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 5 :		(11) Numéro de publication internationale:	WO 92/08702
C07D 233/74	A1	(43) Date de publication internationale:	29 mai 1992 (29.05.92)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR91/00906

(22) Date de dépôt international: 15 novembre 1991 (15.11.91)

(30) Données relatives à la priorité:
90/14487 16 novembre 1990 (16.11.90) FR

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US)*: JOUVEINAL S.A. [FR/FR]; Tour Maine-Montparnasse, 33, avenue du Maine, F-75755 Paris Cédex 15 (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(US seulement)* : DEPERNET, Dominique [FR/FR]; "La Piverdière"- L'Homois, S.-Jean-des-Mauvrets, F-49320 Brissac-Quince (FR). BOUAZIZ, Roger [FR/FR]; 118, rue de la Faisanderie, F-75116 Paris (FR). COQUEREL, Gérard [FR/FR]; 218, allée Richard-Wagner, F-76960 Notre-Dame-de-Bondeville (FR). PETIT, Marie-Noëlle [FR/FR]; 14, rue Hénocque, F-76130 Mont-Saint-Aignan (FR).

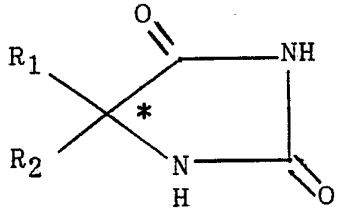
(74) Mandataire: CABINET ARBOUSSE BASTIDE; 20, rue de Copenhague, F-67000 Strasbourg (FR).

(81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FI, FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, KR, LU (brevet européen), NL (brevet européen), NO, SE (brevet européen), US.

Publiée
Avec rapport de recherche internationale.
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.

(54) Title: CHIRAL HYDANTOIN RESOLUTION

(54) Titre: PROCEDE DE DEDOUBLEMENT D'HYDANTOINES CHIRALES



(I)

(57) Abstract

A method for resolving chiral hydantoins having general formula (I), wherein R_1 is a lower alkyl radical having 1-5 carbon atoms in a linear or branched chain; and R_2 is a phenyl radical which is optionally mono-, di- or trisubstituted by lower alkoxy or alkyl radicals or halogen atoms, which are the same or different, or a heteroaryl radical containing a ring of 5-7 links in which the only heteroatom is nitrogen, oxygen or sulphur, or else an aralkyl radical of which the alkyl portion includes one or two carbon atoms and the aryl ring is a phenyl group which is optionally mono-, di- or trisubstituted by lower alkoxy or alkyl radicals or halogen atoms which are the same or different. The hydantoin (I) to be resolved is dissolved in an alcohol or an alkaline solution, a specific proportion of an α-methylbenzylamine enantiomer is added to the solution thereby obtained, and the resulting diastereoisomer salt is isolated and treated with an acid solution to crystallize the hydantoin (I) enatiomer.

(57) Abrégé

Procédé de dédoublement d'hydantoïnes chirales de formule générale (I) dans laquelle: R_1 désigne un radical alkyle inférieur comprenant de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée, R_2 désigne un radical phényle éventuellement mono, di ou trisubstitué par des radicaux alkyle ou alkoxy inférieurs ou des atomes d'halogène, identiques ou différents, ou un radical hétéroaryle renfermant un cycle de 5 à 7 chaînons dans lequel l'unique hétéroatome est l'azote, l'oxygène ou le soufre, ou encore un radical aralkyle dont la partie alkyle comprend un ou deux atomes de carbone et le cycle aryle est un groupe phényle éventuellement mono, di ou trisubstitué par des radicaux qui sont alkyle ou alkoxy inférieurs ou des atomes d'halogène, identiques ou différents. On dissout l'hydantoïne (I) à dédoubler dans un alcool ou une solution alcaline, on ajoute à la solution obtenue un énantiomère de l'α-méthylbenzylamine en proportion définie, puis on isole le sel diastéréoisomère obtenu et on le traite par une solution acide pour cristalliser l'énantiomère de l'hydantoïne (I).

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

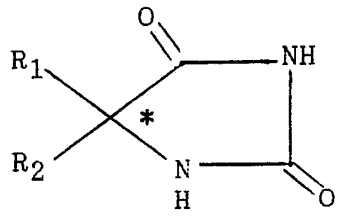
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	**ES**	Espagne	**MG**	Madagascar
AU	Australie	**FI**	Finlande	**ML**	Mali
BB	Barbade	**FR**	France	**MN**	Mongolie
BE	Belgique	**GA**	Gabon	**MR**	Mauritanie
BF	Burkina Faso	**GB**	Royaume-Uni	**MW**	Malawi
BG	Bulgarie	**GN**	Guinée	**NL**	Pays-Bas
BJ	Bénin	**GR**	Grèce	**NO**	Norvège
BR	Brésil	**HU**	Hongrie	**PL**	Pologne
CA	Canada	**IT**	Italie	**RO**	Roumanie
CF	République Centrafricaine	**JP**	Japon	**SD**	Soudan
CG	Congo	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**SE**	Suède
CH	Suisse			**SN**	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	**KR**	République de Corée	**SU+**	Union soviétique
CM	Cameroun	**LI**	Liechtenstein	**TD**	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	**LK**	Sri Lanka	**TG**	Togo
DE	Allemagne	**LU**	Luxembourg	**US**	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	**MC**	Monaco		

+ Toute désignation de "SU" produit ses effets dans la Fédération de Russie. On ignore encore si une telle désignation produit ses effets dans les autres Etats de l'ancienne Union soviétique .

PROCEDE DE DEDOUBLEMENT D'HYDANTOINES CHIRALES.

La présente invention a pour objet un procédé de dédoublement d'hydantoïnes chirales de formule générale (I) :



(I)

dans laquelle :

R_1 désigne un radical alkyle inférieur comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, à chaîne linéaire ou ramifiée ;

R_2 désigne un radical phényle éventuellement mono-di- ou trisubstitué par des radicaux alkyle ou alkoxy inférieurs ou des atomes d'halogène, identiques ou différents, ou un radical hétéroaryle renfermant un cycle de 5 à 7 chaînons dans lequel l'unique hétéroatome est l'azote, l'oxygène ou le soufre, ou encore un radical aralkyle dont la partie alkyle comprend un ou deux atomes de carbone et le cycle aryle est un groupe phényle éventuellement mono, di- ou trisubstitué par des radicaux alkyle ou alkoxy inférieurs ou des atomes d'halogène, identiques ou différents.

On sait que le dédoublement des molécules chirales fait classiquement appel à la formation de sels diastéréoisomères dont les différences de solubilité permettent la séparation de l'un d'entre eux, qui est ensuite décomposé pour conduire à l'énantiomère choisi.

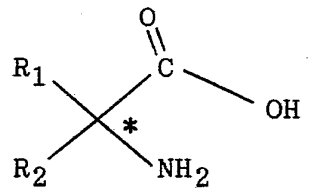
On sait également que ces méthodes font appel à des agents de résolution optiquement actifs souvent toxiques ou instables, qui sont proposés dans le commerce à l'échelle industrielle sous une forme de pureté très relative et/ou coûteuse et que, en outre, il n'est souvent proposé qu'une seule forme énantiomère de l'agent de résolution.

On connaît par ailleurs l'intérêt des énantiomères d'hydantoïnes chirales, et notamment celui présenté par les énantiomères des hydantoïnes de formule (I).

Ainsi l'hydantoïne racémique (I) dans laquelle R_1 est un radical éthyle et R_2 un radical phényle a été utilisée

pour ses propriétés anticonvulsivantes dans le traitement de l'épilepsie sous le nom de "phénytoïne" ou encore de "Nirvanol" (DCI). Son analogue N-méthylé en position 3 du cycle hydantïne possède les mêmes propriétés et a été utilisé sous le nom de "méphénytoïne". Or, entre autres auteurs, Kuepfer et coll. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 221 (3), 590-7, 1982 et 230 (1), 28-33, 1984) ont constaté chez l'homme, pour les énantiomères de ces deux composés, des différences de biodisponibilité et de métabolisme qui peuvent être exploitées pour l'amélioration du traitement des crises convulsives.

Par ailleurs, les hydantoïnes chirales (I), qui sont facilement préparées à partir des dérivés carbonylés R_1-CO-R_2 correspondants par la réaction de Bucherer-Berg, sont des intermédiaires de choix pour la préparation d'énantiomères d'amino acides de formule générale (II) :



(II)

dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations précédemment indiquées pour les hydantoïnes (I).

Certains de ces énantiomères montrent d'intéressantes propriétés anti-hypertensives, comme notamment la "Méthyldopa" (DCI) qui est l'énantiomère lévogyre de l'amino acide dans lequel R_1 est un radical méthyle et R_2 un radical 3,4-dihydroxybenzyle. D'autres amino acides optiquement actifs sont des intermédiaires de choix pour la préparation de composés thérapeutiquement actifs.

Ainsi, les énantiomères et le racémique de l'amino acide dans lequel R_1 est un radical méthyle et R_2 un radical 3,4-dichlorobenzyle conduisent, après réduction par des hydrures métalliques ou organo métalliques, à des amino-alcools dont certains, N-substitués, décrits dans le document FR-A-86 01 295, possèdent des propriétés analgésiques et sont actifs sur le système nerveux central.

Egalement, les amino acides optiquement actifs dans lesquels R_1 est un radical éthyle et R_2 soit un radical phényle soit un radical thiényle permettent, après leur réduction en amino-alcools, d'obtenir des amino-esters ou des amino-éthers actifs sur le tractus gastro intestinal, comme certains des composés décrits dans les documents FR-A-2 643 369 et EP-A-0 297 782.

Pour réaliser le dédoublement des hydantoïnes chirales (I) différentes méthodes ont été proposées. Ainsi, on a proposé des méthodes de cristallisation préférentielle qui nécessitent un ensemencement cristallin avec une forme énantiomère préalablement obtenue et qui sont, généralement, de rendement médiocre. On a également proposé des techniques chromatographiques sur support chiral peu adaptées à l'industrie et particulièrement coûteuses. enfin, on a proposé diverses méthodes faisant appel à la formation de sels diastéréoisomères avec des énantiomères d'amines diverses qui sont le plus souvent coûteuses tout en étant de stabilité et de pureté industrielle douteuses.

Aucune de ces méthodes n'est appropriée à une application industrielle, fiable et économique, du dédoublement des hydantoïnes chirales de formule (I).

La présente invention permet de remédier à ces inconvénients en proposant un procédé de dédoublement qui fait appel à un agent de résolution optiquement actif d'usage courant, l'α-méthylbenzylamine, sous la forme de ses isomères (R)(+) et (S)(-), tous deux commercialement disponibles, et dont les propriétés physico chimiques (solubilité, point d'ébullition) en permettent une récupération et un recyclage industriel aisé.

Le procédé selon l'invention se caractérise essentiellement en ce qu'il consiste à dissoudre l'hydantoïne chirale (I) à dédoubler dans un alcool ou une solution alcaline, à ajouter à la solution obtenue un des énantiomères de l'α-méthylbenzylamine en proportion définie, puis à isoler le sel diastéréoisomère obtenu et à le traiter par une solution acide pour cristalliser l'énantiomère de l'hydantoïne

(I) que l'on obtient ainsi dans des conditions de rendement et de pureté optique satisfaisantes.

Un premier mode de réalisation du procédé selon l'invention consiste à dissoudre l'hydantoïne chirale (I) à dédoubler dans un alcool et à ajouter ensuite l'énantiomère de l'α-méthylbenzylamine à raison d'au moins quatre équivalents molaires pour une mole d'hydantoïne à dédoubler, pour obtenir la cristallisation du seul sel diastéréoisomère.

Après filtration, ce sel est traité par un excès d'une solution acide pour en séparer par cristallisation l'énantiomère purifié de l'hydantoïne (I) qui est filtré.

Les cristaux isolés révèlent une pureté optique pouvant atteindre 97 %, révélée par les méthodes analytiques couramment employées, à savoir les déterminations du pouvoir rotatoire et du point de fusion ainsi que la chromatographie liquide de haute performance (CLHP) sur une colonne d'un support chiral approprié, ces analyses pouvant être confirmées par d'autres méthodes comme la radiocristallographie et la spectrographie infrarouge.

Dans ce premier mode de réalisation du procédé de l'invention, l'alcool mis en oeuvre comprend de un à trois atomes de carbone et présente un point d'ébullition égal ou inférieur à 125° C sous la pression atmosphérique.

Parmi les alcools susceptibles d'être utilisés, on préfère particulièrement le méthanol, l'éthanol et le 2-méthoxyéthanol.

La solution acide utilisée pour traiter le sel diastéréoisomère est avantageusement une solution aqueuse d'un acide minéral fort, et préférentiellement une solution d'acide chlorhydrique, notamment une solution de concentration N à 5N.

Un second mode de réalisation du procédé selon l'invention consiste à dissoudre l'hydantoïne chirale (I) à dédoubler dans une solution alcaline puis à ajouter l'énantiomère de l'α-méthylbenzylamine à raison d'au moins un équivalent molaire pour une mole d'hydantoïne à dédoubler, en vue d'obtenir la cristallisation d'un sel diastéréoisomère, puis à traiter ce dernier selon le mode opératoire

précédemment décrit pour obtenir un des énantiomères de l'hydantoïne (I).

Dans ce second mode de réalisation du procédé selon l'invention, la solution alcaline peut être :

- soit une solution aqueuse contenant de l'ammoniaque, un hydroxyde minéral ou une base organique hydrosoluble ;

- soit une solution aqueuse d'un hydroxyde minéral associée à un co-solvant de point d'ébullition inférieur à 100° C et qui peut être un alcool hydrosoluble comprenant de 1 à 3 atomes de carbone, ou, préférentiellement, l'acétone.

Dans le cas où la solution alcaline est une solution aqueuse ammoniacale, il convient de mettre en oeuvre au moins trois équivalents molaires d'ammoniaque pour obtenir des résultats convenables tant au point de vue de la pureté optique que du rendement pondéral.

Dans le cas où la solution alcaline est une solution aqueuse d'un hydroxyde minéral, celui-ci est préférentiellement un hydroxyde de métal alcalin et plus particulièrement l'hydroxyde de sodium. Dans ce cas, pour un équivalent molaire d'hydantoïne chirale (I) le dédoublement est réalisé en présence d'environ 0,5 équivalent molaire d'hydroxyde de sodium et en ajoutant de un à trois équivalents molaires de l'énantiomère d'α-méthylbenzylamine.

Toutefois le procédé préférentiellement mis en oeuvre est celui qui fait intervenir un hydroxyde minéral et un énantiomère d'α-méthylbenzylamine en milieu aqueux alcalin auquel on associe comme co-solvant préféré l'acétone, à raison de 0,2 à 10 volumes pour un volume de solution aqueuse, le mélange d'un volume d'eau avec 0,5 à 2 volumes d'acétone conduisant généralement à des résultats satisfaisants.

Les exemples qui suivent sont fournis à titre d'illustration non limitative des applications du procédé objet de l'invention.

EXEMPLE 1

Dédoublement en milieu alcoolique de la (+/-) 5-phényl-5-éthyl-hydantoïne (désignée par l'abréviation PEHYD dans tout ce qui suit)

Dans un ballon de 250 ml à fond plat, on introduit environ 2,04 g de (+/-) PEHYD (0,01 mole) et une quantité d'alcool nécessaire à la dissolution du produit, tel qu'indiqué au tableau récapitulatif qui suit.

Après dissolution à chaud, on ajoute 4,84 g de (S)(-)α-méthylbenzylamine (0,04 mole). Le sel diastéréoisomère qui précipite est filtré, lavé à l'eau puis traité par une solution de HCl N excès afin d'obtenir l'énantiomère de PEHYD.

La précipitation est complétée sous agitation à 10° pendant deux heures. L'insoluble est filtré, lavé à l'eau et séché jusqu'à poids constant par dessication sous vide à 50° C.

La détermination du pouvoir rotatoire du produit en solution dans l'éthanol (c = 2) montre que le produit obtenu est l'énantiomère lévogyre de la PEHYD.

La valeur du pouvoir rotatoire trouvée dans ces conditions est comparée à celle déterminée par Sobotka et coll. (J. Am. Chem. Soc., 1932, 54, 4697-702) : $[\alpha]_D$ = +123° (c environ 2% dans EtOH) pour déterminer en % la pureté optique du produit obtenu.

Les essais et les résultats obtenus sont reportés dans le tableau qui suit, dans lequel le rendement exprimé en % correspond au produit du rendement massique du dédoublement en % par la pureté optique en % de l'énantiomère obtenu.

Exemple	Alcool	Masse (g) de solvant	(-) PEHYD obtenu(g)	Pureté optique(%)	Rendement (%)
1-a	CH_3OH	4,4	0,54	88	47
1-b	C_2H_5OH	10	0,63	93	57
1-c	C_2H_5OH	9	0,65	74	47
1-d	2MeOEtOH	17,9	0,63	97	60

Ces essais, notamment dans l'éthanol (exemple 1-b) et le 2-méthoxyéthanol (exemple 1-d) sont probants, tant au point de vue de la pureté optique que du rendement, de l'efficacité du procédé selon l'invention.

EXEMPLE 2

Dédoublement en solution aqueuse ammoniacale de la (+/-) PEHYD

En pratiquant selon le mode opératoire de l'exemple 1, à partir de 0,01 mole de (+/-) PEHYD en solution ammoniacale, on réalise différents essais de dédoublement avec 1,21 g (0,01 mole) de (R)(+)-α-méthylbenzylamine.

L'énantiomère obtenu est l'isomère dextrogyre (+) PEHYD.

Les conditions des essais et les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau qui suit.

Exemple	V-eau (ml)	Moles NH_3/ Moles(+/-)PEHYD	(+) PEHYD obtenu(g)	Pureté optique(%)	Rendement (%)
2-a	70	3	0,81	73	58
2-b	80	3	0,89	63	55
2-c	90	3	0,85	71	60
2-d	100	3	0,58	99	56
2-e	70	6	0,59	97	56

Ces essais sont probants de l'efficacité du dédoublement réalisé en solution ammoniacale, notamment les essais 2-d et 2-e qui conduisent à l'obtention d'un produit de pureté optique élevée.

EXEMPLE 3

Dédoublement de la (+/-) PEHYD en solution aqueuse d'hydroxyde de sodium.

En pratiquant selon le mode opératoire de l'exemple 1, à partir de 0,01 mole de (+/-) PEHYD et 0,01 mole

de (R)(+)α-méthylbenzylamine, en faisant varier le rapport moles NaOH/moles (+/-) PEHYD, on réalise les essais des exemples 3-a à 3-i dont les conditions et les résultats sont indiqués dans le tableau qui suit, l'énantiomère isolé étant la (+)PEHYD.

Exemple	V.eau (ml)	Moles NaOH/ Moles(+/-)PEHYD	(+) PEHYD obtenu(g)	Pureté optique(%)	Rendement (%)
3-a	110	0,125	1,21	23	27
3-b	110	0,166	1,15	25	28
3-c	110	0,250	1,06	40	42
3-d	110	0,33	0,96	58	54
3-e	110	0,40	0,85	71	61
3-f	110	0,45	0,74	91	65
3-g	110	0,50	0,63	96	60
3-h	110	0,60	0,45	97	43
3-i	110	0,75	0,38	98	37

Les essais des exemples 3-g à 3-i dans lesquels l'hydroxyde de sodium est utilisé à raison de 0,50 à 0,75 équivalents par rapport à la (+/-) PEHYD, permettent d'obtenir l'énantiomère (+) avec une pureté optique satisfaisante, toutefois au détriment du rendement avec les quantités plus importantes d'hydroxyde de sodium (exemple 3-i).

EXEMPLE 4

Selon le mode opératoire de l'exemple 3-g précédent les exemples 4-a et 4-b sont réalisés en modifiant la quantité de (R)(+)-α-méthylbenzylamine engagée. Les résultats de ces essais comparés à celui de l'exemple 3.g sont indiqués dans le tableau ci-après.

Exemple	MolesNaOH/ MolesPEHYD	Moles(R/+)amine/ Moles(+/-)PEHYD	(+) PEHYD obtenu(g)	Pureté optique(%)	Rdt (%)
4-a	0,50	0,5	0,79	30	23
3-g	0,50	1,0	0,63	96	60
4-b	0,50	2,0	0,67	99	66

Les essais des exemples 3 et 4 mettent en évidence que les meilleurs résultats sont obtenus en mettant en oeuvre, pour le dédoublement d'une mole de (+/-) PEHYD), 2 équivalents molaires d'α-méthylbenzylamine et 0,5 équivalent molaire de NaOH, encore que d'excellents résultats soient obtenus avec un équivalent molaire d'α-méthylbenzylamine et 0,45 à 0,5 équivalent molaire de NaOH.

EXEMPLE 5

Selon le mode opératoire de l'exemple 3 on applique le procédé de dédoublement en solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à diverses hydantoïnes chirales (I).

Chaque dédoublement est réalisé à partir de 0,01 mole d'hydantoïne chirale (I) avec la (R)(+)α-méthylbenzylamine.

Les énantiomères d'hydantoïnes obtenus après dédoublement provoquent en solution dans l'éthanol une déviation dextrogyre.

Les produits soumis au dédoublement, les conditions des essais et les résultats obtenus sont reportés dans le tableau ci-après.

ESSAIS DE L'EXEMPLE 5

Exemple	R_1	R_2	Eau V(ml)(1)	NaOH mmoles(1)	(R/+)-amine mmoles (1)	Pureté optique(%) (2)	Rdt % (3)	$[\alpha]_D$ (4)	F
5-a	méthyl	phényl	59,0	3,8	10	97	62	+ 116°	242°C
5-b	méthyl	p-tolyl	27,5	7,5	15	99	35	+ 105°	249°C
5-c	n-propyl	phényl	27,0	7,0	30	91	30	+ 107°	162°C
5-d	i-propyl	phényl	27,0	7,0	30	67	30	+ 150°	213°C
5-f	méthyl	phénéthyl	27,5	7,5	30	74	16	+ 17°	184°C

(1) pour 10 mmoles d'hydantoïne chirale (I)
(2) déterminé par CLHP
(3) Rdt % = Rdt masse x Rdt optique/100
(4) (c = 1 ; EtOH)

EXEMPLE 6

Dédoublement de la (+/-) PEHYD en solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, avec l'acétone comme co-solvant.

Dans un réacteur équipé en position de reflux on solubilise 20,0 g (0,098 mole) de (+/-) PEHYD dans 200 ml d'un mélange acétone/eau (V/V). On ajoute 1,76 g (0,044 mole) d'hydroxyde de sodium en pastilles puis 12,2 g (0,098 mole) de (S)(-)α-méthylbenzylamine.

La suspension est agitée en chauffant progressivement pour obtenir à 65° C la dissolution complète des réactifs, puis la solution est refroidie lentement jusqu'à une température d'environ 40° C, à laquelle une cristallisation s'amorce. Après avoir maintenu une heure à cette température pour favoriser le développement cristallin, le milieu est refroidi progressivement jusqu'à 20-25° C, puis abandonné une nuit sous agitation.

L'insoluble est filtré, lavé par 100 ml d'eau et, sous agitation et sans dépasser 20° C, la suspension est acidifiée jusqu'à pH 1 par addition de 4,0 ml d'acide chlorhydrique concentré, provoquant la précipitation de l'énantiomère lévogyre de la PEHYD qui est filtré, lavé à l'eau puis séché sous vide à 50° C.

On obtient 5,4 g de (S)(-)PEHYD de point de fusion 241,4° C et de pureté optique (CLPH) égale à 100 %, le rendement de l'opération étant de 54 %.

EXEMPLE 7

Dédoublement de la (+/-)5-(2-thiényl)-5-éthyl hydantoïne (R_1 = éthyl, R_2 = 2-thiényl) en solution aqueuse d'hydroxyde de sodium.

Dans un réacteur d'un litre, on ajoute 10,5 g (0,05 mole) de (+/-)5-(2-thiényl)-5-éthyl hydantoïne à 550 ml d'eau déminéralisée. Sous agitation, on introduit à la suspension 2,5 ml de solution 10 N d'hydroxyde de sodium (0,025 mole). Après 10 minutes, on obtient une solution à laquelle on ajoute goutte à goutte, à 25-30°, 6,1 g (0,05 mole) de (S)(-)-α-méthylbenzylamine.

En maintenant sous agitation et en refroidissant progressivement à 10° C, une cristallisation apparaît lentement.

Après une nuit sous agitation à cette température, le sel diastéréoisomère cristallin est filtré, mis en suspension sous agitation dans une solution d'acide chlorhydrique N, durant 15 minutes.

L'énantiomère obtenu est la (S)(-)5-(2-thiényl)-5-éthyl hydantoïne, qui est filtrée, lavée à l'eau et séchée sous vide à 50° C.

Poids obtenu = 1,35 g Rdt chimique = 26 %

$[\alpha]_D$ = - 135° (c=1, EtOH)

Pureté optique = 99 % (CLPH)

Rendement = 25 %

EXEMPLE 8

Dédoublement de la (+/-)5-(3,4-dichlorobenzy)-5-méthyl hydantoïne (R_1 = méthyl, R_2 = 3, 4-dichlorobenzyl) en solution aqueuse d'un hydroxyde minéral associée à l'acétone.

a) Préparation de l'hydantoïne racémique

Dans un réacteur, on introduit 160,0 g (0,79 mole) de 3,4-dichlorophénylacétone dans 700 ml d'éthanol et on chauffe le mélange à 40° C pour obtenir la dissolution. On ajoute ensuite 53,0 g (0,81 mole) de cyanure de potassium, 149,0 g de sesquicarbonate d'ammonium et 700 ml d'eau.

Le mélange est chauffé sous agitation à une température comprise entre 65 et 70° C durant 15 heures. La suspension est refroidie sous agitation à 10-15° C et abandonnée 16 heures à cette température. L'insoluble est filtré, lavé à l'eau puis à l'éther di-isopropylique avant d'être séché sous vide à 50° C jusqu'à poids constant.

On obtient 155,0 g de produit de point de fusion 240° C, le rendement de l'opération étant 72 %.

b) Dédoublement de l'hydantoïne racémique

Dans un réacteur équipé en position de reflux, on mélange 100 ml d'eau déminéralisée avec 150 ml d'acétone puis on ajoute 3,7 g (0,091 mole) d'hydroxyde de sodium en pastilles.

On ajoute ensuite successivement 50,0 g (0,183 mole) de (+/-) 5-(3,4-dichlorobenzyl)-5-méthyl hydantoïne et 22,2 g (0,183 mole) de (R)(+)α-méthylbenzylamine.

Sous agitation le mélange est porté au reflux jusqu'à dissolution des réactifs. On introduit alors 100 ml d'eau en chauffant le mélange progressivement jusqu'à 70° C, puis on refroidit lentement la solution sous agitation.

Un début de cristallisation apparaît vers 60° C et le mélange est alors maintenu 1 h 30 à 50° C pour parfaire la cristallisation, puis refroidi à 20° C environ durant 30 minutes.

Le précipité cristallin est filtré, lavé par 2 fois 100 ml d'un mélange acétone/eau 2-1 (vol/vol).

L'insoluble est, tel quel, mis en suspension dans 250 ml d'eau et le mélange est acidifié à pH 1 par addition progressive d'une solution d'acide chlorhydrique concentré.

L'insoluble est filtré, lavé à l'eau. La pureté optique du produit déterminé par CLHP sur une fraction aliquote est de 98,6 %.

Le produit humide est recristallisé au reflux dans 200 ml d'un mélange eau-acétone 1 - 1 (vol/vol).

Après refroidissement pendant deux heures à 15° C l'insoluble est filtré, lavé par un mélange acétone-eau puis séché sou vide à 50° C.

On obtient 18,79 g de l'énantiomère (-) de la 5-(3,4-dichlorobenzyl)-5-méthyl hydantoïne.

Rendement = 75 %

Pureté optique = 100 % (CLHP)

F = 276° C $[\alpha]_D$ = - 28,4° (c=1, EtOH)

Ce procédé de dédoublement réalisé avec la (S)(-)α-méthylbenzylamine conduit à l'énantiomère (+) de la 5-(3,4-dichlorobenzyl)-5-méthyl hydantoïne.

Rendement = 52 %

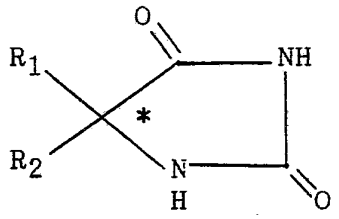
Pureté optique = 100 % (CLHP)

F>260° C

$[\alpha]_D$ = + 26,5° (c = 1, EtOH)

REVENDICATIONS

1) Procédé de dédoublement d'hydantoïnes chirales de formule générale (I)



(I)

dans laquelle :

R_1 désigne un radical alkyle inférieur comprenant de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée,

R_2 désigne un radical phényle éventuellement mono, di ou trisubstitué par des radicaux alkyle ou alkoxy inférieurs ou des atomes d'halogène, identiques ou différents, ou un radical hétéroaryle renfermant un cycle de 5 à 7 chaînons dans lequel l'unique hétéroatome est l'azote, l'oxygène ou le soufre, ou encore un radical aralkyle dont la partie alkyle comprend un ou deux atomes de carbone et le cycle aryle est un groupe phényle éventuellement mono, di ou trisubstitué par des radicaux qui sont alkyle ou alkoxy inférieurs ou des atomes d'halogène, identiques ou différents;

caractérisé en ce qu'il consiste à dissoudre l'hydantoïne (I) à dédoubler dans un alcool ou une solution alcaline, à ajouter à la solution obtenue un énantiomère de l'α-méthylbenzylamine en proportion définie, puis à isoler le sel diastéréoisomère obtenu et à le traiter par une solution acide pour cristalliser l'énantiomère de l'hydantoïne (I).

2) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à dissoudre l'hydantoïne chirale (I) à dédoubler dans un alcool et à ajouter ensuite l'énantiomère de l'α-méthylbenzylamine à raison d'au moins quatre équivalents molaires pour une mole d'hydantoïne à dédoubler.

3) Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'alcool est choisi dans le groupe formé par le méthanol, l'éthanol et le 2-méthoxyéthanol.

4) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à dissoudre l'hydantoïne chirale (I) à

dédoubler dans une solution alcaline puis à ajouter l'énantiomère de l'α-méthylbenzylamine à raison d'au moins un équivalent molaire pour une mole d'hydantoïne à dédoubler.

5) Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la solution alcaline est une solution aqueuse ammoniacale contenant au moins trois équivalents d'ammoniaque par mole d'hydantoïne à dédoubler.

6) Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la solution alcaline est une solution aqueuse contenant de 0,3 à 0,75 équivalents d'hydroxyde alcalin par mole d'hydantoïne à dédoubler.

7) Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que la solution aqueuse d'hydroxyde alcalin est additionnée d'un co-solvant choisi dans le groupe formé par les alcools hydrosolubles et l'acétone.

8) Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le co-solvant est l'acétone, mise en oeuvre à raison de 0,2 à 10 volumes pour un volume de solution aqueuse.

9) Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, caractérisé en ce que l'hydroxyde alcalin mis en oeuvre est l'hydroxyde de sodium.

10) Application du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 au dédoublement en milieu alcoolique de la (+/-)-5-phényl-5-éthyl hydantoïne, selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

11) Application du procédé selon la revendication 5 au dédoublement en solution aqueuse ammoniacale de la (+/-)5-phényl-5-éthyl hydantoïne, selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 2.

12) Application du procédé selon la revendication 6 au dédoublement en solution aqueuse d'hydroxyde de sodium de la (+/-)5-phényl-5-éthyl-hydantoïne, selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 3.

13) Application du procédé selon la revendication 6 au dédoublement en solution aqueuse d'hydroxyde de sodium de la (+/-)5-phényl-5-méthyl-hydantoïne, selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 5.

14) Application du procédé selon la revendication 6 au dédoublement de la (+/-)5-p-tolyl-5-méthyl-hydantoïne, selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 5.

15) Application du procédé selon la revendication 6 au dédoublement de la (+/-)5-phényl-5-n-propyl-hydantoïne, selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 5.

16) Application du procédé selon la revendication 6 au dédoublement de la (+/-) 5-phényl-5-i-propyl-hydantoïne, selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 5.

17) Application du procédé selon la revendication 6 au dédoublement de la (+/-)-5-phénéthyl-5-méthyl-hydantoïne, selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 5.

18) Application du procédé selon la revendication 7 et la revendication 8 au dédoublement de la (+/-)-5-phényl-5-éthyl-hydantoïne, selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 6.

19) Application du procédé selon la revendication 6 au dédoublement de la (+/-)5-(2-thiényl)-5-éthyl-hydantoïne, selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 7.

20) Application du procédé selon la revendication 7 ou la revendication 8 au dédoublement de la (+/-)5-(3,4-dichlorobenzyl)-5-méthyl-hydantoïne, selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 8.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR91/00906

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) [6]

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl.5 C07D 233/74

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched [7]

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl.5	C07D

Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched [8]

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT [9]

Category *	Citation of Document, [11] with indication, where appropriate, of the relevant passages [12]	Relevant to Claim No. [13]
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 106, No. 18, 4 May 1987, Columbus, Ohio, US; abstract No. 144071D, MAGUIRE JAMES H.:'SOME STRUCTURAL REQUIREMENTS FOR RESOLUTION OF HYDANTOIN ENANTIOMERS WITH A BETA-CYCLODEXTRIN LIQUID CHROMATOGRAPHY COLUMN.' page 376; column 2; see abstract & J. CHROMATOGR. No. 387, 1987, AMSTERDAM pages 453-458;	

---

* Special categories of cited documents: [10]

"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

"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

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
11 March 1992 (11.03.92)	20 March 1992 (20.03.92)
International Searching Authority	**Signature of Authorized Officer**
European Patent Office	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 91/00906

Demande Internationale No

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) [7]

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

CIB 5 C07D233/74

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée[8]

Système de classification	Symboles de classification
CIB 5	C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté[9]

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS[10]

Catégorie °	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire,[12] des passages pertinents[13]	No. des revendications visées [14]
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 18, 4 Mai 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 144071D, MAGUIRE JAMES H.: 'SOME STRUCTURAL REQUIREMENTS FOR RESOLUTION OF HYDANTOIN ENANTIOMERS WITH A BETA-CYCLODEXTRIN LIQUID CHROMATOGRAPHY COLUMN.' page 376 ; colonne 2 ; voir abrégé & J. CHROMATOGR. no. 387, 1987, AMSTERDAM pages 453 - 458; ---	

° Catégories spéciales de documents cités:[11]

"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 postérieurement à la date de dépôt international ou à 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

"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

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
11 MARS 1992	20. 03. 92
Administration chargée de la recherche internationale	**Signature du fonctionnaire autorisé**
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	DE BUYSER I.A.F.

1