OCTROOIBUREAU DSM, Postbus 9 - 6160 MA  
Geleen NEDERLAND.

een uitvindingsoctrooi voor de duur van 20 jaar, onder voorbehoud van de betaling van  
de jaartaksen voor : EEN WERKWIJZE VOOR DE BEREIDING VAN ALPHA-AMINOZUURAMIDEN,  
ALPHA-AMINOZUREN EN DERIVATEN ERVAN.

UITVINDER(S) : Delanghe Patrick Henri Mario, Heerderweg 60B, NL-6224 LH Maastricht  
(NL);Castelijns Anna Maria Cornelia Francisca, Mergelakker 24, NL-6176 JB Beek  
(NL);Alsters Paulus Lambertus, Felix Ruttenlaan 97, NL-6132 CW Sittard (NL)

ARTIKEL 2.- Dit octrooi is toegekend zonder voorafgaand onderzoek van zijn  
octrooieerbaarheid, zonder waarborg voor zijn waarde of van de juistheid van  
de beschrijving der uitvinding en op eigen risico van de aanvrager(s).

Brussel, 05 Januari 1999  
BIJ SPECIALE MACHTIGING :

L. WUYTS  
ADVISEUR

EEN WERKWIJZE VOOR DE BEREIDING VAN  $\alpha$ -AMINOZUURAMIDEN,  
 $\alpha$ -AMINOZUREN EN DERIVATEN ERVAN

5

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor de bereiding van  $\alpha$ -aminozuuramiden, de overeenkomstige  $\alpha$ -aminozuren, of zouten ervan, die op de  $\beta$ -plaats gesubstitueerd zijn met ten minste één (hetero) aromatische groep.

$\alpha$ -aminozuuramiden en de overeenkomstige  $\alpha$ -aminozuren, waarbij de  $\beta$ -plaats gesubstitueerd is met ten minste één (hetero)aromatische groep zijn van belang o.a. als grondstof voor farmaceutische en agrochemische produkten. Voorbeelden van zulke  $\alpha$ -aminozuren zijn tryptofaan, tyrosine, histidine en fenylalanine.

De uitvinding is in het bijzonder geschikt voor de bereiding van fenylalanine. Dit  $\alpha$ -aminozuur wordt o.a. toegepast als actieve component bij de bereiding van een kunstmatige zoetstof, bekend als "aspartaam", zijnde methyl- $\alpha$ -L-aspartyl-L-fenyl-alaninaat.

Uit de literatuur zijn een aantal routes bekend om  $\alpha$ -aminozuuramiden en de overeenkomstige  $\alpha$ -aminozuren, waarbij de  $\beta$ -plaats gesubstitueerd is met ten minste één (hetero)aromatische groep te synthetiseren. De meest bekende route, die toepasbaar is voor verschillende  $\alpha$ -aminozuren, is wellicht de Strecker synthese route (Introduction to Organic Chemistry, Streitwieser and Heathcock, Macmillan Publishing Co., Inc. New York, 1981). Bij deze methode wordt een geschikt aldehyde onderworpen aan een behandeling met ammoniak en HCN, waardoor een  $\alpha$ -aminonitril ontstaat, dat vervolgens onderworpen wordt aan een hydrolysereactie.

Voor de bereiding van fenylalanine wordt als aldehyde fenylaceetaldehyde gebruikt. Deze grondstof is echter duur en maakt daardoor de Strecker synthese

economisch onaantrekkelijk voor de productie van fenylalanine op industriële schaal. Daarom werden in het verleden alternatieve en economisch meer rendabele werkwijzen gezocht voor de productie van fenylalanine op industriële schaal. Eén hiervan is gebaseerd op het intermediair hydantoïne. Dit intermediair wordt gecondenseerd met benzaldehyde tot benzylideenhydantoïne. Na hydrogenering van de dubbele binding en hydrolyse van de hydantoïne-ring wordt fenylalanine verkregen.

10                   Ofschoon de hydantoïne-werkwijze vaak economisch voordeliger is dan het Strecker proces, is ook hydantoïne nog een relatief dure grondstof en aldus economisch minder aantrekkelijk voor de bereiding van fenylalanine.

15                   De uitvinding stelt zich tot doel een alternatieve bereidingswijze te geven voor de bereiding van  $\alpha$ -aminozuuramiden, de overeenkomstige  $\alpha$ -aminozuren, of zouten ervan, die op de  $\beta$ -plaats gesubstitueerd zijn met ten minste één (hetero)aromatische groep.

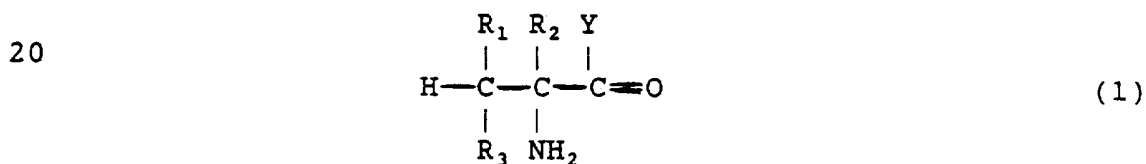
20                   Dit doel wordt volgens de uitvinding bereikt door de overeenkomstige 4-carbamoyl- of 4-carboxy-2-oxazolidinonverbinding, die op de 5-plaats gesubstitueerd is met ten minste één (hetero)aromatische groep, te onderwerpen aan een behandeling in aanwezigheid van  $H_2$  en een katalysator.

25                   Door deze behandeling wordt, afhankelijk van de gekozen uitgangsverbinding, namelijk een 4-carbamoyl- of een 4-carboxy-2-oxazolidinonverbinding, het overeenkomstige  $\alpha$ -aminozuuramide, respectievelijk het overeenkomstige  $\alpha$ -aminozuur gevormd, beide op de  $\beta$ -plaats gesubstitueerd met ten minste één (hetero)aromatische groep. Indien een 4-carbamoyl-2-oxazolidinonverbinding als uitgangsstof gekozen wordt, kan desgewenst het verkregen  $\alpha$ -aminozuuramide vervolgens gehydrolyseerd worden tot het  $\alpha$ -aminozuur volgens algemeen bekende werkwijzen.

35                   De werkwijze volgens de uitvinding vormt een

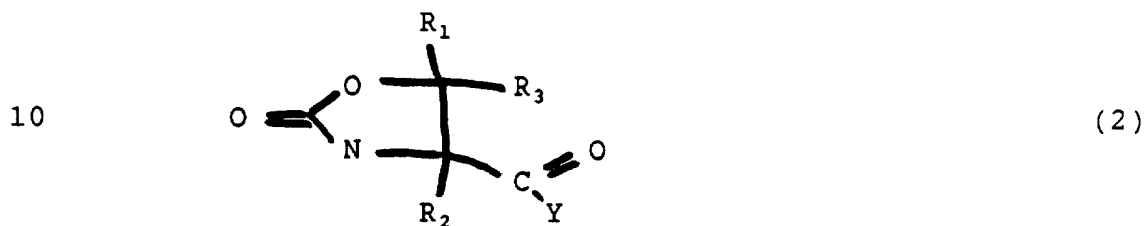
technisch eenvoudig en economisch aantrekkelijk  
 alternatief voor de bestaande werkwijzen. Met de  
 werkwijze volgens de uitvinding kunnen hoge conversies  
 (meer dan 90 %) en hoge opbrengsten (meer dan 80 %)
   
5 worden gerealiseerd, wat de werkwijze economisch zeer  
 aantrekkelijk maakt. Bovendien levert de werkwijze  
 volgens de uitvinding een - uit milieuoogpunt voordelig  
 - zoutarm proces op, dit in tegenstelling tot de  
 Strecker synthese en de hydantoïne-werkwijze die
   
10 relatief meer zout opleveren. Bovendien kunnen de  
 gebruikte uitgangstoffen, de 4-carbamoyl- of de 4-  
 carboxy-2-oxazolidinonverbinding technisch eenvoudig  
 uit goedkope basisgrondstoffen gemaakt worden.

$\alpha$ -Aminozuuramiden,  $\alpha$ -aminozuren, of zouten
   
15 ervan die bereid kunnen worden met de werkwijze volgens  
 de uitvinding kunnen bijvoorbeeld verbindingen zijn met  
 Formule 1,



25 waarbij Y een  $NH_2$ - of een  $OH$ -groep voorstelt ;  $R_1$  en  $R_2$   
 zijn elk onafhankelijk van elkaar vrij te kiezen. Moge-  
 lijke keuzen voor  $R_1$  en  $R_2$  zijn bijvoorbeeld waterstof  
 en (hetero) aromatische en alifatische groepen, in het  
 bijzonder optioneel gesubstitueerde aryl-, heteroaryl-,
   
30 alkyl-, cycloalkyl- of alkenylgroepen. Deze groepen  
 hebben bij voorkeur 1 tot 20 koolstofatomen. Geschikte  
 substituenten zijn substituenten die inert zijn onder  
 de gegeven reactieomstandigheden, bijvoorbeeld alkyl-  
 of (hetero) arylsubstituenten.  $R_3$  staat voor een
   
35 optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische groep.  
 Voorbeelden van een dergelijke (hetero)aromatische  
 groep zijn een indolyl-, een p-hydroxyfenyl-, een  
 imidazolyl- en een fenylgroep.

2-Oxazolidinonverbindingen die kunnen worden  
gebruikt als uitgangsstof kunnen bijvoorbeeld worden  
weergegeven met Formule 2, waarin Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> worden  
bepaald door de keuze van het te bereiden α-aminozuur-  
5 zuur of α-aminozuuramide, als boven gedefinieerd.



15 Voor de bereiding van fenylalanine, respec-  
tiefelijk het overeenkomstige amide met de werkwijze  
volgens de uitvinding wordt als uitgangsstof een 2-  
oxazolidinonverbinding volgens Formule 2 gekozen, waar-  
bij de substituenten R<sub>1</sub> en R<sub>2</sub> waterstof en R<sub>3</sub> een fenyl-  
20 groep voorstellen en Y een OH-groep, respectievelijk  
een NH<sub>2</sub>-groep voorstelt.

Een geschikte uitvoeringsvorm van de werkwij-  
ze voor de bereiding van α-aminozuuramiden, de overeen-  
komstige α-aminozuren, of zouten ervan is bijvoorbeeld  
25 als volgt : een 2-oxazolidonverbinding, een katalysator  
en, desgewenst, een inert oplosmiddel worden bij elkaar  
gebracht in een autoclaaf. Met behulp van H<sub>2</sub> wordt het  
reactiemengsel op druk en temperatuur gebracht.

Als katalysator kan bijvoorbeeld een kataly-  
30 sator, al dan niet op drager, worden gebruikt die een  
element uit Groepen 7, 8, 9, 10 of 11 van het Periodiek  
Systeem (Handbook of Chemistry and Physics, 70th Editi-  
on, CRC Press, 1989-1990) bevat, bijvoorbeeld Re, Ru,  
Os, Rh, Pt, Pd, Ni, of Ag. Als dragermateriaal kan  
35 bijvoorbeeld alumina, titaandioxide, kool, zircoondi-  
oxide of silica gekozen worden. Als een geschikte  
katalysator wordt een palladium op kool-katalysator  
gebruikt, bijvoorbeeld een katalysator met een  
palladiumgehalte tussen 0,1 en 10 gew.%, berekend ten

opzichte van het totaalgehalte aan palladium en kool. De hoeveelheid toe te passen katalysator kan variëren binnen wijde grenzen die door de deskundige makkelijk vast te stellen zijn. Goede resultaten werden behaald met een Pd/C-katalysator met een palladiumgehalte van 5 gew. %, berekend ten opzichte van de totale hoeveelheid palladium en kool toegepast in hoeveelheden van 2 tot 20 gew. %, berekend ten opzichte van de uitgangsstof, de 2-oxazolidinonverbinding.

10 Als oplosmiddel kan in principe elk oplosmiddel worden gebruikt dat tijdens de behandeling inert is ten opzichte van de uitgangsstof en het reactieproduct. Dit oplosmiddel kan bijvoorbeeld gekozen worden uit de groep, bestaande uit water, alcoholen, koolwaterstoffen  
15 en ethers. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen zijn: water, lagere alcoholen, bijvoorbeeld met 1-6 C-atomen, in het bijzonder methanol, ethanol of mengsels van dergelijke oplosmiddelen, bijvoorbeeld een mengsel van water en lagere alcoholen. Bijzonder goede  
20 resultaten werden bereikt met een mengsel van water en methanol.

De behandeling van de 2-oxazolidinonverbinding met  $H_2$  en een katalysator wordt bij voorkeur uitgevoerd in een autoclaaf. De temperatuur is niet  
25 bijzonder kritisch en wordt bij voorkeur gekozen tussen 0-150°C, meer in het bijzonder tussen 50-100°C; om een optimale selectiviteit te verkrijgen, wordt bij voorkeur een temperatuur lager dan 100°C gekozen. De druk waarbij de behandeling wordt uitgevoerd is niet  
30 kritisch en ligt bij voorkeur tussen 2-20 bar, meer in het bijzonder tussen 5-10 bar.

De uitvinding heeft ook betrekking op de uitgangsverbindingen uit de bovenbeschreven werkwijze, met name (a) een 4-carbamoyl-2-oxazolidinonverbinding  
35 die op de 5-plaats gesubstitueerd is met ten minste één (hetero)aromatische groep, met dien verstande dat, wanneer op de 5-plaats als substituent een fenylgroep

aanwezig is, niet tevens op de 4- en op de 5-plaats  
tegelijkertijd als substituent een methylgroep aanwezig  
is en met dien verstande dat, wanneer op de 5-plaats  
als substituent een m-hydroxyfenylgroep aanwezig is,  
5 niet op de 4-plaats een methylgroep en tegelijkertijd  
op de 5-plaats een waterstof aanwezig is; (b) een 4-  
carboxy-2-oxazolidinonverbinding die op de 5-plaats  
gesubstitueerd is met ten minste één (hetero)-  
aromatische groep, met dien verstande dat, wanneer op  
10 de 5-plaats als substituent een fenylgroep aanwezig is,  
niet tevens op de 4- en op de 5-plaats tegelijkertijd  
als substituent waterstof of niet tevens op de 4- en op  
de 5-plaats tegelijkertijd een methylgroep aanwezig is.

De uitvinding heeft tevens betrekking op een  
15 werkwijze voor de bereiding van een 4-carbamoyl-2-oxa-  
zolidinonverbinding die op de 5-plaats gesubstitueerd  
is met ten minste één (hetero)aromatische groep, waar-  
bij een  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hydroxy-propaannitril, dat op de  $\beta$ -  
plaats gesubstitueerd is met ten minste één (hetero)a-  
20 romatische groep, of een zout ervan, wordt onderworpen  
aan een behandeling in aanwezigheid van  $\text{CO}_2$  en een  
base.

Een dergelijke werkwijze heeft het voordeel  
dat ze technisch eenvoudig uit te voeren is, dat ze  
25 economisch heel aantrekkelijk is omdat de grondstoffen  
commercieel eenvoudig verkrijgbaar zijn en dat een hoge  
opbrengst (meer dan 80 %) kan worden gerealiseerd. Zo  
is bijvoorbeeld het  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -fenyl-propaan-  
nitril, dat volgens de uitvinding gebruikt kan worden  
30 voor de bereiding van fenylalanine, zeer eenvoudig te  
bereiden uit onder meer de commercieel verkrijgbare  
grondstoffen formaldehyde, blauwzuur, ammoniak en ben-  
zaldehyde dan wel aminoacetonitril en benzaldehyde.

$\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxy-propaannitrillen die op de  
35  $\beta$ -plaats gesubstitueerd zijn met ten minste één (hete-  
ro)aromatische groep, kunnen bijvoorbeeld verbindingen  
zijn met de algemene Formule 3.



5

waarin de substituenten  $R_1$ ,  $R_2$  en  $R_3$  dezelfde betekenis hebben als boven beschreven.

Een geschikte uitvoeringsvorm van de werkwijze voor de bereiding van de 4-carbamoyl-2-oxazolidinonverbinding die op de 5-plaats gesubstitueerd is met ten minste één (hetero)aromatische groep is als volgt : een  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hydroxy-propaanitril of een zout ervan, volgens Formule 3, een base en, desgewenst, een inert oplosmiddel worden bij elkaar gebracht. Vervolgens wordt aan het reactiemengsel  $CO_2$  toegevoegd. Na afloop van de reactie kan het eindproduct gewonnen worden, bijvoorbeeld door het eindproduct te laten uitkristalliseren en af te filteren uit het reactiemengsel. Het aldus gewonnen product is in de praktijk veelal zuiver genoeg om gebruikt te worden voor de bereiding van  $\beta$ -gesubstitueerde  $\alpha$ -aminozuuramiden, de overeenkomstige  $\alpha$ -aminozuren, of zouten ervan.

Eventueel kan het aldus gewonnen product, de 4-carbamoyl-2-oxazolidinonverbinding ook worden onderworpen aan een hydrolyse volgens algemeen bekende werkwijzen, waardoor de overeenkomstige 4-carboxy-2-oxazolidinonverbinding bekomen wordt.

Het toevoegen van  $CO_2$  kan gebeuren in de vorm van een gas of als superkritisch  $CO_2$ , maar het is ook mogelijk  $CO_2$  in het reactiemengsel in situ te vormen uit een  $CO_2$ -precursor. De hoeveelheid  $CO_2$  is niet kritisch. Bij voorkeur wordt een hoeveelheid  $CO_2$  van 0,8-10 eq. t.o.v. het nitril gebruikt. Wordt een volledige conversie nagestreefd, dan wordt een hoeveelheid  $CO_2$  van minstens 1 eq. t.o.v. het nitril aan het reactiemengsel toegevoegd.

35

Als base kan bij voorbeeld een organische of

anorganische base worden gebruikt. Voorbeelden van dergelijke bases zijn : alifatische of aromatische amines, ethanolamines, guanidine, alkalicarbonaten en alkaliwaterstofcarbonaten. Zeer goede resultaten werden bereikt met triethylamine, ammonia en natriumwaterstof-carbonaat.

De base wordt bij voorkeur gebruikt in een hoeveelheid van 0,1-10 eq. t.o.v. het  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hydroxy-propaannitril. Wordt het aminonitril gebruikt, dan is er minstens een equivalente hoeveelheid van de base nodig om ook het zout volledig vrij te stellen ; in dit geval wordt bij voorkeur een hoeveelheid base in het bereik van 1,1-11 eq. t.o.v. het vrij te stellen  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hydroxy-propaannitril gebruikt.

De temperatuur tijdens de behandeling met  $\text{CO}_2$  en een base is niet kritisch. Bij voorkeur wordt de behandeling uitgevoerd bij een temperatuur tussen 0 en 100 °C, in het bijzonder tussen 20 en 80 °C.

Als oplosmiddel kan in principe elk oplosmiddel worden gebruikt dat tijdens de behandeling inert is ten opzichte van de uitgangsstof en het reactieproduct. Geschikte oplosmiddelen zijn bijvoorbeeld de oplosmiddelen als boven beschreven in het kader van de behandeling van een 2-oxazolidinonverbinding in aanwezigheid van  $\text{H}_2$  en een katalysator.

De werkwijze voor de bereiding van een 4-carbamoyl-2-oxazolidinonverbinding die op de 5-plaats gesubstitueerd is met ten minste één (hetero)aromatische groep kan gevolgd worden door een werkwijze voor de behandeling van deze verbinding in aanwezigheid van  $\text{H}_2$  en een katalysator waardoor het overeenkomstige  $\alpha$ -aminozuuramide ontstaat. Dit  $\alpha$ -aminozuuramide kan desgewenst gehydrolyseerd worden tot het  $\alpha$ -aminozuur volgens algemeen bekende werkwijzen.

De werkwijze voor de bereiding van een 4-carbamoyl-2-oxazolidinon-verbinding die op de 5-plaats gesubstitueerd is met ten minste één

(hetero)aromatische groep kan ook gevolgd worden door een hydrolyse van de 4-carbamoyl-2-oxazolidinonverbinding, waardoor de 4-carboxy-2-oxazolidinonverbinding ontstaat, die dan vervolgens kan  
5 behandeld worden in aanwezigheid van H<sub>2</sub> en een katalysator, waardoor het overeenkomstige  $\alpha$ -aminozuur gevormd wordt.

De beide bovengenoemde werkwijzen vormen een simpele en economisch aantrekkelijke route voor de bereiding van  
10  $\alpha$ -aminozuuramiden, de overeenkomstige  $\alpha$ -aminozuren, of zouten ervan, die op de  $\beta$ -plaats gesubstitueerd zijn met ten minste één (hetero)aromatische groep. De uitvinding heeft dan ook tevens betrekking op deze bijzonder aantrekkelijke alternatieve werkwijze voor de  
15 bereiding van  $\alpha$ -aminozuren,  $\alpha$ -aminozuuramiden of zouten ervan uit gemakkelijk toegankelijke grondstoffen. Een bijkomend voordeel van deze werkwijze voor de bereiding van  $\alpha$ -aminozuren,  $\alpha$ -aminozuuramiden of zouten ervan is dat beide boven beschreven stappen, namelijk de  
20 bereiding van een 4-carbamoyl-2-oxazolidinonverbinding met CO<sub>2</sub> en een base en de behandeling van deze verbinding in aanwezigheid van H<sub>2</sub> en een katalysator kunnen uitgevoerd worden in hetzelfde oplosmiddel en in eenzelfde reactorvat, wat de uitvoering technisch  
25 eenvoudig maakt, bijvoorbeeld door het feit dat minder scheidings- en zuiveringsstappen moeten uitgevoerd worden. Een ander voordeel van de werkwijze is dat een hoge opbrengst (meer dan 80 %) kan worden gerealiseerd.

De werkwijze volgens de uitvinding zal nu  
30 verder worden toegelicht aan de hand van de volgende voorbeelden zonder daartoe te zijn beperkt.

#### Voorbeeld I

#### Bereiding van $\alpha$ -amino- $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -fenylpropaanitril.

#### 35 Ia) Bereiding van N-benzylideen-aminoacetonitril

De bereiding werd uitgevoerd onder een stikstof atmosfeer. 50 g (0,54 mol) van het HCl-zout van

aminoacetonitril werd opgelost in 130 ml H<sub>2</sub>O. Met een  
waterige NaOH-oplossing (50 gew.%) werd de pH naar 7  
gebracht. Onder krachtig roeren werd 54,60 ml (0,54  
mol) benzaldehyde in één keer toegevoegd. Er ontstond  
5 direct een wit neerslag. De pH zakte naar 6. Met de  
genoemde waterige NaOH-oplossing werd de pH opnieuw  
naar 7 gebracht. Het reactiemengsel werd 3 uur geroerd  
bij kamertemperatuur. Vervolgens werd er 100 ml di-  
ethylether toegevoegd en werden de twee lagen geschei-  
10 den. De waterlaag werd 2 keer gewassen met 100 ml di-  
ethylether. De verzamelde organische lagen werden ge-  
droogd met MgSO<sub>4</sub>, afgefiltreerd en ingedampt. Het pro-  
duct was een licht gele olie. De olie werd gedestil-  
leerd onder vacuüm (vacuüm pomp). Bij 112°C kwam er een  
15 kleurloze fractie over. Opbrengst: 62,51 g (0,42 mol,  
78 %) <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4,55 (2H, s,  
CH<sub>2</sub>), 7,42 (3H, m, Ph), 7,75 (2H, m, Ph), 8,42 (1H, m,  
CH); <sup>13</sup>C NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 45,66 (CH<sub>2</sub>),  
115,68 (CN), 128,65 (Ph), 128,85 (Ph), 131,86 (Ph),  
20 134,84 (Ph), 164,78 (CH).

Ib) Bereiding van α-(N-benzylideen)-amino-β-hydroxy-β-fenylpropanitril

De bereiding werd uitgevoerd onder stikstof  
25 atmosfeer. Aan een oplossing van 5,16 g (35,83 mmol) N-  
benzylideen-aminoacetonitril in een mengsel van 4,20 ml  
tolueen en 5,15 ml H<sub>2</sub>O werd bij kamertemperatuur 0,35 g  
van een waterige NaOH-oplossing (2,25 mmol, 25 gew.%)  
toegevoegd en werd langzaam 3,60 ml (35,83 mmol) ben-  
30 zaldehyde toegedruppeld. Het reactiemengsel werd 3 uur  
krachtig geroerd. Er ontstond een dikke gele slurrle.  
De waterlaag werd afgepipeteerd en de organische fase  
werd ingedampt. Het product werd verkregen als een gele  
vaste stof (9,23 g) ; zuiverheid aan α-(N-benzylideen)-  
35 amino-β-hydroxy-β-fenylpropanitril : 88 % (29 mmol) ;  
opbrengst : 81 % ; smeltpunt 83-84°C ; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz,  
CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4,86 (1H, dd, J=4,24, 1,59 Hz, NCHCN),

5,20 (1H, d, J=4,24 Hz, HOCHPh), 7,25-7,10 (3H, m, Ph),  
7,58-7,32 (10H, m, Ph), 7,78 (2H, m, Ph); 8,50 (1H, s,  
Ph CH=N); <sup>13</sup>C NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 66,11  
(NCHCN), 74,09 (HOCHPh), 115,29 (CN), 126,83 (Ph),  
5 129,69 (Ph), 132,06 (Ph), 134,49 (Ph), 138,19 (Ph),  
165,19 (PhCH=N).

Ic) Bereiding van α-amino-β-hydroxy-β-fenyl-propaan-  
nitril

10 Een slurry van 2,5 g ruw α-(N-benzylideen)-  
amino-β-hydroxy-β-fenylpropaannitril (puur: 1,26 g,  
0,005 mol), 2 ml toluen en 5 ml 1N aq. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> oplossing  
(0,005 equivalent H<sup>+</sup>) werd gedurende 2 uur hard geroerd  
15 en was 0. Na afloop van de reactie was een lichtgele  
neerslag ontstaan. Het reactiemengsel werd ingedampt en  
15 ml MeOH werd toegevoegd. De neerslag werd  
afgefiltreerd en één maal gewassen met MeOH. De witte  
vaste stof werd gedurende één nacht gedroogd onder  
20 vacuum bij 45°C. De opbrengst was 0,92 g (71% ) van het  
bisulfaat-zout.

Voorbeeld II t/m V) Bereiding van 4-carbamoyl-5-fenyl-  
2-oxazolidinon

25 Aan een oplossing van α-amino-β-hydroxy-β-  
fenyl-propaannitril-bisulfaat-zout (6 g, 23 mmol) in 50  
ml MeOH/H<sub>2</sub>O (m:m/1:1) werd triethylamine (TEAM) (9,6 g,  
69,2 mmol) toegevoegd. Vervolgens werd bij 40°C, gedu-  
rende 6 uur, CO<sub>2</sub> door de oplossing geborreld. De pH van  
30 de oplossing daalde gedurende de reactie van 9,7 tot  
7,8. Een witte vaste stof kristalleerde uit de oplos-  
sing. Deze stof werd afgefiltreerd en gedroogd onder  
vacuüm. De opbrengst was 4,7 g (22,8 mol, 99 gew.%),  
35 verkregen als witte kristallen met smeltpunt: 249-  
250°C; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 3,30 (0,5H, s,  
H<sub>2</sub>O), 4,42 (1H, d, J=8,37 Hz, NCHCO), 5,79 (1H, d,  
J=8,37 Hz, OCHPh), 6,85 (1H, s, NH), 7,20 (1H, s, NH),

7,30 (5H, m, Ph), 8,00 (1H, s, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (200 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm): 59,41 (NCHCO), 78,75 (OCHHPH), 126,82 (Ph), 127,94 (Ph), 128,41 (Ph), 135,44 (Ph), 15,02 (NC=OO), 169,77 (C=ONH<sub>2</sub>); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3396 (NH<sub>2</sub>), 3273 (NH<sub>2</sub>), 3200, 1740 (C=O), 1719, 1684 (C=O), 1611 Massa (El): 206 M, 189, 163, 105, 77, 44.

Het experiment werd herhaald onder andere condities. De resultaten staan vermeld in Tabel 1.

10

TABEL 1

VB	zout (mmol)	Temp. (°C)	Oplos- middel (m:m)	base (eq.)	Opbrengst (%)
II	23,00	40	MeOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	3 TEAM	99
III	7,69	40	EtOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	3 TEAM	89
IV	3,85	75	H <sub>2</sub> O	3 NaHCO <sub>3</sub>	66
V	3,85	60	H <sub>2</sub> O	3 NH <sub>3</sub>	58

15

Voorbeeld VI t/m VIII) Bereiding van fenylalanineamide

20

In een 50 ml Hastelloy C-276 autoclaaf werd 4-carbamoyl-5-fenyl-2-oxazolidinon (1 g, 4,9 mmol), 25 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (m:m = 1:1), Pd/C katalysator (0,21 g, 10 gew%, van een 5% Pd-gehalte op kool katalysator) gemengd. De autoclaaf werd 3 keer gespoeld met N<sub>2</sub> en

25

daarna 3 keer met H<sub>2</sub>. De temperatuur werd op 50°C gebracht en de autoclaaf werd, onder 8 bar H<sub>2</sub>-druk, gedurende 30 minuten geroerd. Na afloop werd de

30

reactormassa geanalyseerd m.b.v. HPLC. De conversie was 100 % en de selectiviteit naar fenylalanineamide 89 %.

Het experiment werd herhaald onder andere condities.

De resultaten staan vermeld in Tabel 2.

TABEL 2

Voorbeeld	tijd (h)	oplos- middel (m:m)	katalysator (gew.%.)	conversie (%)	select. NH <sub>2</sub> (%)	Opbrengst (%)
VI	0,5	MeOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	10 gew.% Pd/C	100	89	89
VII	0,5	MeOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	1 gew.% Pd/C	100	91,5	91,5
VIII	1	H <sub>2</sub> O	10 gew.% Pd/C	100	84	84

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor de bereiding van een  $\alpha$ -aminozuur-  
amide dat op de  $\beta$ -plaats gesubstitueerd is met ten  
5 minste één (hetero)aromatische groep, of een zout  
ervan, met het kenmerk, dat een 4-carbamoyl-2-oxa-  
zolidinonverbinding die op de 5-plaats gesubstitu-  
eerd is met ten minste één (hetero)aromatische  
groep, wordt onderworpen aan een behandeling in  
10 aanwezigheid van  $H_2$  en een katalysator.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk,  
dat het verkregen  $\alpha$ -aminozuuramide of een zout  
ervan wordt onderworpen aan een hydrolysereactie.
3. Werkwijze voor de bereiding van een  $\alpha$ -aminozuur  
15 dat op de  $\beta$ -plaats gesubstitueerd is met ten min-  
ste één (hetero)aromatische groep, of een zout  
ervan, met het kenmerk, dat een 4-carboxy-2-oxazo-  
lidinonverbinding die op de 5-plaats gesubstitu-  
eerd is met ten minste één (hetero)aromatische  
20 groep, wordt onderworpen aan een behandeling in  
aanwezigheid van  $H_2$  en een katalysator.
4. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk,  
dat de 4-carboxy-2-oxazolidinon-verbinding wordt  
bereid door een 4-carbamoyl-2-oxazolidinonverbin-  
25 ding die op de 5-plaats gesubstitueerd is met ten  
minste één (hetero)aromatische groep, te onderwer-  
pen aan een hydrolysereactie.
5. Werkwijze voor de bereiding van een 4-carbamoyl-2-  
oxazolidinonverbinding die op de 5-plaats gesub-  
30 stitueerd is met ten minste één (hetero)aromati-  
sche groep, met het kenmerk, dat een  $\alpha$ -amino- $\beta$ -  
hydroxy-propaannitril dat op de  $\beta$ -plaats gesubsti-  
tueerd is met ten minste één (hetero)aromatische  
groep, of een zout ervan, wordt onderworpen aan  
35 een behandeling in aanwezigheid van  $CO_2$  en een  
base.

6. Werkwijze volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat de verkregen 4-carbamoyl-2-oxazolidinonverbinding die op de 5-plaats gesubstitueerd is met ten minste één (hetero)aromatische groep, wordt onderworpen aan een hydrolysereductie.  
5
7. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat een 4-carbamoyl-2-oxazolidinonverbinding die op de 5-plaats gesubstitueerd is met ten minste één (hetero)aromatische groep, wordt gebruikt die bereid is volgens conclusie 5.  
10
8. Werkwijze volgens conclusie 3 of 4, met het kenmerk, dat de 4-carboxy-2-oxazolidinonverbinding die op de 5-plaats gesubstitueerd is met ten minste één (hetero)aromatische groep, bereid is volgens conclusie 5.  
15
9. Werkwijze volgens een der conclusies 1-8, met het kenmerk, dat de (hetero)aromatische groep een fenyl-groep is.
10. Een 4-carbamoyl-2-oxazolidinonverbinding die op de 5-plaats gesubstitueerd is met ten minste één (hetero)aromatische groep, met dien verstande dat, wanneer op de 5-plaats als substituent een fenyl-groep aanwezig is, niet tevens op de 4- en op de 5-plaats tegelijkertijd als substituent een methylgroep aanwezig is en met dien verstande dat, wanneer op de 5-plaats als substituent een m-hydroxyfenylgroep aanwezig is, niet op de 4-plaats een methylgroep en tegelijkertijd op de 5-plaats een waterstof aanwezig is.  
20  
25
11. Een 4-carboxy-2-oxazolidinonverbinding die op de 5-plaats gesubstitueerd is met ten minste één (hetero)aromatische groep, met dien verstande dat, wanneer op de 5-plaats als substituent een fenyl-groep aanwezig is, niet tevens op de 4- en op de 5-plaats tegelijkertijd als substituent waterstof of niet tevens op de 4- en op de 5-plaats tegelijkertijd als substituent een methylgroep aan-  
30  
35

wezig is.

12. Werkwijze voor de bereiding van een  $\alpha$ -aminozuur,  
een  $\alpha$ -aminozuuramide of zouten daarvan, werkwijze  
voor de bereiding van een 2-oxazolidinonverbinding  
5 en 2-oxazolidinonverbindingen zoals beschreven en  
toegelicht aan de hand van de voorbeelden.

# SAMENWERKINGSVERDRAG INZAKE OCTROOIEN

Verslag betreffende het onderzoek van het internationale type  
opgesteld krachtens artikel 21 § 9 van de Belgische wet op de  
uitvindingsoctrooien van 28 maart 1984

IDENTIFIKATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE	KENMERK VAN DE AANVRAGER OF GEMACHTIGDE  8600BE
Belgische nationale aanvraag nr.  9600984	Datum van indiening  26 november 1996
	Ingeroepen voorrangsdatum
Aanvrager (Naam)  DSM N.V.	
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type  13 januari 1997	Door de instantie voor Internationaal Onderzoek (ISA) aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr.  SN 28266 BE
<b>I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP</b> (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)	
Volgens de internationale octrooiclassificatie (CIB) of terzeldertijd volgens de nationale classificatie en de CIB  Int. Cl. <sup>6</sup> : C 07 C 227/18, C 07 C 231/12, C 07 D 263/20	
<b>II. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK</b>	
Onderzochte minimum documentatie	
Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen
Int. Cl. <sup>6</sup>	C 07 C, C 07 D
Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen	
III. <input type="checkbox"/> MEN IS VAN OORDEEL DAT BEPAALDE CONCLUSIES NIET HET ONDERWERP KONDEN UITMAKEN VAN EEN ONDERZOEK (opmerkingen op aanvullingsblad)	
IV. <input type="checkbox"/> GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING EN/OF VASTSTELLING BETREFFENDE DE OMVANG VAN HET ONDERZOEK (opmerkingen op aanvullingsblad)	

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN  
INTERNATIONAAL TYPE

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek  
BE 9600984

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP  
IPC 6 C07C227/18 C07C231/12 C07D263/20

Volgens de Internationale Classificatie van octrooien (IPC) of zowel volgens de nationale classificatie als volgens de IPC.

B. ONDERZOCHETE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)  
IPC 6 C07C C07D

Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor dergelijke documenten, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

Tijdens het internationaal nieuwheidsonderzoek geraadpleegde elektronische gegevensbestanden (naam van de gegevensbestanden en, waar uitvoerbaar, gebruikte trefwoorden)

C. VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie *	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 80, no. 21, 27 Mei 1974 Columbus, Ohio, US; abstract no. 120509, IRIBE, NORIKAZU ET AL: "N-Substituted phenylpropylamine derivatives" XP002033070 zie samenvatting &amp; JP 49 007 232 A (FUJI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES CO., LTD.) --- -/--</p>	1,3

Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C.

Leden van dezelfde octrooifamilie zijn vermeld in een bijlage

\* Speciale categorieën van aangehaalde documenten

- "A" document dat de algemene stand van de techniek weergeeft, maar niet beschouwd wordt als zijnde van bijzonder belang
- "E" eerder document, maar gepubliceerd op de datum van indiening of daarna
- "L" document dat het beroep op een recht van voorrang aan twijfel onderhevig maakt of dat aangehaald wordt om de publicatiedatum van een andere aanhaling vast te stellen of om een andere reden zoals aangegeven
- "O" document dat betrekking heeft op een mondelinge uiteenzetting, een gebruik, een tentoonstelling of een ander middel
- "P" document gepubliceerd voor de datum van indiening maar na de ingeroepen datum van voorrang

- "T" later document, gepubliceerd na de datum van indiening of datum van voorrang en niet in strijd met de aanvraag, maar aangehaald ter verduidelijking van het principe of de theorie die aan de uitvinding ten grondslag ligt
- "X" document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet als nieuw worden beschouwd of kan niet worden beschouwd op inventiviteit te berusten
- "Y" document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet worden beschouwd als inventief wanneer het document beschouwd wordt in combinatie met één of meerdere soortgelijke documenten, en deze combinatie voor een deskundige voor de hand ligt
- "&" document dat deel uitmaakt van dezelfde octrooifamilie

Datum waarop het nieuwheidsonderzoek van internationaal type werd voltooid

16 Juni 1997

Verzenddatum van het rapport van het nieuwheidsonderzoek van internationaal type

Naam en adres van de instantie

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

De bevoegde ambtenaar

Seufert, G

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN  
INTERNATIONAAL TYPE

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek

BE 9600984

C.(Vervolg). VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN		
Categorie *	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 103, no. 1, 8 Juli 1985 Columbus, Ohio, US; abstract no. 6331, SHOWA DENKO K. K., JAPAN: "2-Oxooxazolidine-4-carboxylic acids" XP002033071 zie samenvatting & JP 60 034 955 A (SHOWA DENKO K. K., JAPAN)	5
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 103, no. 1, 8 Juli 1985 Columbus, Ohio, US; abstract no. 6332, SHOWA DENKO K. K., JAPAN: "2-Oxo-4-cyanooxazolidines" XP002033072 zie samenvatting & JP 06 034 954 A (SHOWA DENKO K. K., JAPAN)	5
A	--- JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, deel 23, 1958, EASTON US, bladzijden 662-4, XP002033066 G. F. HENNION ET AL.: "Reactons of .alpha.-ketols derived from tertiary acetylenic carbinols. III. The preparation of 4-methyl-4,5,5-trisubstituted-2-oxazolidin ones" zie bladzijde 663, linker kolom, regel 30 - rechter kolom, regel 14	4,6
X	--- EP 0 506 434 A (SANKYO CO., LTD., JAPAN) 30 September 1992 zie bladzijde 26, regel 9 - regel 10	11
X	--- TETRAHEDRON (1992), 48(12), 2507-14, XP002033067 SAEED, ASHRAF ET AL: "Synthesis of L-.beta.-hydroxy amino acids using serine hydroxymethyltransferase" zie bladzijde 2508, regel 31 - bladzijde 2509, regel 3 zie bladzijde 2512, regel 25 - regel 27	11
X	--- LIEBIGS ANN. CHEM. (1991), (10), 1067-78, XP002033068 BLASER, DENIS ET AL: "Benzyl (R)- and (S)-2-tert-butyl-5-oxooxazolidine-3-carbox ylate for convenient preparation of D- and L-threonine analogs from aldehydes" zie bladzijde 1076, rechter kolom, regel 27 - regel 48	11
	--- -/--	

2

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN  
INTERNATIONAAL TYPE

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek  
BE 9600984

C.(Vervolg). VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN		
Categorie *	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
X	<p>BULL. CHEM. SOC. JAP. (1973), 46(10), 3308-10, XP002033069 FUTAGAWA, SHUJI ET AL: "Nuclear magnetic resonance study of the stereoisomeric 2-oxazolidinone and 2-phenyl-2-oxazoline derivatives of .alpha.-amino-.beta.-hydroxy acids" zie tabel 2</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	11

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN  
INTERNATIONAAL TYPE

Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek  
BE 9600984

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
EP 0506434 A	30-09-92	AT 118770 T	15-03-95
		AU 647599 B	24-03-94
		AU 1312292 A	01-10-92
		CA 2064108 A	28-09-92
		CN 1066067 A,B	11-11-92
		CN 1113435 A	20-12-95
		DE 69201451 D	30-03-95
		DE 69201451 T	12-10-95
		ES 2072095 T	01-07-95
		HK 123595 A	04-08-95
		HU 68242 A	28-06-95
		HU 9500546 A	30-10-95
		IE 67383 B	20-03-96
		IL 101395 A	16-10-96
		JP 5213910 A	24-08-93
		JP 7080859 B	30-08-95
		RU 2055073 C	27-02-96
		US 5356918 A	18-10-94
		US 5298516 A	29-03-94

---