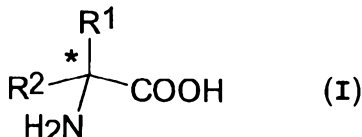


A1

KIVONAT

Új eljárás királis aminosavak előállítására

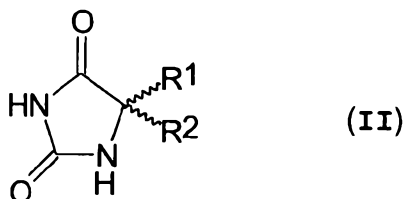
A találmány tárgya új eljárás az



általános képletű királis aminosavak előállítására — ahol R^1 és R^2 alkil-, halogénezett alkil-, alkoxi-alkil-, alkil-tio-alkil-, (alkil-szulfonil)-alkil-, alkil-amino-alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, adott esetben szubsztituált aril-, aralkil-, aril-oxi-alkil-, aril-tioalkil-, aril-szulfonil-alkil-csoport, vagy R^1 és R^2 a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy adott esetben szubsztituált és/vagy fenilcsoporttal kondenzált gyűrűt képez.

R^6 halogénatom, adott esetben halogénezett alkil-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, cikloalkilcsoport, alkenil-oxi-, alkinil-oxi-, alkenil-tio-, alkinil-tio-, nitro-, ciano-, adott esetben szubsztituált amino- vagy fenilcsoport; és R^7 halogénatom, alkil-, adott esetben halogénezett alkoxi-, alkil-tio-csoport, nitril- vagy nitrocsoport.

Az eljárást az jellemezi, hogy egy



általános képletű racém hidantoint — amelyben R^1 és R^2 jelentése a fenti — egy rezolválószerrel és egy bázissal reagáltatnak.

jellemező dha része: d

2002 FEBR 13

2002 FEBR 13

2002 FEBR 13

Új eljárás királis aminosavak előállítására

A1

A találmány tárgya egy új eljárás királis aminosavak előállítására racém hidantoinokból kiindulva és ezen királis aminosavak alkalmazása királis szerves vegyületek előállításának közbenső termékeiként.

Királis aminosavak előállítására sokféle módszer ismert a szakirodalomból, főleg olyan eljárások, amelyek egy racém keverék folyadékkromatográfiás rezolválásán alapulnak, továbbá rezolválás alkaloidák segítségével vagy enzimes rezolválás, például a még nem közzétett 98 06339 számú francia szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárás.

Ezeknek a rezolválási eljárásoknak az a hátrányuk, hogy iparilag nehezen kivitelezhetőek, és költségeik viszonylag nagyok. A jelenleg alkalmazott eljárások valóban költségesek.

Tehát a királis aminosavak előállításának ipari eljárásaihoz – ide tartozik minden nem laboratóriumi eljárás – enantioszelektív, vagyis olyan szintéziseket kell alkalmazni, amelyekben csak a kívánt enantiomer képződik, mégpedig nagy optikai tisztasággal.

Hidantoinokból kiinduló eljárást ismertet aminosavak előállítására például a JP 60224661 és a JP 62103049 számú japán szabadalmi leírás. Ezek az eljárások azonban racém aminosavakat eredményeznek.

Viszont az EP-A-739978 számú európai szabadalmi leírás egy olyan eljárást ismertet, amellyel racém hidantoinokból kiindulva optikailag tiszta aminosavakat kapunk.

2002 FEBR 13 Ez az eljárás azért kényelmetlen, mert egy több lépésből áll-

Tóth

ló enzimes reakciót kell végrehajtani. Ez közvetlenül befolyásolja az ipari eljárás bonyolultságát, a termék kihozatalát és a gyártási költségeket.

A találmány célja egy olyan, racém hidantoinokból kiinduló eljárás királis aminosavak előállítására, amely nem jár a fenti hátrányokkal.

A találmány célja tehát egy eljárás optikailag lényegében tiszta aminosavak előállítására racém hidantoinokból kiindulva.

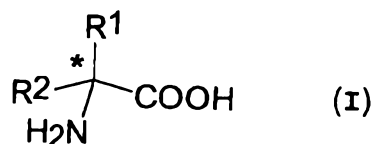
A találmány további célja egy olyan, racém hidantoinokból kiinduló eljárás optikailag lényegében tiszta aminosavak előállítására, amely mindössze egy lépésből áll („egylépcsős reakció”), és a királis hidantoin közbenső termék izolálása nélkül végrehajtható.

A találmány további célja egy racém hidantoinokból kiinduló eljárás optikailag lényegében tiszta aminosavak nagy kihozattal történő előállítására.

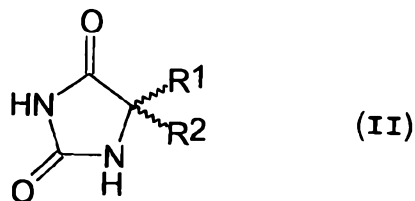
A találmány még további célja egy olyan, racém hidantoinokból kiinduló eljárás optikailag lényegében tiszta aminosavak előállítására, amely iparilag könnyen kivitelezhető, és nem nagyon költséges.

Most azt találtuk, hogy mindezen célok részben vagy egészben elérhetők a találmány szerinti eljárással, amelyet az alábbiakban röviden ismertetünk.

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű



királis aminosavak előállítására, amelyet az jellemez, hogy egy (II) általános képletű



racém hidantoint egy optikai szétválasztó ágenssel (rezolváló-szer) hozunk érintkezésbe. Az (I) és (II) általános képletben R^1 és R^2 jelentése különböző, és pedig

- egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil- vagy halogénezett alkilcsoport;
- egyenes vagy elágazó láncú 2-6 szénatomos alkoxi-alkil-, alkil-tio-alkil-, (alkil-szulfonil)-alkil-, (monoalkil-amino)-alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport;
- egyenes vagy elágazó láncú 3-7 szénatomos (dialkil-amino)-alkil- vagy cikloalkilcsoport;
- aril-, például fenil-, naftil-, tienil-, furil-, piridil-, benzotienil-, benzofuril-, kinolil-, izokinolil- vagy (metilén-dioxi)-fenil-csoport, amely adott esetben 1-3 R^6 csoporttal szubsztituált;
- aralkil-, aril-oxi-alkil-, aril-tioalkil- vagy aril-szulfonil-alkil-csoport, amelyekben az aril- és alkilcsoportok jelentése a fenti; vagy
- R^1 és R^2 a gyűrűben hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy 5-7 szénatomos karbo- vagy heterociklusos gyűrűt képez, amely adott esetben olyan fenilcsoporttal kondenzált, amely adott esetben 1-3 R^6 szubsztituenst hordoz;

R⁶ jelentése

- halogénatom;
- 1-6 szénatomos alkil- vagy halogénezett alkil-, alkil-tio-, halogénezett alkil-tio- vagy alkil-szulfonil-csoport;
- 3-6 szénatomos cikloalkil-, halogénezett cikloalkil-, alkenil-oxi-, alkinil-oxi-, alkenil-tio-, alkinil-tio-csoport;
- nitro- vagy cianocsoport;
- aminocsoport, amely adott esetben egy 1-6 szénatomos alkil- vagy acilcsoporttal vagy 2-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal mono- vagy diszubsztituált; vagy
- fenil-, fenoxi- vagy piridil-oxi-csoport, amelyek adott esetben 1-3 azonos vagy különböző jelentésű R⁷ csoporttal szubsztituáltak; és

R⁷ jelentése

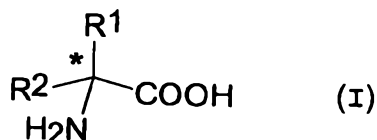
- halogénatom, éspedig fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom;
- egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkoxi- vagy alkil-tio-csoport;
- egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos halogénezett alkoxi- vagy halogénezett alkil-tio-csoport;
- nitrilcsoport; vagy
- nitrocsoport.

Az így kapott királis aminosavak szolgálhatnak közbenső terméként olyan királis hatóanyagok előállításában, amelyek például terápiás vagy mezőgazdasági célokra alkalmazhatók. A királis aminosavak felhasználhatók közbenső terméként például bizonyos, az EP-A-0 629 616 számú európai szabadalmi leírásban ismertetett

2-imidazolin-5-onok és 2-imidazolin-5-tion fungicidek (gombaellenes szerek) előállításához.

Az alábbiakban részletesen ismertetjük a találmány szerinti eljárást.

A találmány tárgya tehát új eljárás az



általános képletű királis aminosavak előállítására — a képletben R^1 és R^2 jelentése különböző, éspedig

- egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil- vagy halogénezett alkilcsoport;
- egyenes vagy elágazó láncú 2-6 szénatomos alkoxi-alkil-, alkil-tio-alkil-, (alkil-szulfonil)-alkil-, (monoalkil-amino)-alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport;
- egyenes vagy elágazó láncú 3-7 szénatomos (dialkil-amino)-alkil- vagy cikloalkilcsoport;
- aril-, például fenil-, naftil-, tienil-, furil-, piridil-, benzotienil-, benzofuril-, kinolinil-, izokinolinil- vagy metilén-dioxi-fenil-csoport, amely adott esetben 1-3 R^6 csoporttal szubsztituált;
- aralkil-, aril-oxi-alkil-, aril-tioalkil- vagy aril-szulfonil-alkil-csoport, amelyekben az aril- és alkilcsoportok jelentése a fenti; vagy
- R^1 és R^2 a gyűrűben hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy 5-7 szénatomos karbo- vagy heterociklusos gyűrűt képez, amely adott esetben olyan fenilcsoporttal kondenzált, amely adott



esetben 1-3 R^6 szubsztituenst hordoz;

R^6 jelentése

- halogénatom;
- 1-6 szénatomos alkil- halogénezett alkil-, alkil-tio-, halogénezett alkil-tio- vagy alkil-szulfonil-csoport;
- 3-6 szénatomos cikloalkil-, halogénezett cikloalkil-, alkenil-oxi-, alkinil-oxi-, alkenil-tio- vagy alkinil-tio-csoport;
- nitro- vagy cianocsoport;
- aminocsoport, amely adott esetben egy 1-6 szénatomos alkil- vagy acilcsoporttal vagy 2-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal mono- vagy diszubsztituált; vagy
- fenil-, fenoxi- vagy piridil-oxi-csoport, amelyek adott esetben 1-3 azonos vagy különböző jelentésű R^7 csoporttal szubsztituáltak; és

R^7 jelentése

- halogénatom, éspedig fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom;
- egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkoxi- vagy alkil-tio-csoport;
- egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos halogénezett alkoxi- vagy halogénezett alkil-tio-csoport;
- nitrilcsoport; vagy
- nitrocsoport.

A találmány egyik előnyös megvalósítását képezik az olyan (I) általános képletű királis aminosavak, amelyekben

- R^1 jelentése fenilcsoport, amely adott esetben 1-3 fent meg-

adott jelentésű R⁶ csoporttal szubsztituált, és

- R² jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil- vagy halogénezett alkilcsoport.

A találmány egyik igen előnyös megvalósítása szerint az (I) általános képletű aminosavakban

- R¹ jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy fent megadott jelentésű R⁶ csoporttal szubsztituált, és
- R² jelentése metil-, etil-, egyenes vagy elágazó láncú propil-, egyenes vagy elágazó láncú butil- vagy egyenes vagy elágazó láncú pentilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületben az aszimmetriás szénatom * jelzése azt jelenti, hogy az aminosav királis, tehát S vagy R konfigurációjú.

A találmány szerinti eljárással királis aminosavakat kaphatunk. A „királis aminosavak” kifejezés a leírásban optikailag lényegében tiszta S vagy R konfigurációjú aminosavakat jelent.

A „lényegében tiszta” kifejezés azt jelenti, hogy a szóban forgó enantiomer 80 %-nál nagyobb, előnyösen 90 %-nál nagyobb arányban van jelen. A találmány szerinti eljárás bizonyos körülmények között 100 %-os enantiomer-arányt eredményez, vagyis ebben az esetben tiszta enantiomert kapunk, a másik enantiomer nem mutatható ki.

Az „enantiomer-arány” a kívánt enantiomernek a nem kívánt enantiomerhez viszonyított aránya. Ezt a arányt az alábbi egyenletek valamelyikével számítjuk ki:

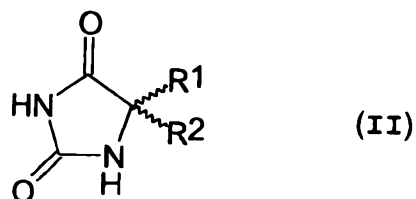
$$\text{e.e. (S) \%} = \frac{[S] - [R]}{[R] + [S]} \times 100$$

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

amelyekben

- e.e.(S)% az S izomer enantiomer-aránya,
- e.e.(R)% az R izomer enantiomer-aránya,
- [S] az S izomer koncentrációja, és
- [R] az R izomer koncentrációja.

A találmány szerinti eljárást az jellemezi, hogy egy



általános képletű racém hidantoint — amelyben R^1 és R^2 jelentése a fenti — érintkezésbe hozunk egy rezolválószerrel.

„Racém hidantoin”-on egy olyan (II) általános képletű hidantoint értünk, amely optikailag lényegében nem aktív, vagyis amelyben az egyik enantiomer nincs feleslegben jelen a másikhoz képest.

Tehát a találmány szerinti eljárás az alábbi lépésekből áll:

- (a) egy, a fentiekben meghatározott (II) általános képletű racém hidantoint bázisos közegben feloldunk;
- (b) hozzáadunk egy rezolválószeret;
- (c) a rezolválószeret a reakcióközegtől elválasztjuk;
- (d) a kívánt királis aminosav bázisos sójának felszabadítására a reakcióközeget bázisos közegben hidrolizáljuk,

amely műveletek közül az (a) és a (b) lépést egyidejűleg vagy egymás után hajtjuk végre.

Az (a) - (d) lépések mindegyikét a szerves szintézisben járatos szakemberek előtt ismert módszerekkel hajtjuk végre. Az átlagosan művelt szakember a leírásban részletesebben ismertetett műveletek mindegyikénél alkalmazhat különböző módosításokat

és/vagy jobb változatokat anélkül, hogy ez a találmány oltalmi körét érintené.

Az (a)-(d) műveleteket egyetlen lépésben hajtjuk végre („egylépcsős reakció”), vagyis anélkül, hogy az egyes műveletekben kapott közbenső termékeket elválasztanánk, tehát az egész eljárást egyazon reakcióedényben végezzük.

Az, hogy a találmány szerinti eljárás egyetlen lépésben valószínűsíthető meg, különösen előnyös, ha ipari méretekben hajtjuk végre.

Az eljárás első lépésében egy alkalmasan megválasztott oldószerben egy fenti (II) általános képletű hidantoinat egy rezolválószerrel és egy bázissal összekeverünk. A komponensek teljes feloldása érdekében a reakcióelegyet adott esetben melegítjük.

A kapott csapadékot elválasztjuk, és egy bázisos vizes oldattal összekeverjük.

Az így kapott oldat kezelésével a rezolválószerrel elválasztjuk. Az elválasztást a szakmában ismert módszerekkel végezzük; előnyösen desztillálást alkalmazunk, ezt még előnyösebben csökkentett nyomáson végezzük. A rezolválószerrel a szűrletből is elválasztjuk.

Ily módon a rezolválószerrel lényegében kvantitatíve és közvetlenül, további kezelés nélkül visszanyerjük, és a királis aminosav előállításának következő ciklusában újra felhasználjuk.

A rezolválószerrel elválasztása után a hidantoinat-oldatot hidrolizáljuk. Ezt a műveletet előnyösen egyszerűen a reakcióelegy felmelegítésével hajtjuk végre.

Végül a kívánt királis aminosavat a közeg semlegesítése után



hagyományos módszerekkel kinyerjük.

A találmány szerinti eljárásban bármilyen, az aszimmetriás szintézisben jártas szakemberek által ismert rezolválószer alkalmazhatunk. A rezolválószer lehet bármely, a szóban forgó reakcióhoz alkalmas vegyület, lehet például pontosan meghatározott és jobbra forgatóként (dextrogir) vagy balra forgatóként (levogir) definiált konfigurációjú királis (vagyis aszimmetrikus) vegyület – itt a forgatási irány a vegyület optikai aktivitására vonatkozik. A rezolválószer választhatjuk például a királis rezolválószerek közül, amilyenek például a királis aminosavak – így például a kinin, cinchonidin, dehidroabietil-amin, efedrin, 2-amino-1-fenil-1,3-propándiol, α -metil-benzil-amin, α -(1-naftil)-etil-amin, 2-fenil-glicin – és a királis savak, például borkősav, dibenzoil-borkősav, almasav, kamfoszulfonsav, mandulasav vagy phencyphos. Egy különösen előnyös megvalósításban a találmány szerinti eljáráshoz királis rezolválószerként jobbra forgató α -metil-benzil-amint [(+)-a-MBA] vagy balra forgató α -metil-benzil-amint [(+)-a-MBA] alkalmazunk attól függően, hogy jobbra vagy balra forgató aminosavat akarunk-e előállítani. Ezen rezolválószer alkalmazásának leírása például a WO-A-92/08702 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben valamint G. Coquerel és munkatársai közleményében [Chirality, 4, 400-403 (1992)].

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a találmány szerinti eljárás királis aminosavak előállítására végrehajtható úgy, hogy a racém hidantoinhoz viszonyítva legfeljebb ekvivalens mennyiségű, például 0,2 - 1 ekvivalens rezolválószer alkalmazunk, és a reakcióközeghez egy bázist adunk, amikor a racém hidantoint a

rezolválószerrel érintkezésbe hozzuk.

Ez a bázis lehet szerves vagy szervetlen. A szervetlen bázisok közül a találmány szerinti eljárásban előnyösen alkalmazhatók a hidroxidok, például alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok, például a nátrium- vagy még inkább a kálium-hidroxid. A találmány szerinti eljárásban szerves bázisként alkalmazhatók aminok, előnyösen terciér aminok, például trietil-amin.

A találmány szerinti eljárás reakcióközegében a bázis a racém hidantoin kiindulási mennyiségéhez viszonyítva 0,2-0,8 ekvivalens mennyiségben van jelen.

A találmány szerinti eljárásban bázisként előnyösen alkalmazhatók az alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok, például a nátrium- vagy kálium-hidroxid. A legelőnyösebben bázisként nátrium-hidroxidot alkalmazunk. A bázis mennyisége a racém hidantoin kiindulási mennyiségéhez viszonyítva 0,2-0,8 ekvivalens, előnyösen 0,4 és 0,6 közötti, például 0,5 ekvivalens.

A találmány egyik megvalósításában a (II) általános képletű racém hidantoint feloldjuk. Ez történhet szerves vagy szervetlen oldószerben, vagy szerves és szervetlen oldószerek keverékében. Szerves oldószerként előnyösen poláris protonos vagy aprotikus oldószereket alkalmazunk, például alkoholokat vagy ketonokat, mint metanol, etanol vagy aceton. Szervetlen oldószerként előnyösen poláris oldószereket, például vizet alkalmazunk.

A találmány megvalósításában a hidantoin oldószereként előnyösen vizet, még előnyösebben vízből és egy segédoldószerből, előnyösen metanolból, etanolból vagy acetonból álló elegyet alkalmazunk. Az oldószer illetve a vízből és segédoldószerből álló

rendszer komponenseinek arányát úgy választjuk meg, hogy a hidantoin a reakcióközegben 5-30 tömeg% közötti koncentrációban legyen jelen.

Ehhez a víz és a segédoldószer arányát 90:10 és 30:70 közötti értékre állítjuk be.

Oldószerként használhatjuk például víz és etanol 70:30 arányú elegyét.

Különösen fontos tényező a racém hidantoin oldószerének természete: a nagyobb oldóképesség a reakcióközegben nagyobb hidantoin-koncentrációhoz vezet, ezáltal jelentősen csökkenthető a szennyvíz térfogata. Ez különösen ipari alkalmazás esetén fontos.

A hidantoin feloldódását a reakcióközeg melegítésével is elősegíthetjük. A reakcióközeget például 40°C és 80°C közötti, előnyösen 50°C és 60°C közötti hőmérsékletre melegíthetjük.

A racém hidantoin feloldódása után a reakcióközeghez hozzáadjuk a rezolválószeret, és a reakcióelegyet adott esetben olyan hőmérsékletre hűtjük, amelyen a kevésbé oldható komponensek kicsapódnak, majd a kapott csapadékot elválasztjuk.

A csapadék vizes szuszpenziójához fölös mennyiségű vízzel oldható bázist adunk. Erre a célra szervesetlen bázist, például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot vagy ammónium-hidroxidot alkalmazunk. A bázist a racém hidantoin kiindulási mennyiségéhez viszonyítva 1-10 ekvivalensnyi feleslegben alkalmazzuk.

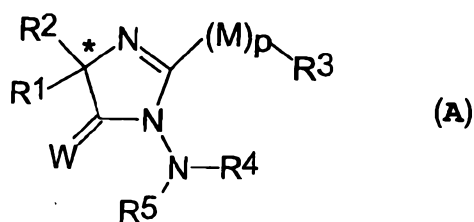
Végül a bázisos reakcióközegtől közvetlenül elválasztjuk a rezolválószeret, amit azután a találmány szerinti eljárásban újra felhasználhatunk. Az elválasztást bármely, az átlagosan művelt szakember által ismert módon elvégezhetjük. A találmány egy különösen előnyös megvalósításában az elválasztást desztillálással végezzük.

A reakcióközeg a királis hidantoin bázisos, a rezolválószertől mentes oldatát is tartalmazza. Ezt a só-t nem izoláljuk, hanem közvetlenül átalakítjuk a megfelelő aminosav királis sójává. Ezt a hidrolízist is végrehajthatjuk bármely, a szakirodalomból ismert módszerrel, például egyszerű melegítéssel 50 és 250°C közötti, előnyösen 100 és 200°C közötti hőmérsékleten, a választott hőmérséklettől függően néhány perc és több mint 20 óra között változó reakcióidővel.

Végül a kívánt királis aminosavat a reakcióközegekből az e területen alkalmazott hagyományos módszerekkel, például semlegesítéssel, átkristályosítással, desztillálással kiszáritással vagy valamilyen hasonló módszerrel elválasztjuk. Ezen módszerek közül alkalmazhatunk egyet vagy többet egyidejűleg vagy egymás után, olyan körülmények között, melyeket jól ismer a szakember, aki a megfelelő reagenseket és a reakciókörülményeket megválasztja és az egyes esetekhez alkalmazza.

A találmány szerinti eljárással előállított és a fentiekben meghatározott (I) általános képletű királis aminosavak igen fontos területen alkalmazhatók mint a terápiás vagy mezőgazdasági királis hatóanyagok előállításának közbenső termékei.

Így például az (I) általános képletű királis aminosavak felhasználhatók intermediereként bizonyos, az EP-A-0 629 616 számú európai szabadalmi leírásban ismertetett



általános képletű 2-imidazolin-5-onok és 2-imidazolin-5-tionok

előállításában, amelyek képletében R^1 és R^2 jelentése az (I) általános képletnél megadott,

- W jelentése oxigénatom, kénatom vagy S=O csoport;
- M jelentése oxigénatom, kénatom vagy adott esetben halogénezett CH_2 csoport;
- p értéke egész szám, éspedig 0 vagy 1;
- R^2 jelentése
 - hidrogénatom vagy adott esetben halogénezett 1 vagy 2 szénatomos alkilcsoport, ha p értéke 0 vagy $(M)_p$ jelentése egy CH_2 csoport; vagy
 - adott esetben halogénezett 1 vagy 2 szénatomos alkilcsoport, ha $(M)_p$ jelentése oxigén vagy kénatom;
- R^4 jelentése
 - hidrogénatom;
 - 1-6 szénatomos alkilcsoport;
 - 2-6 szénatomos alkoxi-alkil-, alkil-tioalkil-, halogénezett alkil-, ciano-alkil-, tiocianáto-alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport;
 - 3-6 szénatomos (dialkil-amino)-alkil-, alkoxi-karbamoil-alkil- vagy N-alkil-karbamoil-alkil-csoport;
 - 4-8 szénatomos N,N-dialkil-karbamoil-alkil-csoport;
 - arilcsoport, éspedig fenil-, naftil-, tienil-, furil-, piridil-, pirimidil-, piridiazinil-, pirazinil-, benzotienil-, benzofuril-, kinolinil-, izokinolinil- vagy metilén-dioxi-fenil-csoport, amely adott esetben 1-3 R^6 csoporttal szubsztituált; vagy
 - aril-alkil-, aril-oxi-alkil-, aril-tioalkil- vagy aril-

szulfonil-alkil-csoport, amelyekben az aril- és alkil-csoportok jelentése a fenti;

• R⁵ jelentése

- hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, halogénezett alkil-, alkil-szulfonil- vagy halogénezett alkil-szulfonil-csoport;
- 2-6 szénatomos alkoxi-alkil-, alkil-tioalkil-, acil-, alkenil-, alkinil-, halogénezett acil-, alkoxi-karbonil-, halogénezett alkoxil-karbonil-, alkoxi-alkilszulfonil-, ciano-alkilszulfonil-csoport;
- 3-6 szénatomos alkoxi-alkoxi-karbonil-, alkil-tio-alkoxi-karbonil-, ciano-alkoxi-karbonil-csoport;
- formil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, alkoxi-acil-, alkil-tioacil-, ciano-acil-, alkenil-karbonil- vagy alkinil-karbonil-csoport;
- 4-8 szénatomos cikloalkil-karbonil-csoport;
- fenil-, aril-alkil-karbonil-, nevezetesen fenil-acetil- vagy fenil-propionil-csoport, aril-karbonil-, nevezetesen benzoilcsoport, amely adott esetben a tienil-karbonil-, furil-karbonil-, piridil-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, furfuril-oxi-karbonil-, tetrahidrofurfuril-oxi-karbonil-, tienil-metoxi-karbonil-, piridil-metoxi-karbonil-, fenoxi-karbonil-, vagy fenil-tio-karbonil-csoportok közül választott 1-3 R⁶ csoporttal szubsztituált, és a fenilcsoport adott esetben maga is 1-3 - az alkil-tiokarbonil-, halogénezett alkil-tiokarbonil-, alkoxi-alkil-tiokarbonil-, ciano-alkil-tiokarbonil-, benzil-tiokarbonil-,

- furfuril-tiokarbonil-, tetrahydrofurfuril-tiokarbonil-, tienil-metil-tiokarbonil-, piridin-metil-tiokarbonil-csoport jelentésű - R⁶ csoporttal szubsztituált, vagy aril-szulfonil-csoport;
- karbamoilcsoport, amely adott esetben
 - 1-6 szénatomos alkil- vagy halogénezett alkilcsoporttal,
 - 3-6 szénatomos cikloalkil-, alkenil- vagy alkil-csoporttal,
 - 2-6 szénatomos alkoxi-alkil-, alkil-tioalkil- vagy ciano-alkil-csoporttal,
 - adott esetben 1-3 R⁶ csoporttal szubsztituált fenilcsoporttal
mono- vagy diszubsztituált;
 - szulfamoilcsoport, amely adott esetben
 - 1-6 szénatomos alkil- vagy halogénezett alkilcsoporttal,
 - 3-6 szénatomos cikloalkil-, alkenil- vagy alkilcsoporttal,
 - 2-6 szénatomos alkoxi-alkil-, alkil-tioalkil- vagy ciano-alkil-csoporttal,
 - adott esetben 1-3 R⁶ csoporttal szubsztituált fenilcsoporttal
mono- vagy diszubsztituált;
 - 3-8 szénatomos alkil-tio-alkil-szulfonil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-szulfonil-csoport; vagy
 - R⁴ és R⁵ a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy pirrolidino-, piperidinio-, morfolino- vagy piperazino-gyűrűt képez, amely adott esetben egy 1-3 szénatomos

alkilcsoporttal szubsztituált;

- R^6 jelentése

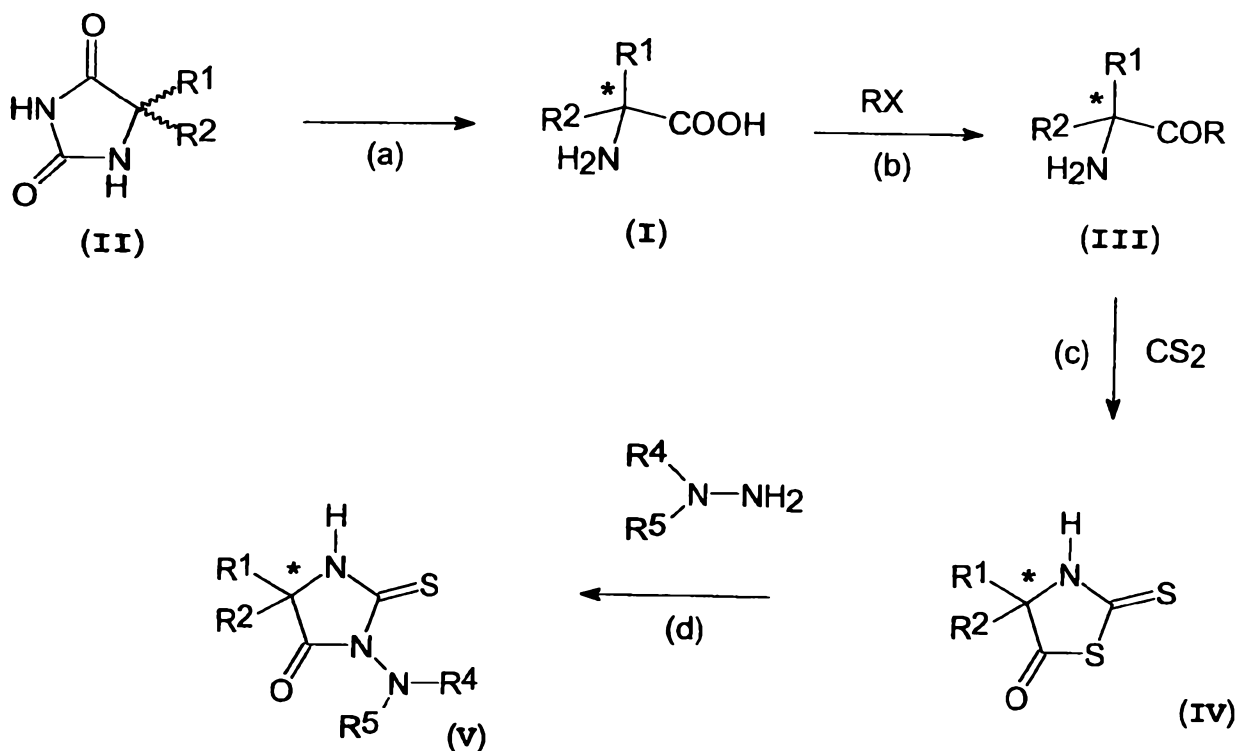
- halogénatom;
- 1-6 szénatomos alkil-, halogénezett alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, halogénezett alkoxi-, halogénezett alkil-tio- vagy alkil-szulfonil-csoport;
- 3-6 szénatomos cikloalkil-, halogénezett cikloalkil-, alkenil-oxi-, alkinil-oxi-, alkenil-tio- vagy alkinil-tio-csoport;
- nitro- vagy cianocsoport;
- aminocsoport, amely adott esetben 1-6 szénatomos alkil- vagy acilcsoporttal vagy 2-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal mono- vagy diszubsztituált; vagy
- fenil-, fenoxi- vagy piridil-oxi-csoport, amely csoportok adott esetben 1-3 azonos vagy különböző jelentésű R^7 csoporttal szubsztituáltak; és

- R^7 jelentése

- halogén-, és pedig fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom;
- 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- 1-6 szénatomos alkoxi- vagy alkil-tio-csoport;
- 1-6 szénatomos halogénezett alkoxi- vagy halogénezett alkil-tio-csoport; vagy
- nitril- vagy nitrocsoport.

Az (A) általános képletű vegyület előállítását az alábbi reakcióvázlaton mutatjuk be, amelyen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , M, p és W jelentése a fenti, R jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino- vagy 1-6 szén-

atomos alkil-amino-csoport, és X jelentése egy lehasítható csoport, például a klór-, bróm- vagy jódatom közül választott halogénatom, alkil-szulfát-, alkilszulfonil-oxi- vagy aril-szulfonil-oxi-csoport:



A fenti reakcióvázlaton

- az (a) lépés a találmány szerinti eljárás, amelyet a leírásban példákon mutatunk be;

- a (b), (c) és (d) a WO-98/03490 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés,

- az (e) lépést pedig az EP-A-O 629 616 számú európai szabadalmi leírás ismerteti.

A teljes szintézis, amellyel (II) általános képletű racém hidantoinokból kiindulva (I) általános képletű intermediereken keresztül (A) általános képletű vegyületek állíthatók elő, új eljárás, ezért a találmány oltalmi körébe tartozik.

Az alábbi példák a találmány céljainak és előnyeinek részletesebb ismertetésére szolgálnak, annak oltalmi körét nem korlátozzák.

1. példa

Víz és etanol 70:30 arányú elegyében 15,7 mmol racém 5-metil-5-fenil-hidantoint összekeverünk 15,7 mmol R-(+)- α -metil-benzil-aminnal és 7,85 mmol nátrium-hidroxiddal.

A reakcióelegyet 1,5 órán át 50°C-os hőmérsékleten melegítjük, majd 10°C-ra hűtjük.

A csapadékot leszűrjük, és vízzel mossuk.

Ezután a csapadékot a saját tömegére számított 0,3 ekvivalens nátrium-hidroxid jelenlétében vízben feloldjuk. A kapott oldatból az R-(+)- α -metil-benzil-amint csökkentett (400 mbar) nyomáson végzett azeotrop desztillálással kvantitatíve kinyerjük.

Ezután a reakcióközeget 4 órán át 140°C-on tartjuk. Miután 25°C-ra lehűtöttük, 33 %-os vizes sósav-oldattal megsavanyítjuk.

Az így kapott királis aminosav csapadékot leszűrjük, acetonnal mossuk, majd vákuumban szárítjuk.

Ily módon a kiindulási racém hidantoinra vonatkoztatva 32 %-os kihozattal megkapjuk a királis aminosavat, amelyben a kívánt jobbra forgató enantiomer aránya 97 %.

2. példa

Víz és etanol 70:30 arányú elegyében racém 5-metil-5-fenil-hidantoint összekeverünk a racém 5-metil-5-fenil-hidantoinhoz viszonyított 0,9 ekvivalens R-(+)- α -metil-benzil-aminnal és a racém 5-metil-5-fenil-hidantoinhoz viszonyított 0,5 ekvivalens

nátrium-hidroxiddal.

A reakcióelegyet 30 percen át 55°C-os hőmérsékleten melegítjük, majd 20°C-ra hűtjük.

A kapott csapadékot leszűrjük, és vízzel mossuk.

Ezután a csapadékot a saját tömegére számított 0,3 ekvivalens nátrium-hidroxid jelenlétében vízben feloldjuk, a kapott oldatból az R-(+)- α -metil-benzil-amint desztillálással elválasztjuk.

Ezután a reakcióközeget 4 órán át 160°C-on melegítjük.

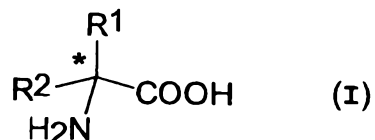
Miután a reakcióközeget 25°C-ra lehűtöttük, 33 %-os vizes sósav-oldattal megsavanyítjuk.

Az így kapott királis aminosav csapadékot leszűrjük, mossuk, majd szárítjuk.

Ily módon a kiindulási racém hidantoinra vonatkoztatva 33 %-os kihozattal 98 %-os enantiomer-arányban megkapjuk az S-(+)-metil-fenil-glicint.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az

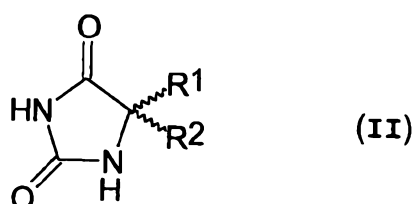


általános képletű királis aminosavak — a képletben

- R^1 és R^2 jelentése különböző, és pedig
 - egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil- vagy halogénezett alkilcsoport;
 - egyenes vagy elágazó láncú 2-6 szénatomos alkoxi-alkil-, alkil-tio-alkil-, (alkil-szulfonil)-alkil-, (monoalkil-amino)-alkil-, alkenil- vagy alkinil-csoport;
 - egyenes vagy elágazó láncú 3-7 szénatomos (dialkil-amino)-alkil- vagy cikloalkilcsoport;
 - aril-, például fenil-, naftil-, tienil-, furil-, piridil-, benztienil-, benzofuril-, kinolil-, izokinolil- vagy (metiléndioxi)-fenil-csoport, amely adott esetben 1-3 R^6 csoporttal szubsztituált;
 - aralkil-, aril-oxi-alkil-, aril-tioalkil- vagy aril-szulfonil-alkil-csoport, amelyekben az aril- és alkilcsoportok jelentése a fentiekben megadott; vagy
 - R^1 és R^2 a gyűrűben hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy 5-7 szénatomos karbo- vagy heterociklusos gyűrűt képez, amely adott esetben olyan fenilcsoporttal kondenzált, amely adott esetben 1-3 R^6 szubsztituenst hordoz;
- R^6 jelentése

- halogénatom;
 - 1-6 szénatomos alkil- vagy halogénezett alkil-, alkil-tio-, halogénezett alkil-tio- vagy alkil-szulfonil-csoport;
 - 3-6 szénatomos cikloalkil-, halogénezett cikloalkil-, alkenil-oxi-, alkinil-oxi-, alkenil-tio- vagy alkinil-tio-csoport;
 - nitro- vagy cianocsoport;
 - aminocsoport, amely adott esetben egy 1-6 szénatomos alkil- vagy acilcsoporttal vagy 2-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal mono- vagy diszubsztituált; vagy
 - fenil-, fenoxi- vagy piridil-oxi-csoport, amelyek adott esetben 1-3 azonos vagy különböző jelentésű R^7 csoporttal szubsztituáltak; és
- R^7 jelentése
 - halogénatom, éspedig fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom;
 - egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport;
 - egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkoxi- vagy alkil-tio-csoport;
 - egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos halogénezett alkoxi- vagy halogénezett alkil-tio-csoport;
 - nitrilcsoport; vagy
 - nitrocsoport —

előállítására, azzal jellemezve, hogy egy



általános képletű racém hidantoint — amelyben R^1 és R^2 jelentése a fenti (I) általános képletnél megadott — egy rezolválószerrel és egy bázissal reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy

- (a) egy, az 1. igénypont szerinti (II) általános képletű racém hidantoint bázisos közegben szolubilizálunk;
 - (b) hozzáadunk egy rezolválószeret;
 - (c) a rezolválószeret a reakcióközegtől elválasztjuk;
 - (d) a kívánt királis aminosav bázisos sójának felszabadítására a reakcióközeget bázisos közegben hidrolizáljuk,
- amely műveletek közül az (a) és a (b) lépést végrehajthatjuk egyidejűleg vagy egymás után.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a racém hidantoinból alkalmazott mennyiséghez képest 0,2-1 ekvivalens rezolválószer alkalmazásával hajtjuk végre.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egyetlen lépésben hajtjuk végre („egylépcsős eljárás”).

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy rezolválószerként egy királis amint vagy egy királis savat alkalmazunk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy rezolválószerként R-(+)- α -metil-benzil-amint vagy S-(+)- α -metil-benzil-amint alkalmazunk.

7. A fenti igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a racém hidantoinból alkalmazott mennyiséghez

képest 0,2-0,8 ekvivalens szerves vagy szervetlen bázis alkalmazásával hajtjuk végre.

8. Az 1-7. igénypontok szerinti bármelyike eljárás, azzal jellemezve, hogy a (I) általános képletű hidantoint vízből és egy segédoldószerből álló elegyben oldjuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy segédoldószerként metanolt, etanolt vagy acetont alkalmazunk.

10. A 8. vagy 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a víz és a segédoldószer arányát úgy állítjuk be, hogy a racém hidantoin a reakcióelegyben 5 és 30 tömeg% közötti koncentrációban legyen jelen.

11. A 8-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a vizet és a segédoldószert 90:10 és 30:70 közötti arányban alkalmazzuk.

12. A fenti igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakció lejátszódása után a racém hidantoint elválasztjuk, és lényegében kvantitatíve kinyerjük, hogy a királis aminosav előállításának következő ciklusában további kezelés nélkül közvetlenül felhasználhassuk.

13. A fenti igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (I) általános képletű királis aminosavak előállítására alkalmazzuk, amelyekben

- R^1 jelentése arilcsoport, amely adott esetben 1-3, az 1. igénypontban megadott jelentésű R^6 csoporttal szubsztituált, és

- R^2 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil- vagy halogénezett alkilcsoport.

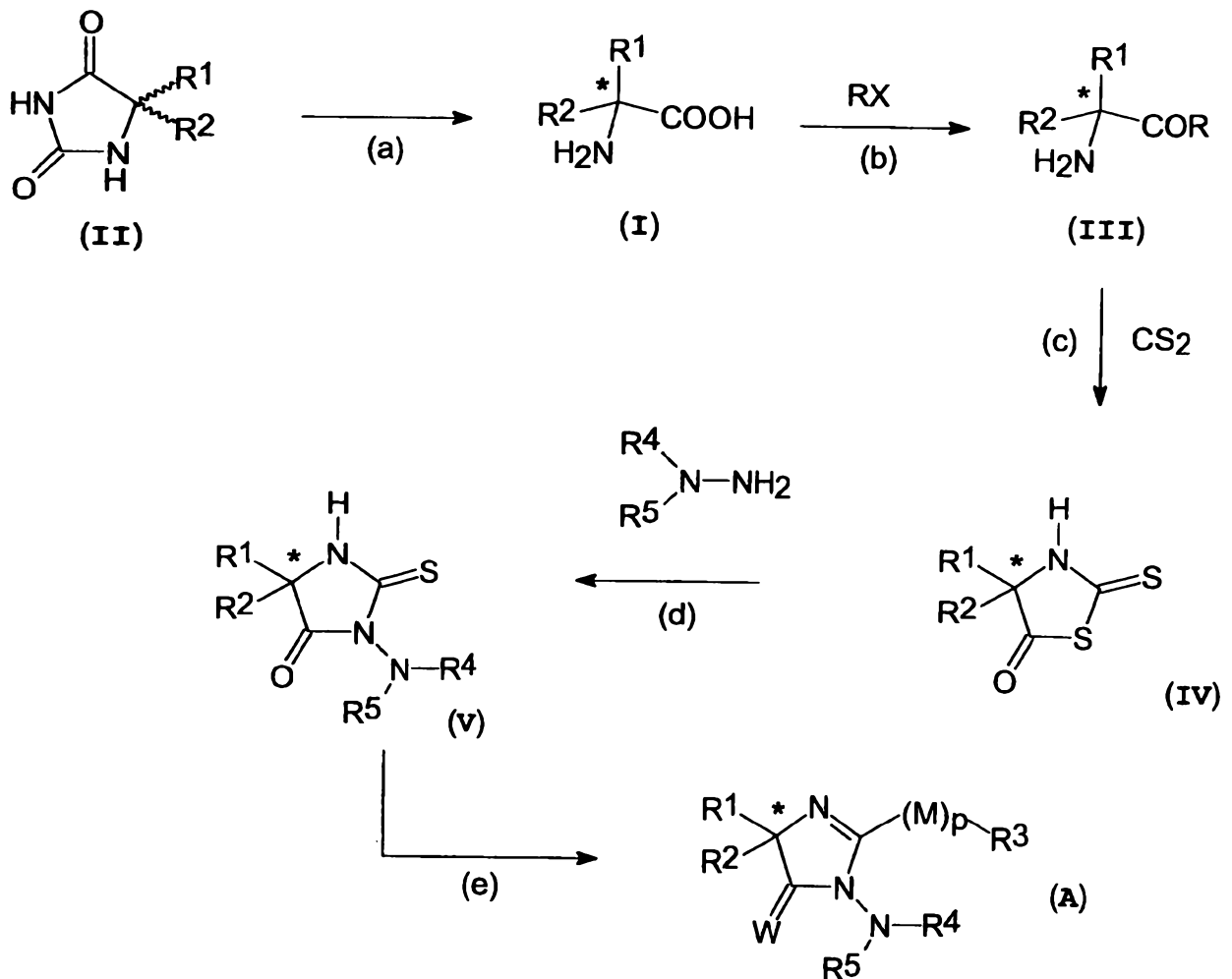
14. A 13. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,

hogyan olyan (I) általános képletű királis aminosavak előállítására alkalmazzuk, amelyekben

- R^1 jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy fent megadott jelentésű R^6 csoporttal szubsztituált, és

- R^2 jelentése metil-, etil-, egyenes vagy elágazó láncú propil-, egyenes vagy elágazó láncú butil- vagy egyenes vagy elágazó láncú pentilcsoport.

15. Eljárás (A) általános képletű vegyületek előállítására az alábbi reakcióvázlat szerint



amelyben

R^1 és R^2 jelentése a fenti igénypontokban megadott;

• W jelentése oxigénatom, kénatom vagy S=O csoport;

- M jelentése oxigénatom, kénatom vagy adott esetben halogénezett CH_2 csoport;
- p értéke egész szám, éspedig 0 vagy 1;
- R^2 jelentése
 - hidrogénatom vagy adott esetben halogénezett 1 vagy 2 szénatomos alkilcsoport, ha p értéke 0 vagy $(\text{M})_p$ jelentése egy CH_2 csoport; vagy
 - adott esetben halogénezett 1 vagy 2 szénatomos alkilcsoport, ha $(\text{M})_p$ jelentése oxigén vagy kénatom;
- R^4 jelentése
 - hidrogénatom;
 - 1-6 szénatomos alkilcsoport;
 - 2-6 szénatomos alkoxi-alkil-, alkil-tioalkil-, halogénezett alkil-, ciano-alkil-, tiocianáto-alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport;
 - 3-6 szénatomos (dialkil-amino)-alkil-, alkoxi-karbamoil-alkil- vagy N-alkil-karbamoil-alkil-csoport;
 - 4-8 szénatomos N,N-dialkil-karbamoil-alkil-csoport;
 - arilcsoport, éspedig fenil-, naftil-, tienil-, furil-, piridil-, pirimidil-, piridiazinil-, pirazinil-, benzo-tienil-, benzofuril-, kinolinil-, izokinolinil- vagy metilén-dioxi-fenil-csoport, amely adott esetben 1-3 R^6 csoporttal szubsztituált; vagy
 - aril-alkil-, aril-oxi-alkil-, aril-tioalkil- vagy aril-szulfonil-alkil-csoport, amelyekben az aril- és alkil-csoportok jelentése a fenti;
- R^5 jelentése
 - hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, halogénezett alkil-,



- alkil-szulfonil-, halogénezett alkilszulfonil-csoport;
- 2-6 szénatomos alkoxi-alkil-, alkil-tioalkil-, acil-, alkenil-, alkinil-, halogénezett acil-, alkoxi-karbonil-, halogénezett alkoxil-karbonil-, alkoxi-alkilszulfonil-, ciano-alkil-szulfonil-csoport;
 - 3-6 szénatomos alkoxi-alkoxi-karbonil-, alkil-tioalkoxi-karbonil- vagy ciano-alkoxi-karbonil-csoport;
 - formil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, alkoxi-acil-, alkil-tioacil-, ciano-acil-, alkenil-karbonil- vagy alkinil-karbonil-csoport;
 - 4-8 szénatomos cikloalkil-karbonil-csoport;
 - fenil-, aril-alkil-karbonil-, nevezetesen fenil-acetil- vagy fenil-propionil-csoport, aril-karbonil-, nevezetesen benzoilcsoport, amely adott esetben a tienil-karbonil-, furil-karbonil-, piridil-karbonil-, benziloxi-karbonil-, furfuril-oxi-karbonil-, tetrahidrofurfuril-oxi-karbonil-, tienil-metoxi-karbonil-, piridil-metoxi-karbonil-, fenoxi-karbonil-, vagy fenil-tiokarbonil-csoportok közül választott 1-3 R⁶ csoporttal szubsztituált, és a fenilcsoport adott esetben maga is 1-3 - az alkil-tiokarbonil-, halogénezett alkil-tiokarbonil-, alkoxi-alkil-tiokarbonil-, ciano-alkil-tiokarbonil-, benzil-tiokarbonil-, furfuril-tiokarbonil-, tetrahidrofurfuril-tiokarbonil-, tienil-metil-tiokarbonil-, piridil-metil-tiokarbonil-csoport jelentésű - R⁶ csoporttal szubsztituált, vagy aril-szulfonil-csoport;
 - karbamoilcsoport, amely adott esetben
 - 1-6 szénatomos alkil- vagy halogénezett alkilcsoporttal,

- 3-6 szénatomos cikloalkil-, alkenil- vagy alkilcsoporttal,
- 2-6 szénatomos alkoxi-alkil-, alkil-tioalkil- vagy ciano-alkil-csoporttal,
- adott esetben 1-3 R⁶ csoporttal szubsztituált fenilcsoporttal

mono- vagy diszubsztituált;

- szulfamoiilcsoport, amely adott esetben
- 1-6 szénatomos alkil- vagy halogénezett alkilcsoporttal,
- 3-6 szénatomos cikloalkil-, alkenil- vagy alkilcsoporttal,
- 2-6 szénatomos alkoxi-alkil-, alkil-tioalkil- vagy ciano-alkil-csoporttal,
- adott esetben 1-3 R⁶ csoporttal szubsztituált fenilcsoporttal

mono- vagy diszubsztituált;

- 3-8 szénatomos alkil-tio-alkil-szulfonil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-szulfonil-csoport; vagy
- R⁴ és R⁵ a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy piperazino-gyűrűt képez, amely adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált;

• R⁶ jelentése

- halogénatom;
- 1-6 szénatomos alkil-, halogénezett alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, halogénezett alkoxi-, halogénezett alkil-tio- vagy alkil-szulfonil-csoport;
- 3-6 szénatomos cikloalkil-, halogénezett cikloalkil-, alkenil-oxi-, alkinil-oxi-, alkenil-tio- vagy alkinil-tio-csoport;

- nitro- vagy cianocsoport;
 - aminocsoport, amely adott esetben 1-6 szénatomos alkil- vagy acilcsoporttal vagy 2-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal mono- vagy diszubsztituált; vagy
 - fenil-, fenoxi- vagy piridil-oxi-csoport, amely csoportok adott esetben 1-3 azonos vagy különböző jelentésű R^7 csoporttal szubsztituáltak; és
- R^7 jelentése
 - halogén-, éspedig fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom;
 - 1-6 szénatomos alkilcsoport;
 - 1-6 szénatomos alkoxi- vagy alkil-tio-csoport;
 - 1-6 szénatomos halogénezett alkoxi- vagy halogénezett alkil-tio-csoport; vagy
 - nitril- vagy nitrocsoport;
 - R jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino- vagy 1-6 szénatomos alkil-amino-csoport; és
 - X jelentése egy lehasítható csoport, például a klór-, bróm- vagy jódatom közül választott halogénatom, alkil-szulfát-, alkilszulfonil-oxi- vagy aril-szulfonil-oxi-csoport;
- azzal jellemezve, hogy az (a) lépésben a (II) általános képletű racém hidantoin az előző igénypontok valamelyike szerinti módon (I) általános képletű királis aminosavvá alakítjuk át.

*Done uis.
Tóan.*

2002 FEBR 13

A meghatalmazott:

Beliczay László
szabadalmazás-üggyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmazás-Üggyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1010 Fax: 461-1099