PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 7 :
C07C 227/32, 227/24, C07D 233/84

A1

(11) Numéro de publication internationale: **WO 00/40545**

(43) Date de publication internationale: 13 juillet 2000 (13.07.00)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00020

(22) Date de dépôt international: 7 janvier 2000 (07.01.00)

(30) Données relatives à la priorité:
99/00202 7 janvier 1999 (07.01.99) FR

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US)*: AVENTIS CROPSCIENCE [FR/FR]; 55, avenue René Cassin, F–69009 Lyon (FR).

(72) Inventeur; et
(75) Inventeur/Déposant *(US seulement)*: PELTA, Isabelle [FR/FR]; 30, impasse Jean de la Fontaine, F–69680 Chassieu (FR).

(74) Représentant commun: AVENTIS CROPSCIENCE; BP 9163, F–69263 Lyon Cedex 09 (FR).

(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

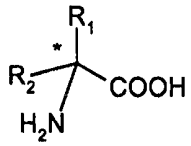
Publiée
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: NOVEL METHOD FOR PREPARING CHIRAL AMINO ACIDS

(54) Titre: NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION D'AMINOACIDES CHIRAUX

(57) Abstract

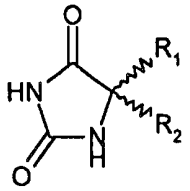
The invention concerns a novel method for preparing chiral amino acids of formula (I) characterised in that it consists in contacting a racemic hydantoin of formula (II) with an enantiomeric splitting agent.



(I)

(57) Abrégé

Nouveau procédé de préparation d'aminoacides chiraux de formule (I) caractérisé en ce que l'on met en contact une hydantoïne racémique de formule (II) avec un agent de dédoublement énantiomérique.



(II)

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	**ES**	Espagne	**LS**	Lesotho	**SI**	Slovénie
AM	Arménie	**FI**	Finlande	**LT**	Lituanie	**SK**	Slovaquie
AT	Autriche	**FR**	France	**LU**	Luxembourg	**SN**	Sénégal
AU	Australie	**GA**	Gabon	**LV**	Lettonie	**SZ**	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	**GB**	Royaume-Uni	**MC**	Monaco	**TD**	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	**GE**	Géorgie	**MD**	République de Moldova	**TG**	Togo
BB	Barbade	**GH**	Ghana	**MG**	Madagascar	**TJ**	Tadjikistan
BE	Belgique	**GN**	Guinée	**MK**	Ex-République yougoslave de Macédoine	**TM**	Turkménistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Grèce			**TR**	Turquie
BG	Bulgarie	**HU**	Hongrie	**ML**	Mali	**TT**	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	**IE**	Irlande	**MN**	Mongolie	**UA**	Ukraine
BR	Brésil	**IL**	Israël	**MR**	Mauritanie	**UG**	Ouganda
BY	Bélarus	**IS**	Islande	**MW**	Malawi	**US**	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	**IT**	Italie	**MX**	Mexique	**UZ**	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	**JP**	Japon	**NE**	Niger	**VN**	Viet Nam
CG	Congo	**KE**	Kenya	**NL**	Pays-Bas	**YU**	Yougoslavie
CH	Suisse	**KG**	Kirghizistan	**NO**	Norvège	**ZW**	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**NZ**	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			**PL**	Pologne		
CN	Chine	**KR**	République de Corée	**PT**	Portugal		
CU	Cuba	**KZ**	Kazakstan	**RO**	Roumanie		
CZ	République tchèque	**LC**	Sainte-Lucie	**RU**	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Soudan		
DK	Danemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Suède		
EE	Estonie	**LR**	Libéria	**SG**	Singapour		

NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION D'AMINOACIDES CHIRAUX

Domaine de l'invention

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation d'aminoacides chiraux à partir d'hydantoïnes racémiques et l'utilisation des dits aminoacides chiraux en tant qu'intermédiaires de synthèse de composés organiques chiraux.

État de la technique

Il existe de nombreux procédés de préparation d'aminoacides chiraux dans la littérature, principalement basés sur des procédés de résolution de mélange racémiques par chromatographie liquide, résolution au moyen d'alcaloïdes ou par procédé enzymatique, comme par exemple dans la demande de brevet français non encore publiée n° 98 06339.

Ces différents procédés de résolution offrent les désavantages d'être des procédés difficilement industrialisables et d'un coût relativement élevé. En effet, les méthodes utilisées sont coûteuses.

Les procédés industriels - on entend par procédés industriels tous procédés de préparation autres que les préparations de laboratoire - de préparation d'aminoacides chiraux nécessitent donc des synthèses énantiosélectives, c'est-à-dire, des synthèses ne conduisant qu'au seul énantiomère souhaité et ce avec une pureté énantiomérique élevée.

Des procédés de préparation d'aminoacides à partir d'hydantoïnes sont connus par exemple dans les brevets JP 60224661 et JP 62103049. Ces procédés conduisent cependant à des aminoacides racémiques.

En revanche, le brevet EP-A-739978 présente quant à lui un procédé de préparation d'aminoacides optiquement purs à partir d'hydantoïnes racémiques.

Ce type de procédé possède l'inconvénient de mettre en œuvre une réaction enzymatique et de comporter plusieurs étapes. Ceci a une conséquence directe sur la complexité du procédé industriel, sur les rendements en produit obtenu et sur les coûts de fabrication.

Un objet de la présente invention est de proposer un procédé de préparation d'aminoacides chiraux à partir d'hydantoïnes racémiques ne comportant pas les inconvénients cités ci-dessus.

Un objet de la présente invention est de proposer un procédé de préparation d'aminoacides substantiellement énantiomériquement purs à partir d'hydantoïnes racémiques.

Un autre objet de la présente invention est de proposer un procédé de préparation d'aminoacides substantiellement énantiomériquement purs à partir d'hydantoïnes racémiques, le dit procédé ne comportant qu'une seule étape ("one-pot reaction"), sans isolement de l'hydantoïne chirale intermédiaire.

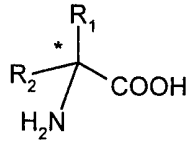
Un autre objet de la présente invention est de proposer un procédé de préparation d'aminoacides substantiellement énantiomériquement purs à partir d'hydantoïnes racémiques, avec un rendement élevé.

Un objet supplémentaire de la présente invention est de proposer un procédé de préparation d'aminoacides substantiellement énantiomériquement purs à partir d'hydantoïnes racémiques, procédé facilement industrialisable et de coût peu élevé.

Il a maintenant été découvert que tous ces buts peuvent être atteints en totalité ou en partie grâce au procédé selon l'invention, dont la description est présentée ci-dessous.

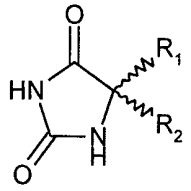
Brève description de l'invention

La présente invention consiste en un nouveau procédé de préparation d'aminoacides chiraux de formule (I) :



(I)

caractérisé en ce que l'on met en contact une hydantoïne racémique de formule (II) :



(II)

avec un agent de dédoublement énantiomérique,

composés de formules (I) et (II) dans lesquels :

- R_1 et R_2 sont différents et sont choisis parmi :

- un radical alkyle ou haloalkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée ;

- un radical alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, alkylsulfonylalkyle, monoalkylaminoalkyle, alcényle ou alcynyle contenant de 2 à 6 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée ;

- un radical dialkylaminoalkyle ou cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée ;

- un radical aryle, c'est-à-dire phényle, naphtyle, thiényle, furyle, pyridyle, benzothiényle, benzofuryle, quinolinyle, isoquinolinyle, ou méthylènedioxyphényle, éventuellement substitué par 1 à 3 groupements choisis parmi R_6 ; et

- un radical arylalkyle, aryloxyalkyle, arylthioalkyle ou arylsulfonylalkyle, les termes aryle et alkyle ayant les définitions données ci-dessus ;

ou bien

- R_1 et R_2 peuvent former, avec le carbone auquel ils sont liés sur le cycle, un carbocycle ou un hétérocycle comprenant de 5 à 7 atomes, ces cycles pouvant être fusionnés avec un phényle, éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis parmi R_6 ;

- R_6 représente un radical choisi parmi :

- un atome d'halogène ;

- un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio ou alkylsulfonyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;

- un radical cycloalkyle, halocycloalkyle, alcényloxy, alcynyloxy, alcénylthio, alcynylthio contenant de 3 à 6 atomes de carbone ;

- le groupe nitro ou cyano ;

- un radical amino éventuellement mono ou disubstitué par un radical alkyle ou acyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou alkoxycarbonyle contenant de 2 à 6 atomes de carbone ; et

- un radical phényle, phénoxy ou pyridyloxy, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 à 3 groupements, identiques ou différents, choisis parmi R_7 ; et

- R_7 représente un radical choisi parmi :

- un atome d'halogène choisi parmi fluor, chlore, brome et iode ;

- un radical alkyle, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;

- un radical alkoxy ou alkylthio, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;

- un radical haloalkoxy ou haloalkylthio, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;

- un radical nitrile ; et

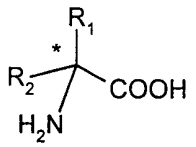
- un radical nitro.

Les aminoacides chiraux ainsi obtenus peuvent servir comme intermédiaires de synthèse dans l'élaboration de matières actives chirales utiles notamment en thérapeutique ou en agriculture. À titre d'exemple, ces aminoacides chiraux peuvent

être utilisés comme intermédiaires dans la préparation de certaines 2-imidazoline-5-ones et 2-imidazoline-5-thiones fongicides décrites dans le brevet EP-A-0 629 616.

Description détaillée de l'invention

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation d'aminoacides chiraux de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

- R_1 et R_2 sont différents et sont choisis parmi :

  - un radical alkyle ou haloalkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée ;

  - un radical alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, alkylsulfonylalkyle, monoalkylaminoalkyle, alcényle ou alcynyle contenant de 2 à 6 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée ;

  - un radical dialkylaminoalkyle ou cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée ;

  - un radical aryle, c'est-à-dire phényle, naphtyle, thiényle, furyle, pyridyle, benzothiényle, benzofuryle, quinolinyle, isoquinolinyle, ou méthylènedioxyphényle, éventuellement substitué par 1 à 3 groupements choisis parmi R_6 ; et

  - un radical arylalkyle, aryloxyalkyle, arylthioalkyle ou arylsulfonylalkyle, les termes aryle et alkyle ayant les définitions données ci-dessus ;

  ou bien

  - R_1 et R_2 peuvent former, avec le carbone auquel ils sont liés sur le cycle, un carbocycle ou un hétérocycle comprenant de 5 à 7 atomes, ces cycles pouvant être fusionnés avec un phényle, éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis parmi R_6 ;

- R_6 représente un radical choisi parmi :

  - un atome d'halogène ;

  - un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio ou alkylsulfonyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;

  - un radical cycloalkyle, halocycloalkyle, alcényloxy, alcynyloxy, alcénylthio, alcynylthio contenant de 3 à 6 atomes de carbone ;

  - le groupe nitro ou cyano ;

- un radical amino éventuellement mono ou disubstitué par un radical alkyle ou acyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou alkoxycarbonyle contenant de 2 à 6 atomes de carbone ; et

- un radical phényle, phénoxy ou pyridyloxy, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 à 3 groupements, identiques ou différents, choisis parmi R_7 ; et

- R_7 représente un radical choisi parmi :
  - un atome d'halogène choisi parmi fluor, chlore, brome et iode ;
  - un radical alkyle, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;
  - un radical alkoxy ou alkylthio, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;
  - un radical haloalkoxy ou haloalkylthio, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;
  - un radical nitrile ; et
  - un radical nitro.

Selon un aspect préféré de l'invention, les aminoacides chiraux de formule (I) sont tels que :

- R_1 représente un radical aryle, éventuellement substitué par 1 à 3 groupements R_6 tels que définis précédemment, et
- R_2 représente un radical alkyle ou haloalkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée.

Selon un aspect tout particulièrement préféré de l'invention, les aminoacides de formule (I) sont tels que :

- R_1 représente un radical phényle, éventuellement substitué par un groupement R_6 tel que défini précédemment, et
- R_2 représente un radical alkyle choisi parmi méthyle, éthyle, propyle linéaire ou ramifié, butyle linéaire ou ramifié, pentyle linéaire ou ramifié et hexyle linéaire ou ramifié.

L'astérisque (*) porté par le carbone asymétrique dans la formule (I) signifie que l'aminoacide est chiral, c'est-à-dire que l'aminoacide est de configuration *S* ou *R*.

Le procédé selon l'invention permet d'obtenir des aminoacides chiraux. Par "aminoacides chiraux", on entend les énantiomères substantiellement purs, soit de configuration *S*, soit de configuration *R*.

Le terme "substantiellement pur" signifie que l'excès énantiomérique de l'énantiomère considéré est supérieur à 80%, plus particulièrement supérieur à 90%. Certaines conditions opératoires du procédé selon l'invention conduisent également à

un excès énantiomérique de 100% ; c'est-à-dire que, dans ce cas, l'énantiomère obtenu est pur, l'autre forme énantiomérique n'étant pas décelable.

Par "excès énantiomérique", on entend le ratio de l'excès de l'énantiomère désiré par rapport à l'énantiomère non désiré.

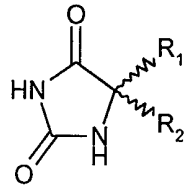
Ce ratio est calculé selon l'une des équations suivantes :

$$\%\ \text{e.e.(S)} = \frac{[S]-[R]}{[R]+[S]} \times 100 \qquad \%\ \text{e.e.(R)} = \frac{[R]-[S]}{[R]+[S]} \times 100$$

dans lesquelles :

- % e.e.(S) représente l'excès énantiomérique en isomère *S*,
- % e.e.(R) représente l'excès énantiomérique en isomère *R*,
- [*S*] représente la concentration en isomère S, et
- [*R*] représente la concentration en isomère *R*.

Le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'on met en contact un agent de dédoublement énantiomérique et une hydantoïne racémique de formule (II) :



(II)

dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment.

Par "hydantoïne racémique", on entend une hydantoïne de formule (II) substantiellement non optiquement active, c'est-à-dire dont un énantiomère n'est pas substantiellement prépondérant par rapport à l'autre.

Le procédé de l'invention consiste donc à :

- (a) solubiliser une hydantoïne racémique de formule (II) telle que définie précédemment, en milieu basique ;
- (b) ajouter un agent de dédoublement énantiomérique ;
- (c) séparer l'agent de dédoublement du milieu réactionnel ;
- (d) hydrolyser le milieu réactionnel en milieu basique afin de libérer le sel basique de l'aminoacide chiral souhaité ;

les opérations (a) et (b) pouvant être effectuées simultanément ou consécutivement.

Chacune des opérations (a) à (d) définies ci-dessus fait appel à des techniques connues de l'homme du métier, spécialisé en synthèse organique. Pour chacune de ces opérations, explicitées plus en détails dans la suite de la description, l'homme du métier pourra appliquer des alternatives et/ou des améliorations sans se départir de l'objet de l'invention. À ce titre, de telles alternatives et/ou modifications font partie intégrante de la présente invention.

L'ensemble des opérations (a) à (d) est avantageusement réalisé en une seule étape ("one-pot-reaction"), c'est-à-dire sans isolement des intermédiaires obtenus après chacune des opérations, c'est-à-dire encore dans le même appareillage réactionnel.

La réalisation du procédé selon l'invention en une seule étape offre donc un avantage tout particulier lorsque le procédé est conduit à l'échelon industriel.

La première opération du procédé de l'invention consiste à mélanger, sous agitation et dans un solvant convenablement choisi, une hydantoïne racémique de formule (II) telle que définie précédemment, un agent de dédoublement et une base. Le milieu réactionnel peut être éventuellement chauffé pour permettre la solubilisation complète des réactifs.

Le précipité obtenu est séparé et mélangé à une solution aqueuse basique.

La solution ainsi obtenue est traitée afin de séparer l'agent de dédoublement. Cette séparation peut être effectuée par tout procédé connu de l'homme du métier ; de manière particulièrement avantageuse, cette séparation est effectuée par distillation, de préférence sous pression réduite. On procède de même pour séparer l'agent de dédoublement contenu dans le filtrat.

De cette façon, l'agent de dédoublement peut être séparé et récupéré de façon substantiellement quantitative et être directement réutilisé, sans autre traitement supplémentaire, dans un nouveau cycle de préparation d'aminoacide chiral.

Après élimination de l'agent de dédoublement, la solution de sel d'hydantoïne est soumise à hydrolyse. Cette opération peut être avantageusement réalisée par simple chauffage du milieu réactionnel.

Enfin, l'aminoacide chiral souhaité est récupéré selon des méthodes classiques, après neutralisation du milieu.

L'agent de dédoublement utilisé dans le procédé de la présente invention peut être tout agent de dédoublement connu de l'homme du métier spécialisé dans l'art de la synthèse asymétrique. Cet agent de dédoublement est de tout type convenable pour la réaction envisagée et est un composé chiral (ou asymétrique) de configuration précise et connue définie généralement par les termes dextrogyre ou lévogyre qui reflètent l'activité optique de ce composé. Cet agent de dédoublement peut être choisi, par exemple, parmi les agents de dédoublement chiraux, comme par exemple les amines chirales, telles que la quinine, la cinchonidine, la déhydroabiéthylamine, l'éphédrine, le 2-amino-1-phényl-1,3-propanediol, l'α-méthylbenzylamine,

l'α-(1-naphtyl)-éthylamine, ou le 2-phénylglycinol, et les acides chiraux, tels que l'acide tartrique, l'acide dibenzoyltartrique, l'acide malique, l'acide camphosulfonique, l'acide mandélique, ou le phencyphos. Selon un aspect tout particulièrement préféré de l'invention, l'agent de dédoublement chiral utilisé pour le procédé de l'invention est l'α-méthylbenzylamine dextrogyre (+)-α-MBA ou l'α-méthylbenzylamine lévogyre (-)-α-MBA selon que l'on souhaite préparer un aminoacide dextrogyre, respectivement lévogyre. L'utilisation de cet agent de dédoublement est par exemple décrit dans le brevet WO-A-92/08702 ou dans la publication de G. Coquerel et coll., *Chirality*, *4*, (1992), 400-403.

De façon surprenante, le procédé de préparation d'aminoacides chiraux selon l'invention peut être réalisé en utilisant au plus un équivalent, par exemple de 0,2 à 1 équivalent, d'agent de dédoublement par rapport à la quantité d'hydantoïne racémique, et ce, en introduisant une base dans le milieu réactionnel lors de la mise en contact de l'hydantoïne racémique avec l'agent de dédoublement.

Cette base peut être une base organique ou une base inorganique. Parmi les bases inorganiques préférées pour le procédé selon l'invention, on peut citer les hydroxydes, par exemple les hydroxydes des métaux alcalins ou alcalino-terreux, par exemple l'hydroxyde de sodium ou bien encore l'hydroxyde de potassium. Comme base organique pouvant être utilisée pour le procédé de l'invention, on peut mentionner les amines, de préférence les amines tertiaires, par exemple la triéthylamine.

La base employée pour le procédé de l'invention est présente dans le milieu réactionnel en une quantité comprise entre 0,2 et 0,8 équivalent par rapport à la quantité d'hydantoïne racémique présente au départ.

Comme base préférée pour le procédé décrit dans la présente demande, on peut citer les hydroxydes de métaux alcalins ou alcalino-terreux, de préférence l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium. De manière tout particulièrement préférée la base utilisée est l'hydroxyde de sodium. La quantité de base utilisée varie entre 0,1 et 0,9 équivalents de base par rapport à la quantité d'hydantoïne racémique de départ, de préférence entre 0,4 et 0,6, par exemple 0,5 équivalents.

Selon un aspect du procédé de la présente invention, l'hydantoïne racémique de formule (II) est mise en solution. Cette dissolution est réalisée dans un solvant organique ou inorganique, ou dans un mélange de solvants organiques ou inorganiques ou encore dans un mélange de solvants organiques et inorganiques. Par solvant organique, on entend préférentiellement les solvants polaires protiques ou aprotiques, tels que les alcools ou les cétones, par exemple le méthanol, l'éthanol ou la diméthylcétone. Par solvant inorganique, on entend là encore préférentiellement les solvants polaires, par exemple l'eau.

Pour la réalisation du procédé selon l'invention, on choisira préférentiellement l'eau comme solvant de l'hydantoïne, de préférence encore un système eau/co-solvant, le dit co-solvant étant avantageusement choisi parmi le méthanol, l'éthanol ou l'acétone.

Les proportions des différents constituants de ce solvant, eau/co-solvant, sont choisies de telle sorte qu'elles permettent d'obtenir une concentration d'hydantoïne dans le milieu réactionnel comprise entre 5 et 30% en poids.

Pour cela, on choisit un rapport des quantités eau/co-solvant compris entre 90/10 et 30/70, selon la nature du co-solvant.

On peut, par exemple, utiliser un solvant constitué d'un mélange d'eau et d'éthanol dans un rapport 70/30.

La nature du solvant de l'hydantoïne racémique est particulièrement intéressante : en effet, un pouvoir de solvatation élevé conduit à une concentration en hydantoïne élevée dans le milieu réactionnel, et par voie de conséquence limite considérablement le volume d'effluents. Ce dernier aspect est tout particulièrement important dans le cas d'un procédé industriel.

La dissolution de l'hydantoïne peut également être facilitée par chauffage du milieu réactionnel. À titre d'exemple, le milieu réactionnel peut être chauffé à des températures comprises entre 40°C et 80°C, par exemple entre 50°C et 60°C.

Après dissolution de l'hydantoïne racémique, ajout dans le milieu réactionnel de l'agent de dédoublement, et éventuellement refroidissement de l'ensemble, à une température telle qu'elle permette la précipitation des composés les moins solubles, le précipité obtenu est séparé.

À une solution aqueuse de ce précipité, on ajoute un excès d'une base en solution aqueuse également. La base utilisée est une base inorganique, par exemple de l'hydroxyde de sodium ou de potassium ou encore de l'hydroxyde d'ammonium. L'excès de base ajoutée est compris entre 1 et 10 équivalents par rapport à la quantité d'hydantoïne racémique de départ.

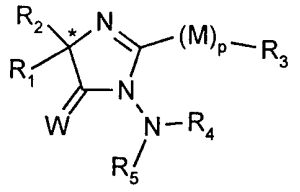
Enfin, on sépare directement depuis le milieu réactionnel basique l'agent de dédoublement énantiomérique qui peut ensuite être réutilisé pour le procédé de l'invention. Cette séparation est réalisée par tout procédé connu de l'homme du métier. Selon un aspect tout particulièrement préféré de l'invention, cette séparation est réalisée par distillation.

Le milieu réactionnel contient alors une solution de sel basique d'hydantoïne chirale, libre de tout agent de dédoublement, sel qui n'est pas isolé, mais transformé directement en sel de l'aminoacide chiral correspondant. Cette hydrolyse peut ici encore être réalisée selon tout procédé connu dans la littérature. Par exemple l'hydrolyse est effectuée par simple chauffage, à des températures variant de 50°C à 250°C, de préférence de 100°C à 200°C, avec des durées de réaction variant de quelques minutes à plus d 20 heures, selon la température choisie.

Enfin, l'aminoacide chiral attendu est isolé du milieu réactionnel selon les techniques classiques employées dans ce domaine, telles que neutralisation, lavage(s), recristallisation(s), distillation(s), séchage(s), etc. Une ou plusieurs de ces techniques pourront être effectuées simultanément ou consécutivement, dans des conditions opératoires connues de l'homme du métier qui saura choisir les réactifs et les conditions réactionnelles adéquates et adaptées à chaque cas.

Les aminoacides chiraux de formule (I) définie précédemment obtenus selon le précédé de l'invention trouvent une application tout particulièrement intéressante en tant qu'intermédiaires de synthèse dans l'élaboration de matières actives chirales utiles notamment en thérapeutique ou en agriculture.

Par exemple, les aminoacides chiraux de formule (I) peuvent être utilisés comme intermédiaires dans la préparation de certaines 2-imidazoline-5-ones et 2-imidazoline-5-thiones fongicides décrites dans le brevet EP-A-0 629 616 de formule (A) :



(A)

dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment pour les aminoacides de formule (I) et

- W représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupe S=O ;
- M représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un radical CH_2, éventuellement halogéné ;
- p est un nombre entier égal à 0 ou 1 ;
- R_3 représente :

- un hydrogène ou un radical C_1-C_2 alkyle éventuellement halogéné, lorsque p égale 0 ou $(M)_p$ est un radical CH_2,

- un radical C_1-C_2 alkyle éventuellement halogéné, lorsque $(M)_p$ représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

- R_4 représente :

- l'atome d'hydrogène, ou

- un radical alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou

- un radical alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, haloalkyle, cyanoalkyle, thiocyanatoalkyle, alcényle ou alcynyle contenant de 2 à 6 atomes de carbone, ou

- un radical dialkylaminoalkyle, alkoxycarbonylalkyle, ou N-alkylcarbamoylalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone, ou

- un radical N,N-dialkylcarbamoylalkyle contenant de 4 à 8 atomes de carbone, ou

- un radical aryle, comprenant phényle, naphtyle, thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, pyridazinyle, pyrazinyle, benzothiényle, benzofuryle, quinolinyle, isoquinolinyle, ou méthylène dioxyphényle, éventuellement substitué par 1 à 3 groupements choisis parmi R_6, ou

- un radical arylalkyle, aryloxyalkyle, arylthioalkyle ou arylsulfonylalkyle, les termes aryle et alkyle ayant les définitions données ci-dessus ;

- R_5 représente :

- l'hydrogène, ou un radical alkyle, haloalkyle, alkylsulfonyle, haloalkylsulfonyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou,

- un radical alkoxyalkyle, alkylthioakyle, acyle, alcényle, alcynyle, haloacyle, alkoxycarbonyle, haloalkoxycarbonyle, alkoxyalkylsulfonyle, cyanoalkylsulfonyle contenant de 2 à 6 atomes de carbone ou

- un radical alkoxyalkoxycarbonyle, alkylthioalkoxycarbonyle, cyanoalkoxycarbonyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou,

- le radical formyle ou un radical cycloalkyle, alkoxyacyle, alkylthioacyle, cyanoacyle, alcénylcarbonyle, alcynylcarbonyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou,

- un radical cycloalkylcarbonyle contenant de 4 à 8 atomes de carbone ou,

- un radical phényle; arylalkylcarbonyle, notamment phénylacétyle et phénylpropionyle, arylcarbonyle, notamment benzoyle, éventuellement substitué par 1 à 3 groupes parmi R_6, thiénylcarbonyle, furylcarbonyle, pyridylcarbonyle, benzyloxycarbonyle, furfuryloxycarbonyle, tetrahydrofurfuryloxycarbonyle, thiénylméthoxycarbonyle, pyridylméthoxycarbonyle, phénoxycarbonyle ou phénylthiolcarbonyle, le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué par 1 à 3 groupement choisis parmi R_6, alkylthiolcarbonyle, haloalkylthiolcarbonyle, alkoxyalkylthiolcarbonyle, cyanoalkylthiolcarbonyle, benzylthiolcarbonyle, furfurylthiolcarbonyle, tétrahydrofurfurylthiolcarbonyle, thiénylméthylthiolcarbonyle, pyridylméthylthiolcarbonyle, ou arylsulfonyle ou

- un radical carbamoyle éventuellement mono ou disubstitué par :

  - un groupe alkyle ou haloalkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

  - un groupe cycloalkyle, alcényle ou alcynyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone,

  - un groupe alkoxyalkyle, alkylthioalkyle ou cyanoalkyle contenant de 2 à 6 atomes de carbone ou,

- un phényle éventuellement substitué par 1 à 3 groupement R_6 ;
- un groupement sulfamoyle éventuellement mono ou disubstitué par :
  - un groupe alkyle ou haloalkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
  - un groupe cycloalkyle, alcényle ou alcynyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone,
  - un groupe alkoxyalkyle, alkylthioalkyle ou cyanoalkyle de 2 à 6 atomes de carbone ou
  - un phényle éventuellement substitué par 1 à 3 groupement R_6 ;
- un groupe alkylthioalkylsulfonyle contenant de 3 à 8 atomes de carbone ou cycloalkylsulfonyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone ;
- R_4 et R_5 pris ensemble peuvent également former avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un groupe pyrrolidino, pipéridino, morpholino ou pipérazino éventuellement substitué par un radical alkyle contenant de 1 à 3 atomes de carbone.

- R^6 représente :
  - un atome d'halogène ou
  - un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio ou alkylsulfonyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou
  - un radical cycloalkyle, halocycloalkyle, alcényloxy, alcynyloxy, alcénylthio, alcynylthio contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou
  - le groupe nitro ou cyano ou
  - un radical amino éventuellement mono ou disubstitué par un radical alkyle ou acyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou alkoxycarbonyle contenant de 2 à 6 atomes de carbone,
  - un radical phényle, phénoxy ou pyridyloxy, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 à 3 groupements, identiques ou différents, choisis parmi R_7,

- R_7 représente :
  - un atome d'halogène choisi parmi le fluor, le chlore, le brome, l'iode ou,
  - un radical alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou
  - un radical alkoxy ou alkylthio contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou,
  - un radical haloalkoxy ou haloalkylthio contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou,
  - un radical nitrile ou nitro ;

Le procédé de préparation des composés de formule (A) peut être représenté par le schéma suivant :

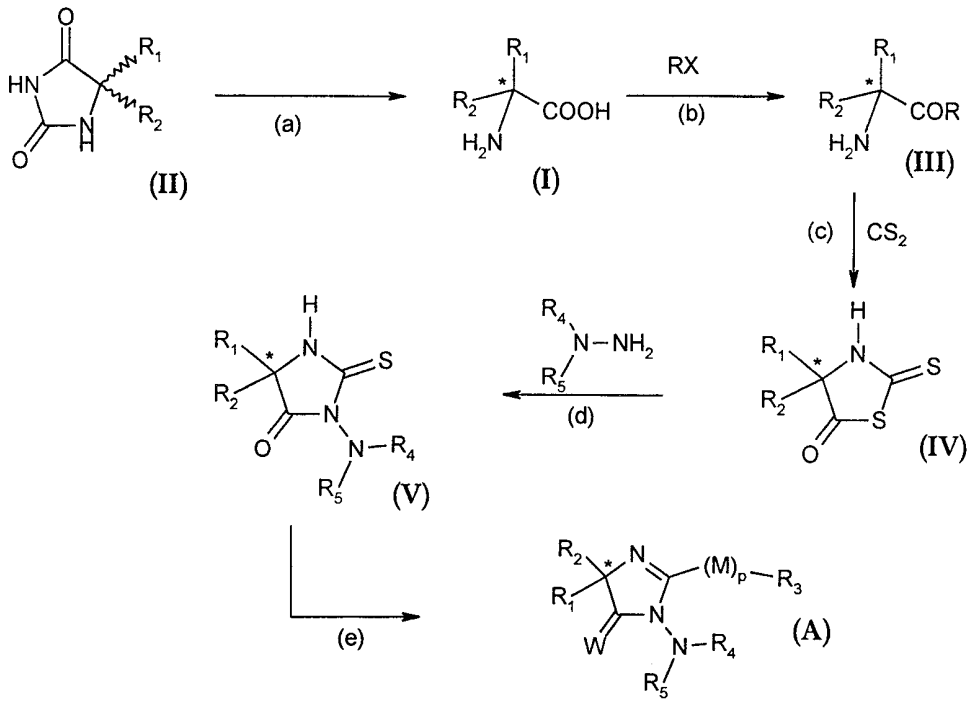


schéma dans lequel, les radicaux R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, M, p et W sont tels que définis précédemment, R représente un radical hydroxy, alkoxy contenant de 1 à 6 atomes de carbone, benzyloxy, un radical amino, alkylamino ou dialkylamino, un radical alkylamino contenant de 1 à 6 atomes de carbone, et X représente un groupement partant tel qu'un atome d'halogène, choisi parmi chlore, brome et iode, ou un radical sulfate, ou alkylsulfonyloxy ou arylsulfonyloxy.

Dans le schéma précédent

- l'étape (a) est le procédé de la présente invention et est exemplifié dans la suite de la présente description ;
- les étapes (b), (c) et (d) sont décrites dans le brevet WO-98/03490 dont le détail est incorporé ici par référence ;
- l'étape (e) est décrite dans le brevet EP-A-0 629 616 dont le détail est incorporé ici par référence.

Le procédé global de synthèse des composés de formule (A), à partir d'hydantoïnes racémiques de formule (II) via les intermédiaires de formule (I), est nouveau et à ce titre est compris dans le champ de la présente invention.

Les exemples qui suivent permettront d'illustrer et de mieux apprécier les objets et avantages du procédé de l'invention sans toutefois limiter l'étendue de celle-ci.

Exemple 1 :

Dans un solvant constitué d'eau et d'éthanol dans un rapport 70/30 et sous agitation, on mélange 15,7 mmoles de 5-méthyl-5-phénylhydantoïne racémique, 15,7 mmoles de R-(+)-α-méthylbenzylamine et 7,85 mmoles d'hydroxyde de sodium.

On chauffe le milieu réactionnel à 50°C pendant 1h30 puis on le refroidit jusqu'à 10°C.

Le précipité est filtré puis lavé à l'eau.

On dissout ensuite ce précipité dans de l'eau en présence de soude (0,3 équivalent en poids de précipité). La solution obtenue est engagée dans une distillation azéotropique sous pression réduite (400 mbar), afin de récupérer quantitativement la R-(+)-α-méthylbenzylamine.

Le milieu réactionnel est alors porté à 140°C pendant 4h.

Après refroidissement jusqu'à 25°C, on acidifie le milieu réactionnel avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 33%.

On filtre alors le précipité d'aminoacide chiral obtenu qui est ensuite lavé (eau, acétone) puis séché sous vide.

On obtient l'aminoacide chiral dextrogyre attendu avec un rendement de 32% par rapport à l'hydantoïne racémique de départ et un excès énantiomérique de 97%.

Exemple 2 :

Dans un solvant constitué d'eau et de méthanol dans un rapport 70/30 et sous agitation, on mélange de la 5-méthyl-5-phénylhydantoïne racémique, de la R-(+)-α-méthylbenzylamine (0,9 équivalent par rapport à la quantité de 5-méthyl-5-phénylhydantoïne racémique) et de la soude (0,5 équivalent par rapport à la quantité de 5-méthyl-5-phénylhydantoïne racémique).

On chauffe le milieu réactionnel à 55°C pendant 30 min. puis on le refroidit jusqu'à 20°C.

On filtre puis on lave avec de l'eau le précipité obtenu.

On dissout ensuite ce précipité dans de l'eau en présence de soude (0,3 équivalent en poids de précipité), à partir de la solution obtenue, on sépare la R-(+)-α-méthylbenzylamine par distillation.

On chauffe ensuite le milieu réactionnel à 160°C pendant 4h.

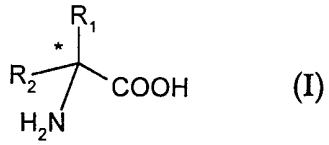
Après refroidissement jusqu'à 25°C, on acidifie le milieu réactionnel avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 33%.

On filtre alors le précipité d'aminoacide chiral obtenu puis on le lave et enfin on le sèche.

On obtient la S-(+)-méthylphénylglycine avec un rendement de 33% par rapport à l'hydantoïne racémique de départ et un excès énantiomérique de 98%.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'aminoacides chiraux de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

- R_1 et R_2 sont différents et sont choisis parmi :

- un radical alkyle ou haloalkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée ;

- un radical alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, alkylsulfonylalkyle, monoalkylaminoalkyle, alcényle ou alcynyle contenant de 2 à 6 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée ;

- un radical dialkylaminoalkyle ou cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée ;

- un radical aryle, c'est-à-dire phényle, naphtyle, thiényle, furyle, pyridyle, benzothiényle, benzofuryle, quinolinyle, isoquinolinyle, ou méthylènedioxyphényle, éventuellement substitué par 1 à 3 groupements choisis parmi R_6 ; et

- un radical arylalkyle, aryloxyalkyle, arylthioalkyle ou arylsulfonylalkyle, les termes aryle et alkyle ayant les définitions données ci-dessus ;

ou bien

- R_1 et R_2 peuvent former, avec le carbone auquel ils sont liés sur le cycle, un carbocycle ou un hétérocycle comprenant de 5 à 7 atomes, ces cycles pouvant être fusionnés avec un phényle, éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis parmi R_6 ;

- R_6 représente un radical choisi parmi :

- un atome d'halogène ;

- un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio ou alkylsulfonyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;

- un radical cycloalkyle, halocycloalkyle, alcényloxy, alcynyloxy, alcénylthio, alcynylthio contenant de 3 à 6 atomes de carbone ;

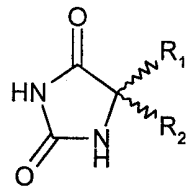
- le groupe nitro ou cyano ;

- un radical amino éventuellement mono ou disubstitué par un radical alkyle ou acyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou alkoxycarbonyle contenant de 2 à 6 atomes de carbone ; et

- un radical phényle, phénoxy ou pyridyloxy, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 à 3 groupements, identiques ou différents, choisis parmi R_7 ; et

- R_7 représente un radical choisi parmi :
  - un atome d'halogène choisi parmi fluor, chlore, brome et iode ;
  - un radical alkyle, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;
  - un radical alkoxy ou alkylthio, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;
  - un radical haloalkoxy ou haloalkylthio, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;
  - un radical nitrile ; et
  - un radical nitro,

caractérisé en ce que l'on met en contact une hydantoïne racémique de formule (II) :



(II)

dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis pour la formule (I),
avec un agent de dédoublement énantiomérique.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à :
- (a) solubiliser une hydantoïne racémique de formule (II) selon la revendication 1, en milieu basique ;
- (b) ajouter un agent de dédoublement énantiomérique ;
- (c) séparer l'agent de dédoublement du milieu réactionnel ;
- (d) hydrolyser le milieu réactionnel en milieu basique afin de libérer le sel basique de l'aminoacide chiral souhaité ;

les opérations (a) et (b) pouvant être effectuées simultanément ou consécutivement.

3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il est réalisé en utilisant de 0,2 à 1 équivalent d'agent de dédoublement par rapport à la quantité d'hydantoïne racémique employée.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il est réalisé en une seule étape ("one pot reaction").

5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'agent de dédoublement est une amine chirale ou un acide chiral.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'agent de dédoublement est la *R*-(+)-α-méthylbenzylamine ou la *S*-(-)-α-méthylbenzylamine.

7. Procédé de préparation selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est réalisé en utilisant de 0,2 à 0,8 équivalents d'une base organique ou inorganique par rapport à la quantité d'hydantoïne racémique employée, de préférence en utilisant de 0,4 à 0,6 équivalents d'une base organique ou inorganique.

8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'hydantoïne de formule (II) est mise en solution dans un système eau/co-solvant.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le co-solvant est choisi parmi le méthanol, l'éthanol et l'acétone.

10. Procédé selon l'une des revendications 8 et 9, caractérisé en ce que le rapport eau/co-solvant est tel qu'il permet d'obtenir une concentration du milieu réactionnel en hydantoïne racémique comprise entre 5 et 30% en poids.

11. Procédé selon l'une des revendications 8 à 10, caractérisé en ce que le rapport eau/co-solvant est compris entre 90/10 et 30/70.

12. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'agent de dédoublement est séparé après réaction, et récupéré de façon substantiellement quantitative pour être directement réutilisé, sans autre traitement supplémentaire, dans un nouveau cycle de préparation d'aminoacide chiral.

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les aminoacides chiraux de formule (I) sont tels que :

- R_1 représente un radical aryle, éventuellement substitué par 1 à 3 groupements R_6 tels que définis dans la revendication 1, et
- R_2 représente un radical alkyle ou haloalkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que les aminoacides chiraux de formules (I) sont tels que :

R_1 représente un radical phényle, éventuellement substitué par un groupement R_6 tel que défini précédemment, et

- R_2 représente un radical alkyle choisi parmi méthyle, éthyle, propyle linéaire ou ramifié, butyle linéaire ou ramifié, pentyle linéaire ou ramifié et hexyle linéaire ou ramifié.

15. Procédé de préparation des composés de formule (A) selon le schéma réactionnel suivant :

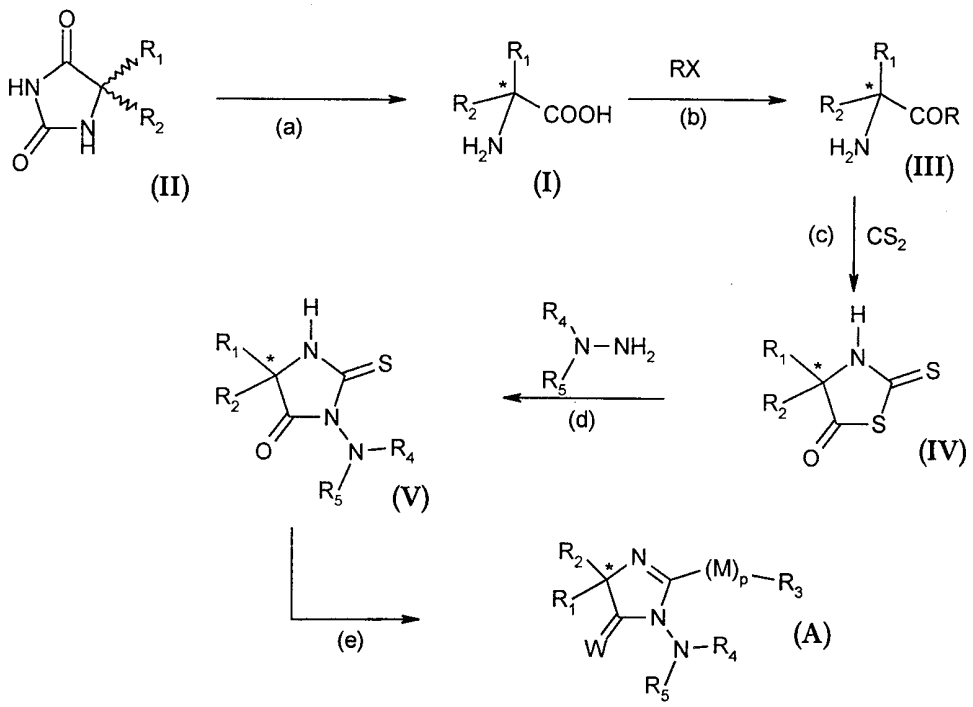


schéma dans lequel :

les radicaux R_1 et R_2 sont tels que définis dans l'une des revendications précédentes et :

- W représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupe S=O ;
- M représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un radical CH_2, éventuellement halogéné ;
- p est un nombre entier égal à 0 ou 1 ;
- R_3 représente :

- un hydrogène ou un radical C_1-C_2 alkyle éventuellement halogéné, lorsque p égale 0 ou $(M)_p$ est un radical CH_2,

- un radical C_1-C_2 alkyle éventuellement halogéné, lorsque $(M)_p$ représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

- R_4 représente :

- l'atome d'hydrogène, ou
- un radical alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou
- un radical alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, haloalkyle, cyanoalkyle,

thiocyanatoalkyle, alcényle ou alcynyle contenant de 2 à 6 atomes de carbone, ou

- un radical dialkylaminoalkyle, alkoxycarbonylalkyle, ou N-alkylcarbamoylalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone, ou

- un radical N,N-dialkylcarbamoylalkyle contenant de 4 à 8 atomes de carbone, ou

- un radical aryle, comprenant phényle, naphtyle, thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, pyridazinyle, pyrazinyle, benzothiényle, benzofuryle, quinolinyle, isoquinolinyle, ou méthylène dioxyphényle, éventuellement substitué par 1 à 3 groupements choisis parmi R_6, ou

- un radical arylalkyle, aryloxyalkyle, arylthioalkyle ou arylsulfonylalkyle, les termes aryle et alkyle ayant les définitions données ci-dessus ;

- R_5 représente :

- l'hydrogène, ou un radical alkyle, haloalkyle, alkylsulfonyle, haloalkylsulfonyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou,

- un radical alkoxyalkyle, alkylthioakyle, acyle, alcényle, alcynyle, haloacyle, alkoxycarbonyle, haloalkoxycarbonyle, alkoxyalkylsulfonyle, cyanoalkylsulfonyle contenant de 2 à 6 atomes de carbone ou

- un radical alkoxyalkoxycarbonyle, alkylthioalkoxycarbonyle, cyanoalkoxycarbonyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou,

- le radical formyle ou un radical cycloalkyle, alkoxyacyle, alkylthioacyle, cyanoacyle, alcénylcarbonyle, alcynylcarbonyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou,

- un radical cycloalkylcarbonyle contenant de 4 à 8 atomes de carbone ou,

- un radical phényle; arylalkylcarbonyle, notamment phénylacétyle et phénylpropionyle, arylcarbonyle, notamment benzoyle, éventuellement substitué par 1 à 3 groupes parmi R_6, thiénylcarbonyle, furylcarbonyle, pyridylcarbonyle, benzyloxycarbonyle, furfuryloxycarbonyle, tetrahydrofurfuryloxycarbonyle, thiénylméthoxycarbonyle, pyridylméthoxycarbonyle, phénoxycarbonyle ou phénylthiolcarbonyle, le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué par 1 à 3 groupement choisis parmi R_6, alkylthiolcarbonyle, haloalkylthiolcarbonyle, alkoxyalkylthiolcarbonyle, cyanoalkylthiolcarbonyle, benzylthiolcarbonyle, furfurylthiolcarbonyle, tétrahydrofurfurylthiolcarbonyle, thiénylméthylthiolcarbonyle, pyridylméthylthiolcarbonyle, ou arylsulfonyle ou

- un radical carbamoyle éventuellement mono ou disubstitué par :

  - un groupe alkyle ou haloalkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

  - un groupe cycloalkyle, alcényle ou alcynyle contenant de 3 à 6 atomes

de carbone,

- un groupe alkoxyalkyle, alkylthioalkyle ou cyanoalkyle contenant de 2 à 6 atomes de carbone ou,

- un phényle éventuellement substitué par 1 à 3 groupement R_6 ;

- un groupement sulfamoyle éventuellement mono ou disubstitué par :

- un groupe alkyle ou haloalkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

- un groupe cycloalkyle, alcényle ou alcynyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone,

- un groupe alkoxyalkyle, alkylthioalkyle ou cyanoalkyle de 2 à 6 atomes de carbone ou

- un phényle éventuellement substitué par 1 à 3 groupement R_6 ;

- un groupe alkylthioalkylsulfonyle contenant de 3 à 8 atomes de carbone ou cycloalkylsulfonyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone ;

- R_4 et R_5 pris ensemble peuvent également former avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un groupe pyrrolidino, pipéridino, morpholino ou pipérazino éventuellement substitué par un radical alkyle contenant de 1 à 3 atomes de carbone.

- R^6 représente :

- un atome d'halogène ou

- un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio ou alkylsulfonyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou

- un radical cycloalkyle, halocycloalkyle, alcényloxy, alcynyloxy, alcénylthio, alcynylthio contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou

- le groupe nitro ou cyano ou

- un radical amino éventuellement mono ou disubstitué par un radical alkyle ou acyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou alkoxycarbonyle contenant de 2 à 6 atomes de carbone,

- un radical phényle, phénoxy ou pyridyloxy, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 à 3 groupements, identiques ou différents, choisis parmi R_7,

- R_7 représente :

- un atome d'halogène choisi parmi le fluor, le chlore, le brome, l'iode ou,

- un radical alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou

- un radical alkoxy ou alkylthio contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou,

- un radical haloalkoxy ou haloalkylthio contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou,

- un radical nitrile ou nitro ;

- R représente un radical hydroxy, alkoxy contenant de 1 à 6 atomes de carbone, benzyloxy, un radical amino, alkylamino ou dialkylamino, un radical alkylamino contenant de 1 à 6 atomes de carbone, et
- X représente un groupement partant tel qu'un atome d'halogène, choisi parmi chlore, brome et iode, ou un radical sulfate, ou alkylsulfonyloxy ou arylsulfonyloxy,

schéma caractérisé en ce que l'étape (a) est le procédé de transformation d'hydantoïnes racémiques de formule (II) en aminoacides de formule (I) selon l'une des revendications précédentes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/00020

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C227/32 C07C227/24 C07D233/84

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 011, no. 317 (C-452), 15 October 1987 (1987-10-15) & JP 62 103049 A (MITSUI TOATSU CHEM INC), 13 May 1987 (1987-05-13) cited in the application abstract	1
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 094 (C-338), 11 April 1986 (1986-04-11) & JP 60 224661 A (MITSUI TOATSU KAGAKU KK), 9 November 1985 (1985-11-09) cited in the application abstract	1

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 February 2000	24/02/2000

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Sánchez García, J.M.

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. tional Application No
PCT/FR 00/00020

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 499 560 A (DEGUSSA) 13 August 1982 (1982-08-13) claims	1
A	EP 0 629 616 A (RHONE POULENC AGROCHIMIE) 21 December 1994 (1994-12-21) cited in the application claims	15
A	WO 98 03490 A (BUFORN ALBERT ;GADRAS ALAIN (FR); RHONE POULENC AGROCHIMIE (FR)) 29 January 1998 (1998-01-29) cited in the application claims	15

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. tional Application No
PCT/FR 00/00020

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 62103049 A	13-05-1987	NONE	
JP 60224661 A	09-11-1985	NONE	
FR 2499560 A	13-08-1982	DE 3105008 A	19-08-1982
		JP 1595066 C	27-12-1990
		JP 2019820 B	07-05-1990
		JP 57150645 A	17-09-1982
		US 4436910 A	13-03-1984
EP 0629616 A	21-12-1994	FR 2706455 A	23-12-1994
		FR 2706456 A	23-12-1994
		AP 461 A	17-02-1996
		AU 690107 B	23-04-1998
		AU 6458694 A	22-12-1994
		BG 62329 B	31-08-1999
		BG 98855 A	31-05-1995
		BR 9401828 A	17-01-1995
		CA 2125236 A	19-12-1994
		CN 1106803 A	16-08-1995
		CZ 9401491 A	18-01-1995
		EG 20455 A	29-04-1999
		FI 942911 A	19-12-1994
		HR 940351 A	31-12-1996
		HU 67152 A	28-02-1995
		JP 7330737 A	19-12-1995
		NZ 260768 A	27-02-1996
		PL 303864 A	09-01-1995
		RO 113858 A	30-11-1998
		SK 73994 A	08-03-1995
		TR 28762 A	20-02-1997
		US 6002016 A	14-12-1999
		US 5637729 A	10-06-1997
		US 5650519 A	22-07-1997
		US 6018052 A	25-01-2000
		ZA 9403947 A	01-02-1995
WO 9803490 A	29-01-1998	FR 2751327 A	23-01-1998
		AU 3774097 A	10-02-1998
		CN 1226240 A	18-08-1999
		CZ 9900190 A	14-04-1999
		EP 0915858 A	19-05-1999
		HR 970399 A	31-08-1998
		PL 331284 A	05-07-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 00/00020

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07C227/32 C07C227/24 C07D233/84

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07D C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 011, no. 317 (C-452), 15 octobre 1987 (1987-10-15) & JP 62 103049 A (MITSUI TOATSU CHEM INC), 13 mai 1987 (1987-05-13) cité dans la demande abrégé	1
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 094 (C-338), 11 avril 1986 (1986-04-11) & JP 60 224661 A (MITSUI TOATSU KAGAKU KK), 9 novembre 1985 (1985-11-09) cité dans la demande abrégé	1

-/—

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents citées:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
16 février 2000	24/02/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Sánchez García, J.M.

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 00/00020

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 499 560 A (DEGUSSA) 13 août 1982 (1982-08-13) revendications	1
A	EP 0 629 616 A (RHONE POULENC AGROCHIMIE) 21 décembre 1994 (1994-12-21) cité dans la demande revendications	15
A	WO 98 03490 A (BUFORN ALBERT ;GADRAS ALAIN (FR); RHONE POULENC AGROCHIMIE (FR)) 29 janvier 1998 (1998-01-29) cité dans la demande revendications	15

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De ...de internationale No
PCT/FR 00/00020

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 62103049 A	13-05-1987	AUCUN	
JP 60224661 A	09-11-1985	AUCUN	
FR 2499560 A	13-08-1982	DE 3105008 A	19-08-1982
		JP 1595066 C	27-12-1990
		JP 2019820 B	07-05-1990
		JP 57150645 A	17-09-1982
		US 4436910 A	13-03-1984
EP 0629616 A	21-12-1994	FR 2706455 A	23-12-1994
		FR 2706456 A	23-12-1994
		AP 461 A	17-02-1996
		AU 690107 B	23-04-1998
		AU 6458694 A	22-12-1994
		BG 62329 B	31-08-1999
		BG 98855 A	31-05-1995
		BR 9401828 A	17-01-1995
		CA 2125236 A	19-12-1994
		CN 1106803 A	16-08-1995
		CZ 9401491 A	18-01-1995
		EG 20455 A	29-04-1999
		FI 942911 A	19-12-1994
		HR 940351 A	31-12-1996
		HU 67152 A	28-02-1995
		JP 7330737 A	19-12-1995
		NZ 260768 A	27-02-1996
		PL 303864 A	09-01-1995
		RO 113858 A	30-11-1998
		SK 73994 A	08-03-1995
		TR 28762 A	20-02-1997
		US 6002016 A	14-12-1999
		US 5637729 A	10-06-1997
		US 5650519 A	22-07-1997
		US 6018052 A	25-01-2000
		ZA 9403947 A	01-02-1995
WO 9803490 A	29-01-1998	FR 2751327 A	23-01-1998
		AU 3774097 A	10-02-1998
		CN 1226240 A	18-08-1999
		CZ 9900190 A	14-04-1999
		EP 0915858 A	19-05-1999
		HR 970399 A	31-08-1998
		PL 331284 A	05-07-1999