(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. September 2012 (20.09.2012)

WIPO | PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/123287 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 235/02 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/053810

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. März 2012 (06.03.2012)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
11157904.1 11. März 2011 (11.03.2011) EP
61/451,783 11. März 2011 (11.03.2011) US

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BAYER CROPSCIENCE AG** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 50, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **SCHNATTERER, Albert** [DE/DE]; Haberstr. 75, 51373 Leverkusen (DE). **HIMMLER, Thomas** [DE/DE]; Schoene Aussicht 1 b, 51519 Odenthal (DE). **FISCHER, Reiner** [DE/DE]; Nelly-Sachs-Str. 23, 40789 Monheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER CROPSCIENCE AG**; Business Planning and Administration, Law and Patents, Patents and Licensing, Building 6100, Alfred-Nobel-Str. 50, 40789 Monheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

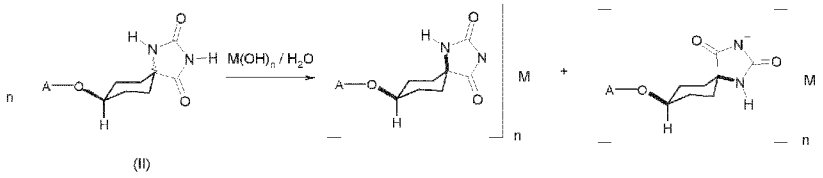
— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

(54) **Title**: CIS-ALKOXY-SUBSTITUTED SPIROCYCLIC 1-H-PYRROLIDINE-2,4-DIONE DERIVATIVES

(54) **Bezeichnung** : CIS-ALKOXYSUBSTITUIERTE SPIROCYCLISCHE 1-H-PYRROLIDIN-2,4-DION-DERIVATE



(57) **Abstract**: Process for preparing cis-alkoxy-substituted spirocyclic 1-H-pyrrolidine-2,4-dione derivatives and alkali metal and alkaline earth metal salts thereof.

(57) **Zusammenfassung**: Verfahren zur Herstellung von cis-alkoxysubstituierten spirocyclischen 1-H-Pyrrolidin-2,4-dion-Derivaten und deren Alkali- und Erdalkalisalze.

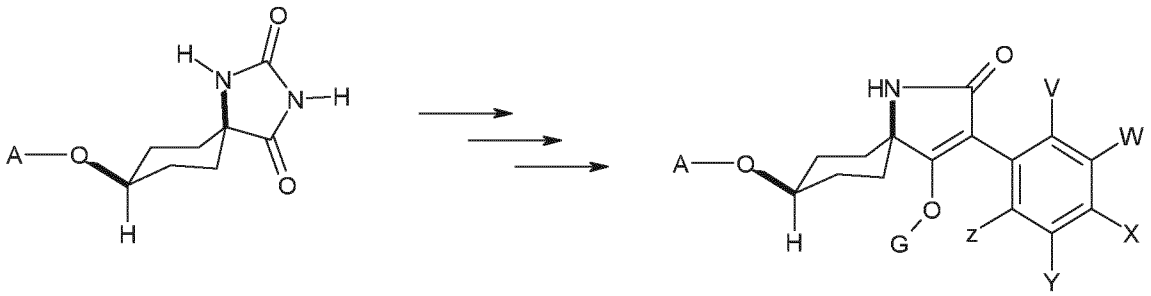
WO 2012/123287 A1

Cis-Alkoxysubstituierte spirocyclische 1-H-Pyrrolidin-2,4-dion-Derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von cis-alkoxysubstituierten spirocyclischen 1-H-Pyrrolidin-2,4-dion-Derivaten und deren Alkali- und Erdalkalisalze.

Alkoxysubstituierte spirocyclische 1-H-Pyrrolidin-2,4-dion-Derivate der allgemeinen Formel (I) mit akarizider, insektizider und herbizider Wirkung sind bekannt: EP-A 596 298, WO95/20572, WO 95/26954, WO 95/20572, EP-A 668 267, WO 96/25395, WO 96/35664, WO 97/01535, WO 97/02243, WO 97/36868, WO 98/05638, WO 99/43649, WO 99/48869, WO 99/55673, WO 01/74770, WO 01/96333, WO 03/035643, WO 04/007448, WO 04/065366, WO 04/111042, WO 05/066125, WO 05/049569, WO 05/044796, WO 05/092897, WO 06/056282, WO 06/056281, WO 06/029799, WO 07/096058, WO 08/067910, WO 08/138551, WO 10/102758.

Solche Verbindungen werden üblicherweise ausgehend von den entsprechenden cis-substituierten Hydantoinen der Formel (cis-II) hergestellt.



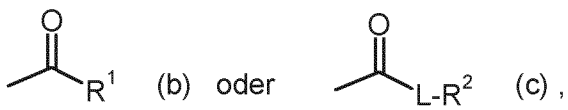
(cis-II) (I)

In den Formeln (I), (II) und (cis-II) stehen

V,W,X,Y und Z unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy,

A für C_1-C_6-Alkyl,

G für Wasserstoff (a) oder für eine der Gruppen

 (b) oder (c),

worin

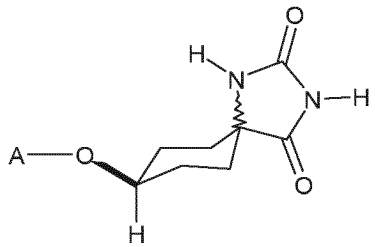
L für Sauerstoff oder Schwefel,

R^1 für jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C_1-C_{20}-Alkyl, C_2-C_{20}-Alkenyl, C_1-C_8-Alkoxy-C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-Alkylthio-C_1-C_8-alkyl oder Poly-C_1-C_8-alkoxy-C_1-C_8-alkyl oder für gegebenenfalls durch Halogen, C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl, in welchem gegebenenfalls eine oder zwei nicht direkt benachbarte Methylengruppen durch Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sind, für gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Halogenalkyl, C_1-C_6-Halogenalkoxy, C_1-C_6-Alkylthio oder C_1-C_6-Alkylsulfonyl substituiertes Phenyl oder für Thienyl,

R^2 für jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C_1-C_{20}-Alkyl, C_2-C_{20}-Alkenyl, C_1-C_8-Alkoxy-C_2-C_8-alkyl oder Poly-C_1-C_8-alkoxy-C_2-C_8-alkyl, für gegebenenfalls durch Halogen, C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl oder für jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Halogenalkyl oder C_1-C_6-Halogenalkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl.

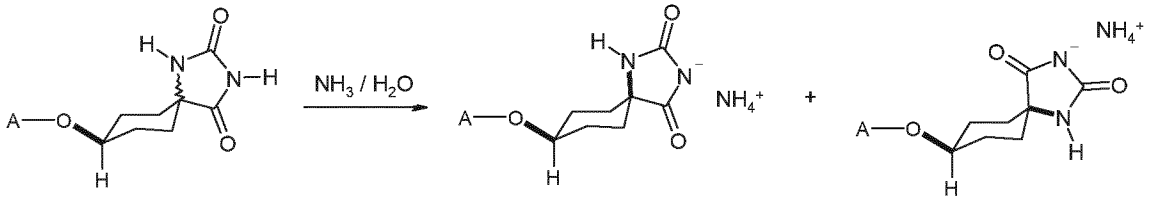
Es ist bereits bekannt geworden, dass insbesonders die cis-substituierten Verbindungen der Formel (I) biologisch vorteilhafte Eigenschaften (Wirksamkeit, toxikologisches Profil) aufweisen (WO2004/007448). Daher besteht ein erhöhter Bedarf an den cis-substituierten Hydantoinen der Formel (cis-II) als Ausgangsmaterialien.

Bedingt durch die Herstellungsverfahren fallen die bekannten Verbindungen der Formel (II) in der Regel jedoch in Form von cis/trans Isomerengemischen an.



(II)

Es ist auch bereits bekannt geworden (WO2002/02532), aus einem Isomerengemisch der Formel (II) das gewünschte cis-Isomer (cis-II) in hoher Reinheit dadurch zu erhalten, dass man das Isomerengemisch mit wässrigem Ammoniak verrührt, wobei offenbar die Ammoniumsalze der Formel (III) entstehen. Da die cis-Salze (cis-III) eine deutlich geringere Löslichkeit als die trans-Salze (trans-III) aufweisen, können die Salze (cis-III) bzw. die Hydantoine (cis-II) durch Filtration in hoher Reinheit isoliert werden.



(II) (cis-III) (trans-III)

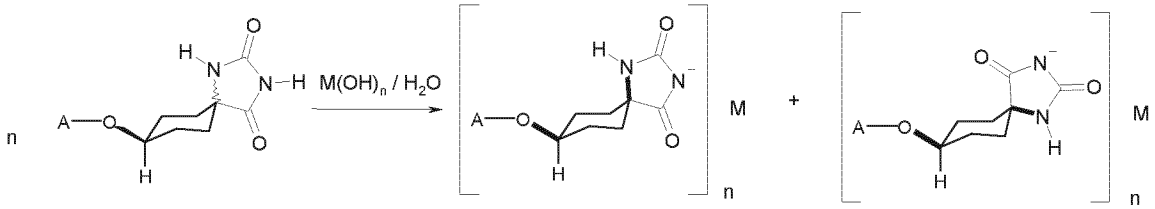
Dieses Verfahren hat jedoch mehrere Nachteile: Die Menge an Ammoniak, die verwendet werden muß, ist hoch (mehrfacher molarer Überschuß); die Verwendung von Ammoniak führt zu einer drastisch erhöhten Stickstoffbelastung des Abwassers, die unerwünscht ist und unter Umständen aufwendige Aufbereitungsmethoden für das Abwasser notwendig macht; die Basenstärke von Ammoniak ist für die im anschließenden Schritt folgende Hydrolyse des Hydantoins unter technisch akzeptablen Temperatur- und Druckbedingungen nicht ausreichend, so dass eine direkte Weiterverarbeitung von (cis-III) nicht möglich ist.

Es bestand also weiterhin Bedarf an einem einfacheren, technisch besser realisierbaren und umweltfreundlicheren Verfahren zur Isomerentrennung von Verbindungen der Formel (II).

Es wurde nun ein neues Verfahren zur Isolierung von cis-Hydantoinen der Formel (cis-II) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Isomerengemisch der Formel (II) mit einer wässrigen Lösung eines Alkali- oder Erdalkalihydroxids verrührt und anschließend das cis-Isomer isoliert.

Dabei erhält man, je nach Wahl des Alkali- oder Erdalkalihydroxids und der Bedingungen der Isolierung (Temperatur, Waschen des Feststoffes mit Wasser) Verbindungen (cis-II), die entsprechenden Salze (cis-IV) oder Gemische aus (cis-II) und (cis-IV).

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Alkali- und Erdalkalisalze der Formeln (cis-IV) und (trans-IV), die stark unterschiedliche Löslichkeiten in Wasser aufweisen und dadurch eine Isolierung von (cis-IV) bzw. (cis-II) ermöglichen. Die Verbindungen der Formeln (cis-IV) bzw. (trans-IV) können auch als entsprechende Hydrate vorliegen, die ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind.



(II) (cis-IV) (trans-IV)

Hierbei stehen in den Formeln (IV)

A für C_1 – C_6-Alkyl,

M für ein Alkalikation oder für ein Erdalkalikation,

und

n für 1, wenn M ein Alkalikation ist

oder

für 2, wenn M ein Erdalkalikation ist.

Die anderen möglichen mesomeren Strukturen für die Verbindungen der Formel (IV) sollen von dieser mit umfasst sein.

Bevorzugt steht

A für C_1 – C_4-Alkyl,

M für ein Alkalikation

und

n für 1.

Besonders bevorzugt steht

A für Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, Butyl oder i-Butyl, (hervorgehoben für Methyl),

M für Li^+, Na^+ oder K^+

und

n für 1.

Bei den in den vorstehenden Formeln angegebenen Definitionen der Symbole wurden Sammelbegriffe verwendet, die allgemein repräsentativ für die folgenden Substituenten stehen:

Alkyl: gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, z.B. C_1-C_6-Alkyl wie Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1,1-

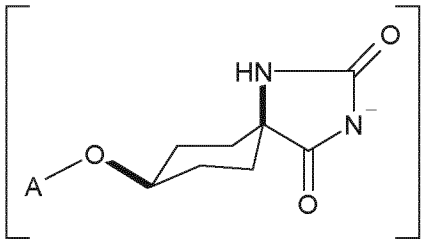
Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen aufgeführten Restedefinitionen bzw. Erläuterungen können untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen beliebig kombiniert werden. Sie gelten für die Endprodukte sowie für die Vor- und Zwischenprodukte entsprechend.

Gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste wie Alkyl oder Alkenyl können, auch in Verbindung mit Heteroatomen, wie z.B. in Alkoxy, soweit möglich, jeweils geradkettig oder verzweigt sein.

Gegebenenfalls substituierte Reste können einfach oder mehrfach substituiert sein, wobei bei Mehrfachsubstitutionen die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Im Einzelnen seien außer den bei den Herstellungsbeispielen genannten Verbindungen die folgenden Verbindungen der Formel (cis-IV) genannt:



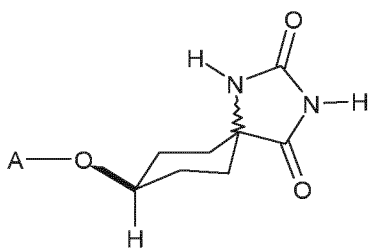
(cis-IV)

Tabelle 1

A	M	n
C_2H_5	Li^+	1
C_2H_5	Na^+	1
C_2H_5	K^+	1
C_2H_5	Rb^+	1
C_2H_5	Be^{2+}	2
C_2H_5	Mg^{2+}	2
C_2H_5	Ca^{2+}	2
C_2H_5	Sr^{2+}	2
C_2H_5	Ba^{2+}	2
C_3H_7	Na^+	1
C_3H_7	K^+	1
iC_3H_7	Na^+	1
iC_3H_7	K^+	1
C_4H_9	Na^+	1
C_4H_9	K^+	1
iC_4H_9	Na^+	1
iC_4H_9	K^+	1

Die beim erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsstoffe benötigten Verbindungen der Formel (II) sind bekannt und können nach bekannten Methoden (Strecker-Synthese; Bucherer-Bergs-Reaktion) hergestellt werden.

Man erhält die Verbindungen der Formel (cis-IV) bzw. (cis-II), indem man Hydantoine der Formel (II)



(II)

in welcher

A die oben angegebenen Bedeutungen hat,

in einem Verdünnungsmittel mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid umsetzt und anschließend die Verbindung der Formel (cis-IV) bzw. (cis-II) abtrennt.

Als Verdünnungsmittel wird in dem erfindungsgemäßen Verfahren Wasser verwendet.

Als Alkali- oder Erdalkalihydroxid können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens alle bekannten Alkali- oder Erdalkalihydroxide eingesetzt werden. Vorzugsweise verwendbar sind Lithium-, Natrium-, Kalium-, Caesium-, Magnesium-, Rubidium-, Calcium- oder Bariumhydroxid. Besonders bevorzugt sind Natrium-, Lithium und Kaliumhydroxid. Hervorgehoben sind Natrium- und Kaliumhydroxid.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man das Hydantoin der Formel (II) und das Alkali- oder Erdalkalihydroxid im Allgemeinen in solchen molaren Verhältnissen ein, dass die molare Menge an Alkalihydroxid dem molaren Anteil an (cis-II) im Isomerengemisch (II) entspricht, bzw. dass die molare Menge an Erdalkalihydroxid halb so groß ist wie der molare Anteil an (cis-II) im Isomerengemisch (II) Es ist jedoch auch möglich, die eine oder andere Komponente in einem größeren Überschuss (bis zu 2 Mol) zu verwenden

Die Reaktionstemperatur kann bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Im Allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen 0°C und 100°C, vorzugsweise zwischen 10°C und 90°C.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im Allgemeinen unter Normaldruck durchgeführt.

Die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens und die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen geht aus den nachfolgenden Beispielen hervor, ohne durch sie eingeschränkt zu sein.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1 (mit LiOH)

Eine Suspension bestehend aus 19,84 g (0,1 Mol) der Verbindung (II, A = Me; Reinheit 99,9%ig; Isomerenverhältnis cis/trans = 75 : 25) und 1,857 g (0,076 Mol) LiOH (98%ig) in 48 ml Wasser wird 30 Minuten bei 80°C gerührt. Danach lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, saugt den Feststoff ab, wäscht ihn mit 10 ml Wasser und trocknet. Man erhält 9,23 g der Verbindung (II) mit einem Isomerenverhältnis cis/trans von 99,9 : 0,1.

Das IR-Spektrum der Verbindung (cis-II) findet sich in Abbildung 1.

Intensive Banden: 1767 cm^{-1}, 1709 cm^{-1}, 1407 cm^{-1}, 1276 cm^{-1}, 1233 cm^{-1}, 1203 cm^{-1}, 1087 cm^{-1}, 1067 cm^{-1}, 836 cm^{-1}, 815 cm^{-1}, 771 cm^{-1}, 682 cm^{-1}, 642 cm^{-1}, 602 cm^{-1}.

Beispiel 2 (mit NaOH)

Eine Suspension bestehend aus 19,84 g (0,1 Mol) der Verbindung (II, A = Me; Reinheit 99,9%ig; Isomerenverhältnis cis/trans = 75 : 25) und 3,04 g (0,076 Mol) NaOH in 48 ml Wasser wird 30 Minuten bei 80°C gerührt. Danach lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, rührt für weitere 30 Minuten, saugt den Feststoff ab, wäscht ihn mit 10 ml Wasser und trocknet. Man erhält 12,26 g Feststoff mit einem Isomerenverhältnis cis/trans von 95,0 : 5,0 und einem Wassergehalt von 0,6 Gewichtsprozent.

Durch Ionenchromatographie wurde ein Natriumgehalt von 7,07 Gewichtsprozent festgestellt (theoret.: 10,4%); d.h. es liegt überwiegend ein Gemisch aus (cis-II) und (cis-IV) vor.

Das IR-Spektrum des Produktes zeigt die Abbildung 2.

Für das Natriumsalz (cis-IV, M= Na, n=1) sind folgende Banden charakteristisch:

1687 cm^{-1}, 1573 cm^{-1}, 1386 cm^{-1}, 1334 cm^{-1}, 1295 cm^{-1}, 1090 cm^{-1}, 793 cm^{-1}.

Beispiel 3 (mit NaOH)

100 g eines cis/trans Rohgemisches der Verbindung II (mit A = Me), welches als Hauptkomponenten 66,9 Gew. % cis-Isomer und 22,6 Gew. % trans-Isomer enthält, wird zusammen mit 342 g einer 4%igen wässrigen Natronlauge auf 80 °C erwärmt. Ab ca. 70 °C bildet sich eine klare Lösung. Beim anschließenden Abkühlen der Lösung setzt bei ca. 45 °C spontane Kristallisation ein. Die Kristallsuspension wird noch weiter bis auf 20 °C abgekühlt. Der kristalline Feststoff wird abgesaugt, zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und getrocknet.

Man erhält 43,5 g Feststoff mit einem Gehalt der Verbindungen II und IV (M = Na), der in Summe 91,0 Gew.% II entspricht, bei einem Isomerenverhältnis cis/trans von 97,5 : 2,5.

Beispiel 4 (mit NaOH)

100 g eines cis/trans Rohgemisches der Verbindung II (mit A = Me), welches als Hauptkomponenten 66,9 Gew. % cis-Isomer und 22,6 Gew. % trans-Isomer enthält, wird zusammen mit 452 g einer 6 %igen wässrigen Natronlauge auf 80 °C erwärmt. Ab ca. 60 °C bildet sich eine klare Lösung. Beim anschließenden Abkühlen der Lösung setzt bei ca. 50 °C spontane Kristallisation ein. Die Kristallsuspension wird noch weiter bis auf 20 °C abgekühlt. Der kristalline Feststoff wird abgesaugt, zweimal mit je 75 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 80,4 g Feststoff mit einem Gehalt der Verbindungen II und IV (M = Na) , der in Summe 87,3 Gew.% II entspricht, bei einem Isomerenverhältnis cis/trans von 97,5 : 2,5.

Beispiel 5 (mit NaOH)

100 g eines cis/trans Rohgemisches der Verbindung II (mit A = Me), welches als Hauptkomponenten 66,9 Gew. % cis-Isomer und 22,6 Gew. % trans-Isomer enthält, wird zusammen mit 484 g einer 7 %igen wässrigen Natronlauge auf 80 °C erwärmt. Bei ca. 70 °C bildet sich eine klare Lösung. Beim anschließenden Abkühlen der Lösung setzt bei ca. 50 °C spontane Kristallisation ein. Die Kristallsuspension wird noch weiter bis auf 20 °C abgekühlt. Der kristalline Feststoff wird abgesaugt, mit 150 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 76,4 g Feststoff mit einem Gehalt der Verbindungen II und IV (M = Na), der in Summe 90,6 Gew. % II entspricht, bei einem Isomerenverhältnis cis/trans von 96,9 : 3,1.

Beispiel 6 (mit KOH)

Eine Suspension bestehend aus 19,84 g (0,1 Mol) der Verbindung (II, A = Me; Reinheit 99,9%ig; Isomerenverhältnis cis/trans = 75 : 25) und 5,016 g (0,076 Mol) KOH (85%ig) in 48 ml Wasser wird 30 Minuten bei 80°C gerührt. Danach lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, rührt für weitere 30 Minuten, saugt den Feststoff ab, wäscht ihn mit 10 ml Wasser und trocknet. Man erhält 7,86 g Feststoff mit einem Isomerenverhältnis cis/trans von 98,3 : 1,7 und einem Wassergehalt von 10,28 Gewichtsprozent.

Durch Ionenchromatographie wurde ein Kaliumgehalt von 8,7 Gewichtsprozent festgestellt (theoret.: 16,55%); d.h. es liegt überwiegend ein Gemisch aus (cis-II) und (cis-IV) vor.

Das IR-Spektrum des Produktes zeigt die Abbildung 3.

Für das Kaliumsalz (cis-IV, M=K, n=1) sind folgende Banden charakteristisch:

1679 cm^{-1}, 1576 cm^{-1}, 1393 cm^{-1}, 1267 cm^{-1}.

Beispiel 7 (mit RbOH)

Eine Suspension bestehend aus 19,84 g (0,1 Mol) der Verbindung (II, A = Me; Reinheit 99,9%ig; Isomerenverhältnis cis/trans = 75 : 25) und 15,73 g (0,076 Mol) RbOH (50%ig wässrige Lösung) in 40 ml Wasser wird 30 Minuten bei 80°C gerührt. Danach lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, rührt für weitere 30 Minuten, saugt den Feststoff ab, wäscht ihn mit 10 ml Wasser und trocknet. Man erhält 3,63 g Feststoff mit einem Isomerenverhältnis cis/trans von 99,3 : 0,7 und einem Wassergehalt von 0,44 Gewichtsprozent.

Durch Elementaranaylse wurde ein Rubidiumgehalt von 0,17 Gewichtsprozent festgestellt (theoret.: 30,23%); d.h. es liegt praktisch ausschließlich (cis-II) vor.

Beispiel 8 (mit CsOH)

Eine Suspension bestehend aus 19,84 g (0,1 Mol) der Verbindung (II, A = Me; Reinheit 99,9%ig; Isomerenverhältnis cis/trans = 75 : 25) und 23,02 g (0,076 Mol) CsOH (50%ig wässrige Lösung) in 36 ml Wasser wird 30 Minuten bei 80°C gerührt. Danach lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, rührt für weitere 30 Minuten, saugt den Feststoff ab, wäscht ihn mit 10 ml Wasser und trocknet. Man erhält 3,78 g Feststoff mit einem Isomerenverhältnis cis/trans von 99,2 : 0,8 und einem Wassergehalt von 0,11 Gewichtsprozent.

Durch Elementaranaylse wurde ein Cesiumgehalt von 0,18 Gewichtsprozent festgestellt (theoret.: 40,26%); d.h. es liegt praktisch ausschließlich (cis-II) vor.

Beispiel 9 (mit $Ca(OH)_2$)

Eine Suspension bestehend aus 19,84 g (0,1 Mol) der Verbindung (II, A = Me; Reinheit 99,9%ig; Isomerenverhältnis cis/trans = 75 : 25) und 2,873 g (0,038 Mol) $Ca(OH)_2$ (98%ig) in 48 ml Wasser wird 30 Minuten bei 80°C gerührt. Danach gibt man weitere 15 ml Wasser hinzu, lässt auf Raumtemperatur abkühlen, rührt für weitere 30 Minuten, saugt den Feststoff ab, wäscht ihn mit 10 ml Wasser und trocknet. Man erhält 16,98 g Feststoff mit einem Isomerenverhältnis cis/trans von 88 : 12 und einem Wassergehalt von 3,08 Gewichtsprozent.

Durch Elementaranaylse wurde ein Calciumgehalt von 5,7 Gewichtsprozent festgestellt (theoret.: 9,2%); d.h. es liegt überwiegend ein Gemisch aus (cis-II) und (cis-IV) vor.

Das IR-Spektrum des Produktes zeigt die Abbildung 4.

Für das Calciumsalz (cis-IV, M=Ca, n=2) sind folgende Banden charakteristisch:

1682 cm^{-1}, 1583 cm^{-1}, 1399 cm^{-1}, 1294 cm^{-1}, 797 cm^{-1}.

Beispiel 10 (mit $Ba(OH)_2$)

Eine Suspension bestehend aus 19,84 g (0,1 Mol) der Verbindung (II, A = Me; Reinheit 99,9%ig; Isomerenverhältnis cis/trans = 75 : 25) und 12,358 g (0,038 Mol) $Ba(OH)_2$-Octahydrat (97%ig) in 42 ml Wasser wird 30 Minuten bei 80°C gerührt. Danach gibt man weitere 15 ml Wasser hinzu, lässt auf Raumtemperatur abkühlen, rührt für weitere 30 Minuten, saugt den Feststoff ab, wäscht ihn mit 10 ml Wasser und trocknet. Man erhält 16,98 g Feststoff mit einem Isomerenverhältnis cis/trans von 94,2 : 5,8 und einem Wassergehalt von 10,86 Gewichtsprozent.

Durch Elementaranaylse wurde ein Bariumgehalt von 14 Gewichtsprozent festgestellt (theoret.: 25,83%); d.h. es liegt überwiegend ein Gemisch aus (cis-II) und (cis-IV) vor.

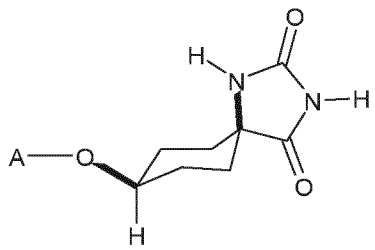
Das IR-Spektrum des Produktes zeigt die Abbildung 5.

Für das Bariumsalz (cis-IV, M=Ba, n=2) sind folgende Banden charakteristisch:

1682 cm^{-1}, 1573 cm^{-1}, 1389 cm^{-1}, 1293 cm^{-1}, 799 cm^{-1}.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Isolierung von cis-Hydantoinen der Formel (cis-II)

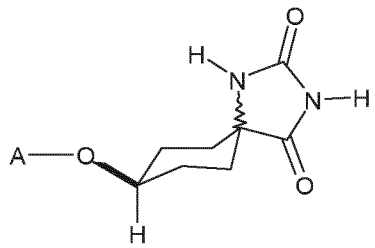


(cis-II)

in welcher

A für C_1 – C_6-Alkyl steht,

dadurch gekennzeichnet, dass man ein Isomerengemisch der Formel (II)



(II)

in welcher A die oben genannte Bedeutung hat

mit einer wässrigen Lösung eines Alkali- oder Erdalkalihydroxids verrührt und anschließend das cis-Isomer isoliert.

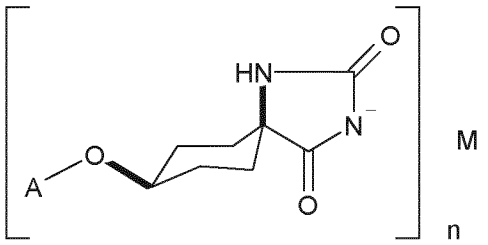
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei A für C_1 – C_4-Alkyl steht.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei A für Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, Butyl oder i-Butyl steht.

4. Verahren gemäß Anspruch 1, wobei A für Methyl steht.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Lithium-, Natrium-, Kalium-, Caesium-, Magnesium-, Rubidium-, Calcium- oder Bariumhydroxid eingesetzt werden.

6. Verbindungen der Formel (cis-IV)



(cis-IV)

in welcher

A für C_1 – C_6-Alkyl steht,

M für ein Alkalikation oder für ein Erdalkalikation steht, und

n für 1 steht, wenn M ein Alkalikation ist

oder

für 2 steht, wenn M ein Erdalkalikation ist.

7. Verbindungen der Formel (cis-IV) gemäß Anspruch 6,

in welcher

A für Methyl steht,

M für Li^+, Na^+ oder K^+ steht und

n für 1 steht.

8. Verbindungen der Formel (cis-IV) gemäß Anspruch 6,

in welcher

M für Na^+ steht und

n für 1 steht.

9. Hydrate der Verbindungen der Formel (cis-IV) gemäß Anspruch 6.

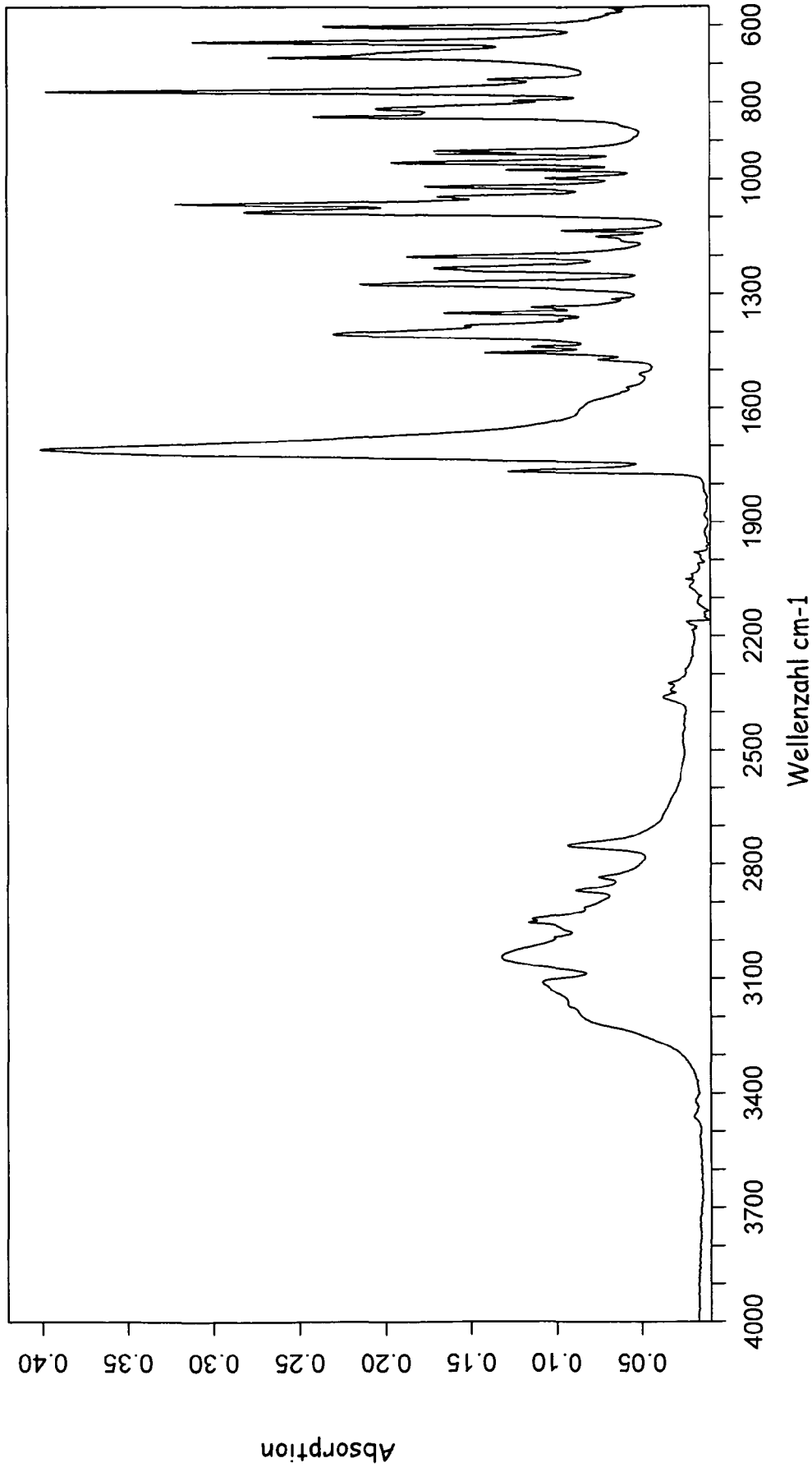


Abbildung
Fig. 1

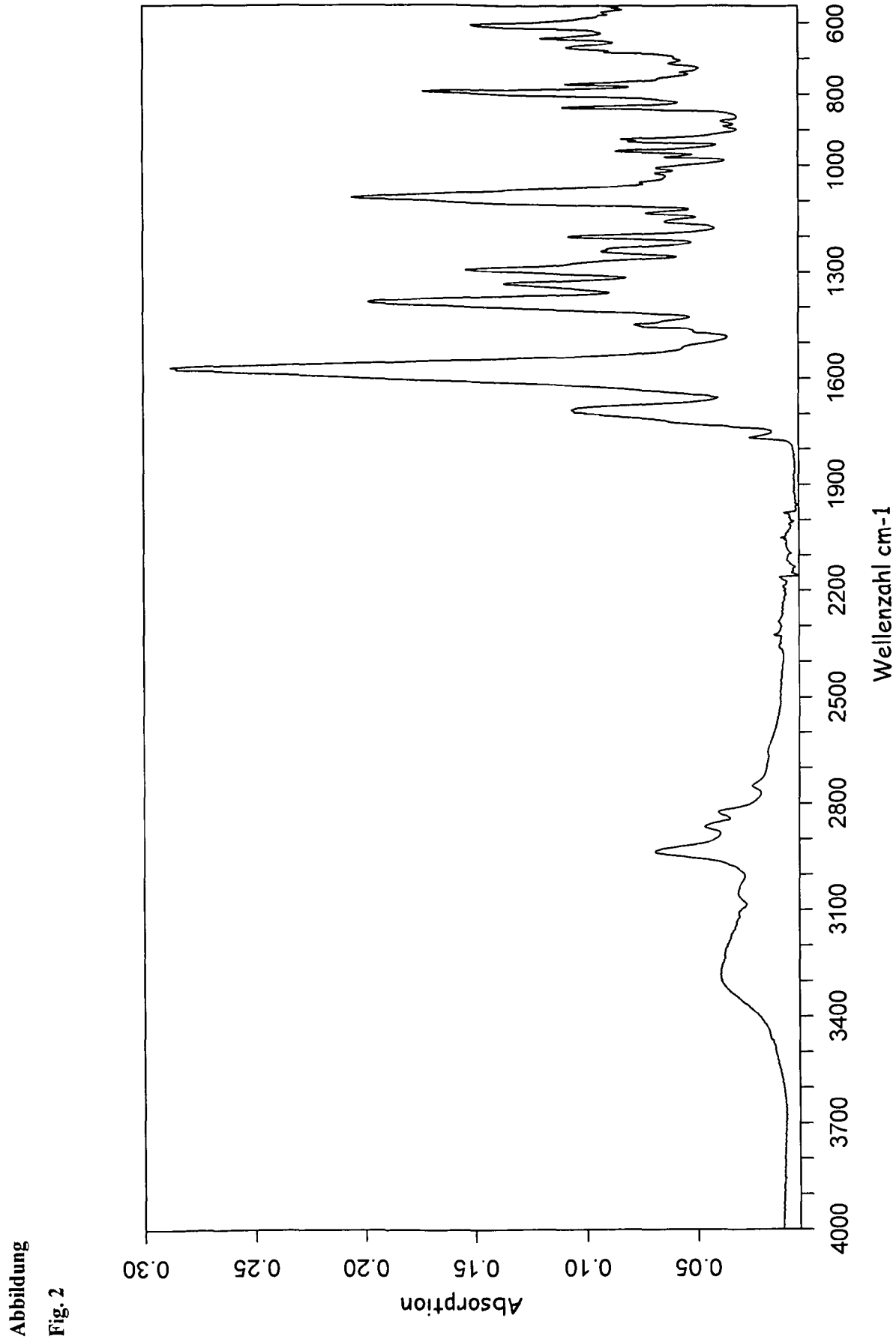


Abbildung
Fig. 2

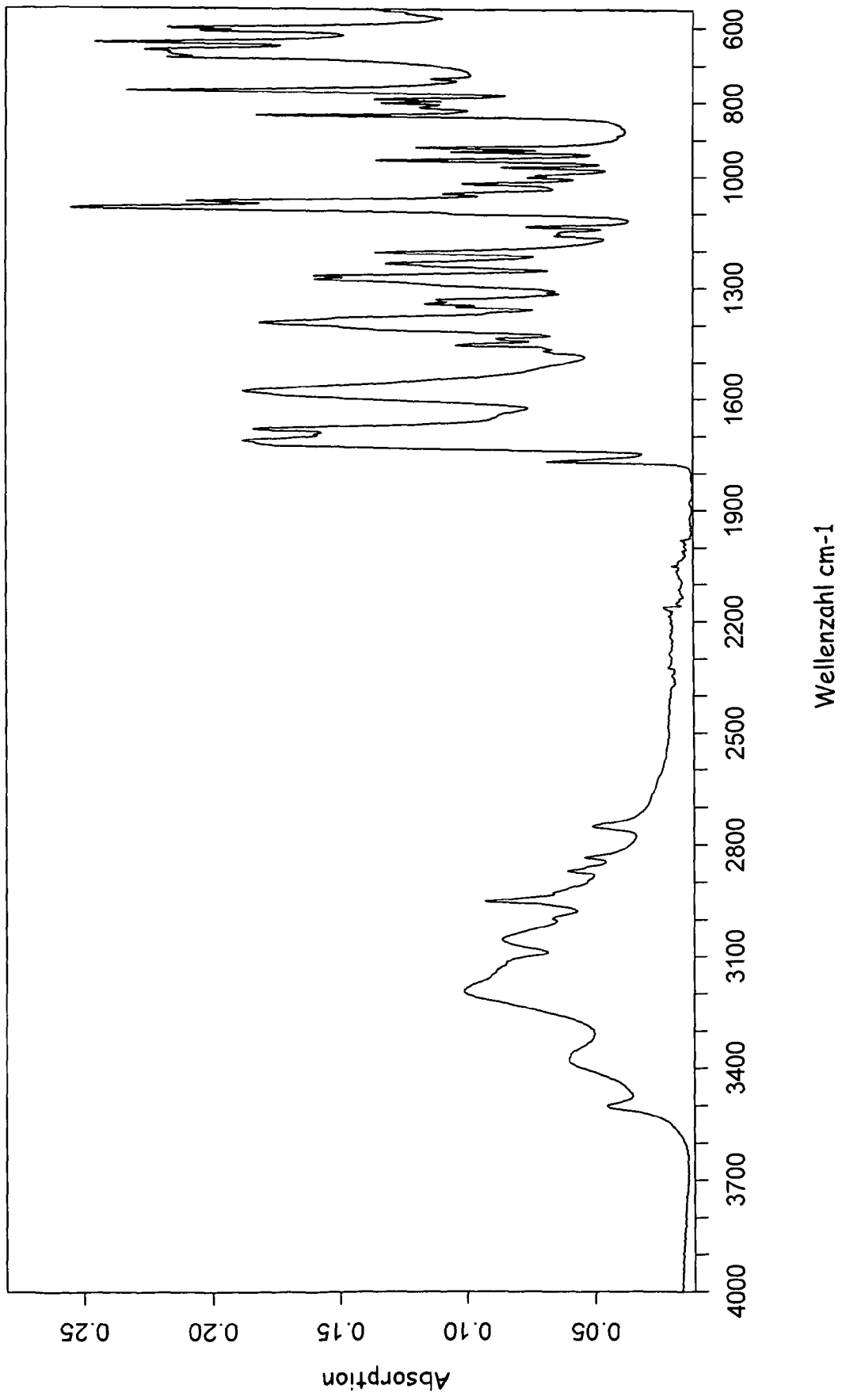


Abbildung
Fig. 3

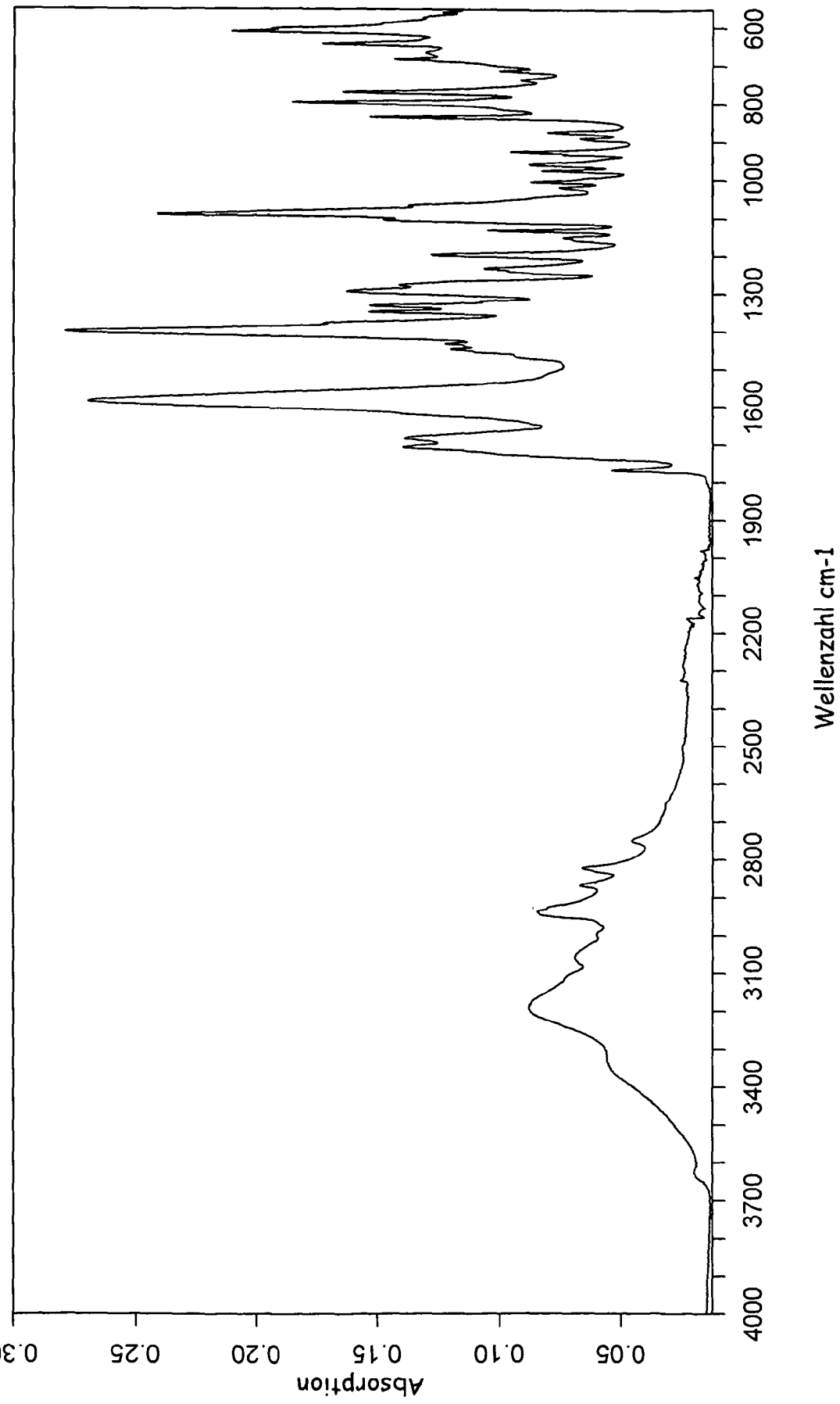


Abbildung
Fig. 4

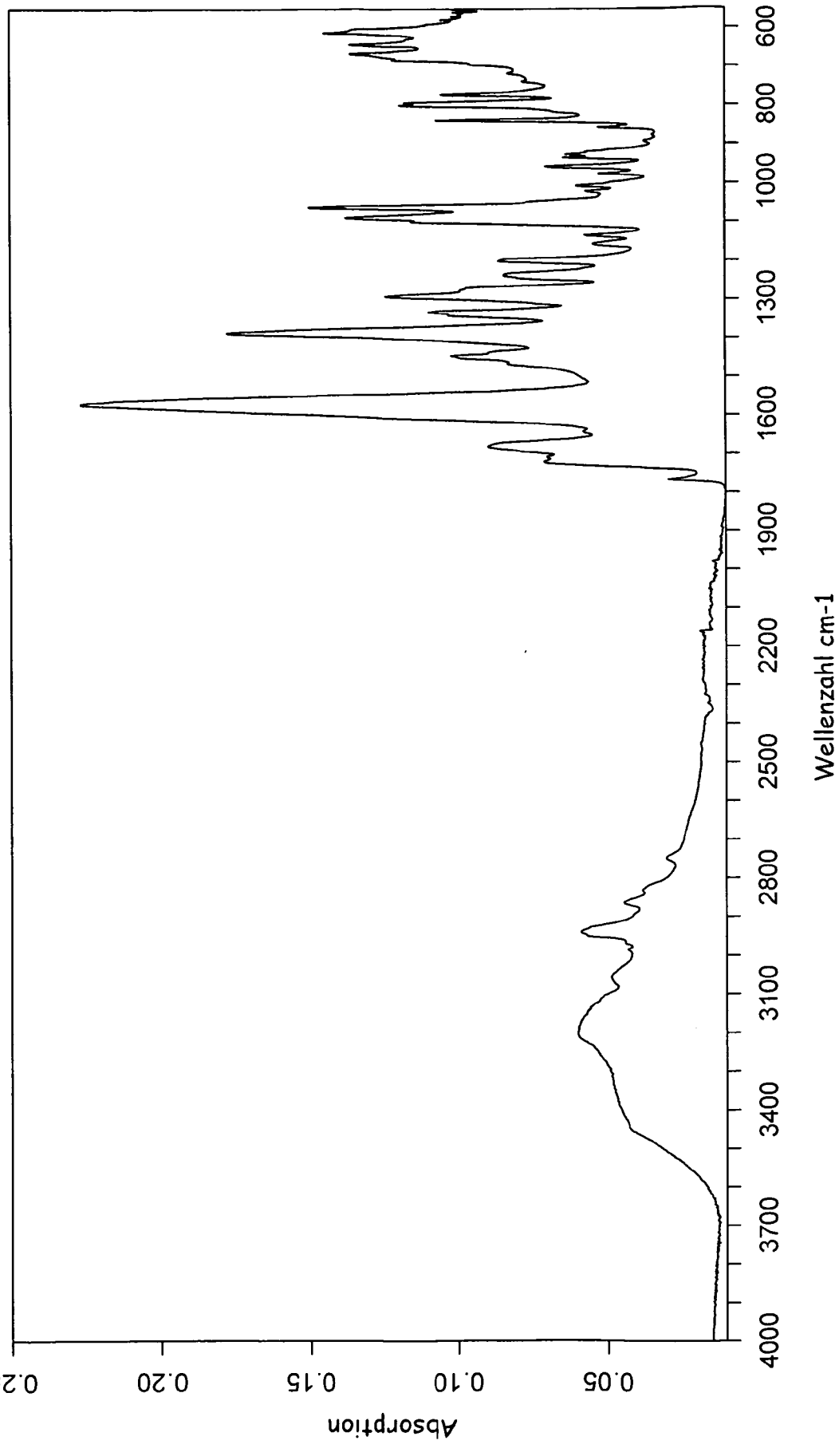


Abbildung
Fig. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/053810

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D235/02
ADD.

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)
C07D

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)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/02532 A1 (BAYER AG [DE]; HIMMLER THOMAS [DE]; FISCHER REINER [DE]; GALLENKAMP BE) 10 January 2002 (2002-01-10) the whole document -----	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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
27 March 2012	16/04/2012

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, Fax: (+31-70) 340-3016	Megido, Benigno

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/053810

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0202532 A1	10-01-2002	AT 394379 T	15-05-2008
		AU 7250401 A	14-01-2002
		BR 0112245 A	24-06-2003
		CN 1436176 A	13-08-2003
		CN 1616436 A	18-05-2005
		DE 10032587 A1	17-01-2002
		DK 1309562 T3	11-08-2008
		EP 1309562 A1	14-05-2003
		ES 2305090 T3	01-11-2008
		HK 1057897 A1	19-08-2005
		IL 153561 A	07-08-2008
		IL 190905 A	31-05-2010
		JP 2004502678 A	29-01-2004
		MX PA02012889 A	30-07-2004
		US 2004039223 A1	26-02-2004
		US 2007043219 A1	22-02-2007
		US 2009156402 A1	18-06-2009
		WO 0202532 A1	10-01-2002
		ZA 200300005 A	02-01-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2012/053810

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D235/02
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/02532 A1 (BAYER AG [DE]; HIMMLER THOMAS [DE]; FISCHER REINER [DE]; GALLENKAMP BE) 10. Januar 2002 (2002-01-10) das ganze Dokument -----	1-9

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
27. März 2012	16/04/2012

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Megido, Benigno

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2012/053810

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0202532 A1	10-01-2002	AT 394379 T	15-05-2008
		AU 7250401 A	14-01-2002
		BR 0112245 A	24-06-2003
		CN 1436176 A	13-08-2003
		CN 1616436 A	18-05-2005
		DE 10032587 A1	17-01-2002
		DK 1309562 T3	11-08-2008
		EP 1309562 A1	14-05-2003
		ES 2305090 T3	01-11-2008
		HK 1057897 A1	19-08-2005
		IL 153561 A	07-08-2008
		IL 190905 A	31-05-2010
		JP 2004502678 A	29-01-2004
		MX PA02012889 A	30-07-2004
		US 2004039223 A1	26-02-2004
		US 2007043219 A1	22-02-2007
		US 2009156402 A1	18-06-2009
		WO 0202532 A1	10-01-2002
		ZA 200300005 A	02-01-2004