

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 518**

51 Int. Cl.:
C07D 209/20 (2006.01) **C07D 209/08** (2006.01)
A23L 1/226 (2006.01) **C07C 229/36** (2006.01)
A23L 1/236 (2006.01) **C07C 51/353** (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) **C07C 51/38** (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) **C07C 59/285** (2006.01)
A23G 3/00 (2006.01) **C07C 59/347** (2006.01)
A23L 1/221 (2006.01) **C07C 59/48** (2006.01)
C07C 229/00 (2006.01)
C07C 227/08 (2006.01)
C07C 251/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02783682 .4**
96 Fecha de presentación: **29.11.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1466890**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.10.2004**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de compuestos de ácido glutámico e intermedios de los mismos y nuevos intermedios usados en los procedimientos**

30 Prioridad:
27.12.2001 JP 2001396300
23.05.2002 JP 2002149069
23.05.2002 JP 2002149078
21.06.2002 JP 2002182032

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.06.2012

73 Titular/es:
AJINOMOTO CO., INC.
15-1 KYOBASHI 1-CHOME, CHUO-KU
TOKYO 104-8315, JP

72 Inventor/es:
KAWAHARA, Shigeru;
AMINO, Yusuke;
MORI, Kenichi;
FUNAKOSHI, Nao y
TAKEMOTO, Tadashi

74 Agente/Representante:
de Elizaburu Márquez, Alberto

ES 2 383 518 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

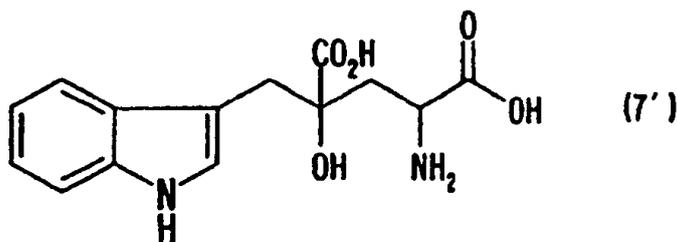
Procedimientos para la preparación de compuestos de ácido glutámico e intermedios de los mismos y nuevos intermedios usados en los procedimientos.

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a procesos para producir compuestos de ácido glutámico que incluyen típicamente monatina, que son útiles como intermediarios de producción para edulcorantes o productos farmacéuticos, así como intermediarios de producción para los mismos, incluyendo un intermediario nuevo importante. Más específicamente, la invención se refiere a un proceso para producir industrialmente en forma eficiente los compuestos de ácido glutámico, un proceso para producir intermediarios de producción para los mismos, incluyendo un intermediario nuevo, y un proceso para producir monatina ópticamente activa, un proceso para producir intermediarios de producción para los mismos, incluyendo un intermediario nuevo, y similares.

Técnica anterior

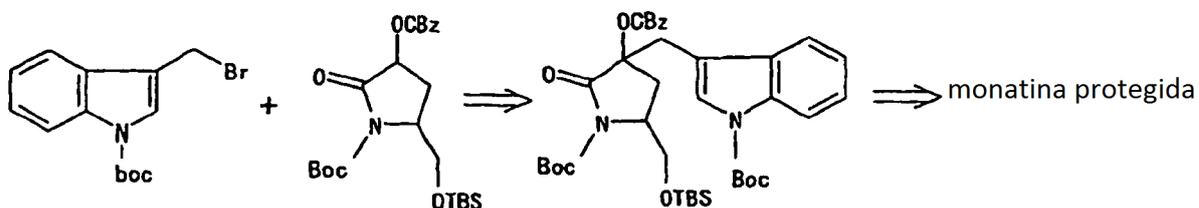
- 15 Los compuestos de ácido glutámico que incluyen típicamente monatina son compuestos prometedores para su uso como edulcorante o intermediarios de producción para productos farmacéuticos y similares. Por ejemplo, se ha conocido que ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-aminoglutarico (3-(1-amino-1,3-dicarboxi-3-hidroxi-4-il)indol), a veces denominado "monatina" de aquí en adelante) representado por la siguiente fórmula (7') en la forma (2S, 4S) está contenida en la raíz de una planta *Schlerochiton ilicifolius* y tiene dulzor en un nivel varias cientos de veces más que la sacarosa (véase el documento JP-A-64-25757 (US 4.975.298)).



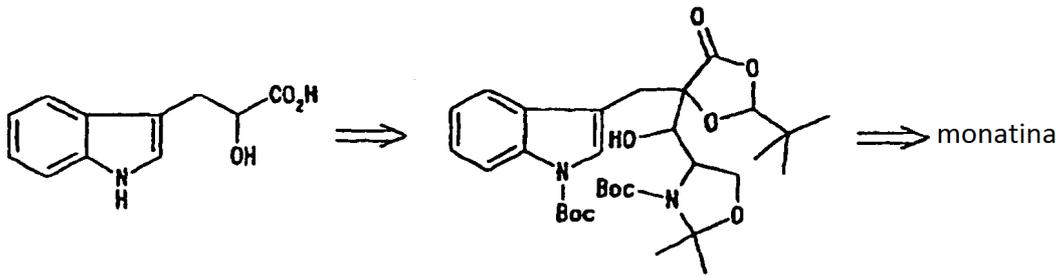
- 20 En la especificación, el término "monatina" no se limita a la forma (2S, 4S) de origen natural sino que se utilice como nombre genérico del ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-aminoglutarico (3-(1-amino-1,3-dicarboxi-3-hidroxi-4-il)indol) incluyendo los isómeros individuales en las formas de (2S, 4S), (2S, 4R), (2R, 4S), y (2R, 4R).

Se han emitido los siguientes informes acerca de los procesos para producir monatina (los siguientes ejemplos (2) a (5)) y sonatina protegida (el siguiente ejemplo (1)).

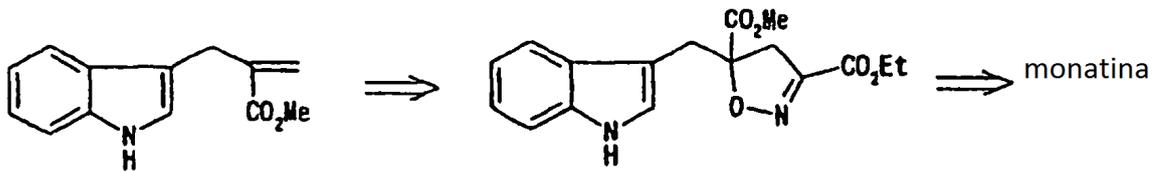
- 25 (1) Proceso descrito en Tetrahedron Letters, 2001, Volumen 42, No. 39, páginas 6793-6796;



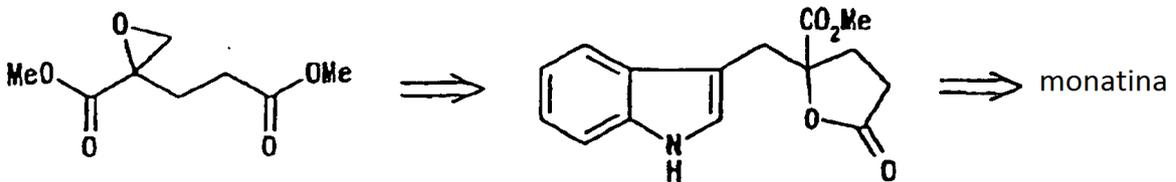
- (2) Proceso descrito en Organic Letters, 2000, Volumen 2, No. 19, páginas 2967-2970;



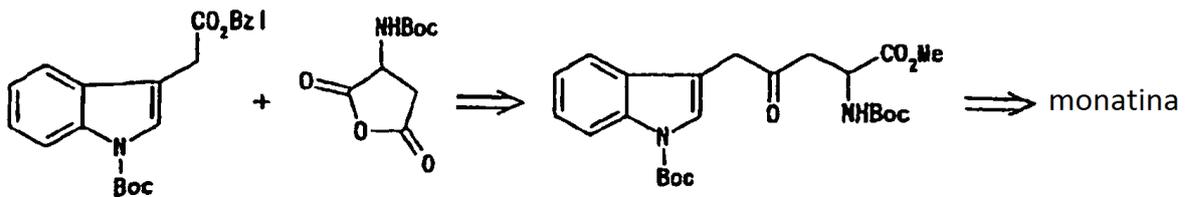
(3) Proceso descrito en el documento USP 5.994.559;



5 (4) Proceso descrito en Synthetic Communications, 1994, Volumen 24, No. 22, páginas 3197-3211;



(5) Proceso descrito en Synthetic Communications, 1993, Volumen 23, No. 18, páginas 2511-2526 y US 4,975, 298 y US 5,128,164;



10 Debido a que cualquiera de los procesos requiere múltiples etapas, sin embargo, la práctica industrial de los

procesos realmente incluye mucha dificultad. Algunas de las referencias que se muestran más arriba u otras referencias (véase T. Kitahara, et al., Japanese Agrochemical Association, the 2000-th Conference, Abstracts de Proceedings, 3B128(3 (página 221)) describe el examen de procesos para producir monatina ópticamente activa. Sin embargo, desfavorablemente, los procesos requieren múltiples etapas e incluyen etapas que son etapas muy arduas de practicar industrialmente. De ese modo, se ha deseado desarrollar un proceso industrial para producir eficientemente compuestos de ácido glutámico que incluyen típicamente monatina, particularmente un proceso industrial para producir eficientemente monatina ópticamente activa.

Divulgación de la invención

(Problema de la invención)

Los problemas que deben ser resueltos por la invención son proporcionar procesos para producir industrialmente y eficientemente compuestos de ácido glutámico que incluyen típicamente monatina e intermediarios de producción para los mismos (incluyendo formas de sales de los mismos) y proporcionar intermediarios importantes para los mismos. Más específicamente, la invención proporciona un proceso para producir industrialmente en forma eficiente compuestos de ácido glutámico, un proceso para producir intermediarios de producción para los mismos, incluyendo intermediarios nuevos importantes.

(Medios para resolver los problemas)

Los inventores han realizado investigaciones para resolver los problemas. Los inventores han descubierto que los compuestos de ácido glutámico que incluyen típicamente monatina (incluyendo formas de sal de los mismos) pueden producirse eficientemente mediante la condensación de un compuesto de ácido pirúvico específico y ácido oxalacético o ácido pirúvico junto con reacción aldólica cruzada para producir compuestos de ácido cetoglutámico como precursores de los compuestos de ácido glutámico previstos y después mediante la conversión del grupo carbonilo en los compuestos de ácido cetoglutámico resultantes al grupo amino.

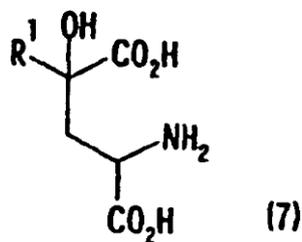
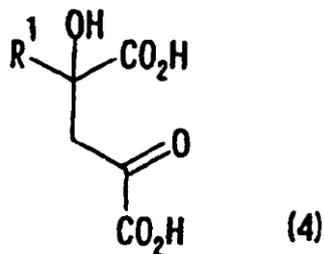
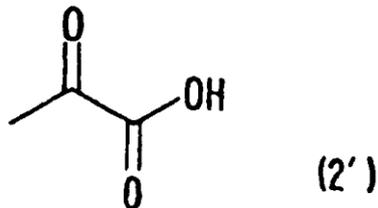
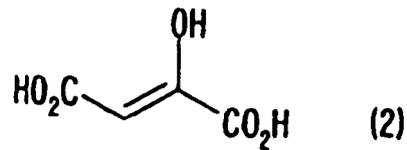
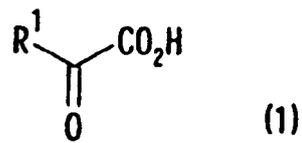
En el caso de la reacción aldólica que utiliza compuestos de carbonilo de diferentes tipos como en la invención, generalmente, se producen cuatro tipos de productos en la mezcla a través de la autoreacción aldólica de los mismos tipos de compuestos y la reacción aldólica cruzada de diferentes tipos de compuestos. Aunque la reacción aldólica de autocondensación de ácido oxalacético (Journal de Organic Chemistry, 1973, Volumen 38, No. 20, páginas 3582-3585) o ácido pirúvico (Journal de American Chemical Society, 1964, Volumen 86, páginas 2805-2810; Analytical Chemistry, 1986, Volumen 58, No. 12, páginas 2504-2510) ya es conocida, tal como lo es la reacción aldólica cruzada en un sistema que incluye un compuesto carbonilo que no se condensa consigo mismo, tal como ácido glioxílico o ácido oxalacético, de manera que un producto siempre puede obtenerse relativamente fácilmente (Tetrahedron Letters, 1987, Volumen 28, páginas 1277-1280), no ha habido ningún informe acerca de cualquier ejemplo para obtener selectivamente un producto simple de reacción aldólica cruzada entre compuestos de ácido oxalacético o ácido pirúvico y ácido pirúvico.

Adicionalmente, se describe que una monatina ópticamente activa puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de ácido glutámico de la siguiente fórmula (9) con una amina específica ópticamente activa para formar una sal de diastereómero, cristalizando después y separando la sal de diastereómero resultante, disociando además la sal de diastereómero o intercambiando la sal de diastereómero con una sal diferente para obtener un compuesto de ácido glutámico ópticamente activo, convirtiendo después el grupo alcoxiimino (o grupo hidroxiiimino) de la sal de diastereómero o el compuesto de ácido glutámico ópticamente activo en un grupo amino, cristalizando la monatina resultante representada por la siguiente fórmula (13) (racemato en la posición 2) en un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico.

En base a muchos hallazgos descritos más arriba, la invención finalmente se ha logrado.

En otras palabras, la invención incluye invenciones que se refieren a los siguientes procesos de producción [1] a [10] y la sustancia nueva [11] en sus diversos modos individuales.

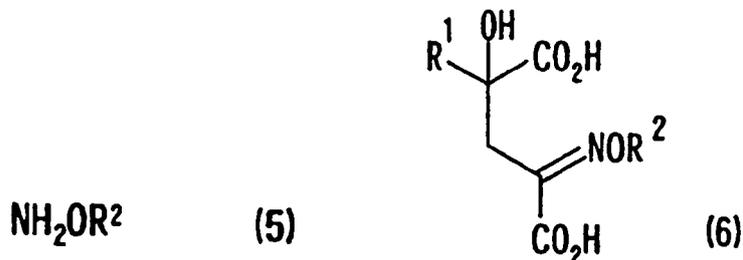
[1] Un proceso para producir un compuesto de ácido glutámico representado por la siguiente fórmula (7) o una sal del mismo, incluyendo una etapa para tratar un compuesto de ácido pirúvico representado por la siguiente fórmula (1) y ácido oxalacético representado por la siguiente fórmula (2) mediante una reacción aldólica cruzada y reacción de descarboxilación o para tratar el compuesto de ácido pirúvico (excepto ácido pirúvico) y un ácido pirúvico representado por la siguiente fórmula (2') mediante una reacción aldólica cruzada, para obtener un compuesto de ácido cetoglutámico representado por la siguiente fórmula (4) o una sal del mismo, y una etapa para convertir el grupo carbonilo del compuesto de ácido cetoglutámico o una sal del mismo en un grupo amino, donde el compuesto de ácido pirúvico, ácido oxalacético y ácido pirúvico pueden estar individualmente en formas de sal de los mismos:



5 En las fórmulas anteriores, R¹ representa un grupo seleccionado de grupos alquilo, grupos arilo, grupos aralquilo y grupos hidrocarburo que contienen anillos heterocíclicos; y R¹ puede tener al menos un sustituyente seleccionado de átomos de halógeno, grupo hidroxilo, grupos alquilo con uno a tres átomos de carbono, grupos alcoxi con uno a tres átomos de carbono y grupo amino.

[2] Un proceso según lo que se describe más arriba en el punto [1], donde la etapa para convertir el grupo carbonilo del compuesto de ácido cetoglutarico representado por la fórmula (4) o una sal del mismo en un grupo amino incluye

una etapa para hacer reaccionar un compuesto amina representado por la siguiente fórmula (5) o una sal del mismo con el ácido cetoglutárico o una sal del mismo, para obtener un compuesto de ácido glutárico representado por la siguiente fórmula (6) o una sal del mismo, y una etapa para tratar el compuesto de ácido glutárico resultante o una sal del mismo mediante reacción de reducción:



5

en las fórmulas anteriores, R^1 representa un grupo seleccionado de grupos alquilo, grupos arilo, grupos aralquilo y grupos hidrocarburo que contienen anillos heterocíclicos; R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de grupos alquilo, grupos arilo y grupos aralquilo; y R^1 puede tener al menos un sustituyente seleccionado de átomos de halógeno, grupo hidroxilo, grupos alquilo con uno a tres átomos de carbono, grupos alcoxi con uno a tres átomos de carbono y grupo amino.

10

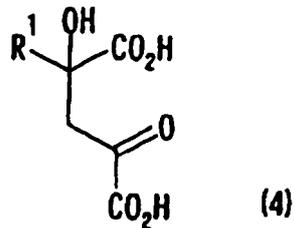
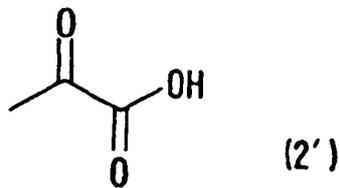
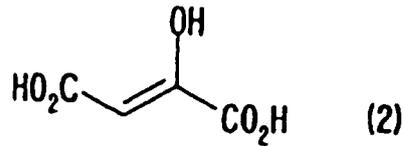
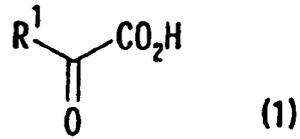
[3] Un proceso según lo que se describe más arriba en el punto [1], en el que la etapa para convertir el grupo carbonilo del ácido cetoglutárico representado por la fórmula (4) o una sal del mismo en un grupo amino incluye una etapa para tratar el compuesto de ácido cetoglutárico o una sal del mismo mediante aminación reductora.

15

[4] Un proceso según lo que se describe más arriba en el punto [1] a [3], en el que la reacción aldólica cruzada se lleva a cabo dentro de un intervalo de pH 10 a 14.

20

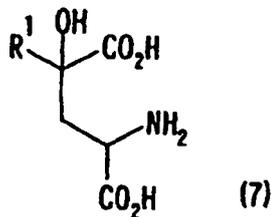
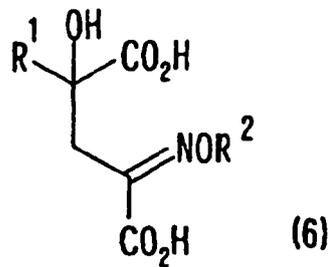
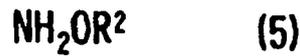
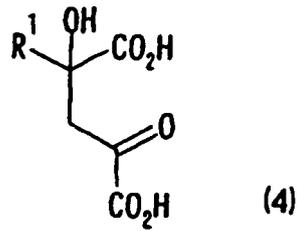
[5] Un proceso para producir un compuesto de ácido cetoglutárico representado por la siguiente fórmula (4) o una sal del mismo, incluyendo una etapa para tratar un compuesto de ácido pirúvico representado por la siguiente fórmula (1) y ácido oxalacético representado por la siguiente fórmula (2) mediante una reacción aldólica cruzada y reacción de descarboxilación, o para tratar el compuesto de ácido pirúvico (excepto ácido pirúvico) y un ácido pirúvico representado por la siguiente fórmula (2') mediante una reacción aldólica cruzada, en la que el compuesto de ácido pirúvico, ácido oxalacético y ácido pirúvico pueden estar individualmente en las formas de sal de los mismos:



5 En las fórmulas anteriores, R¹ representa un grupo seleccionado de grupos alquilo, grupos arilo, grupos aralquilo y grupos hidrocarburo que contienen anillos heterocíclicos; y R¹ puede tener al menos un sustituyente seleccionado de átomos de halógeno, grupo hidroxilo, grupos alquilo con uno a tres átomos de carbono, grupos alcoxi con uno a tres átomos de carbono y grupo amino.

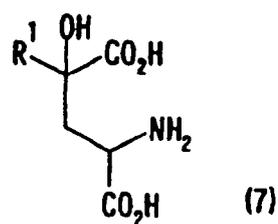
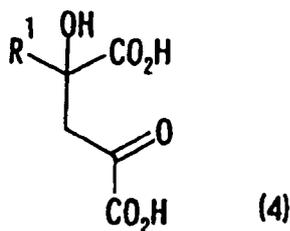
[6] Un proceso según lo que se describe más arriba en el punto [5], en el que la reacción aldólica cruzada se lleva a cabo dentro de un intervalo de pH 10 a 14.

10 [7] Un proceso para producir un compuesto de ácido glutámico representado por la siguiente fórmula (7) o una sal del mismo, incluyendo una etapa para hacer reaccionar un compuesto de ácido cetoglutarico representado por la siguiente fórmula (4) o una sal del mismo con un compuesto amina representado por la siguiente fórmula (5) o una sal del mismo, para obtener un compuesto de ácido glutámico representado por la siguiente fórmula (6) o una sal del mismo, y una etapa para tratar el compuesto de ácido glutámico resultante o una sal del mismo mediante una reacción de reducción:



5 en las fórmulas anteriores, R¹ representa un grupo seleccionado de grupos alquilo, grupos arilo, grupos aralquilo y grupos hidrocarburo que contienen anillos heterocíclicos; R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de grupos alquilo, grupos arilo y grupos aralquilo; y R¹ puede tener al menos un sustituyente seleccionado de átomos de halógeno, grupo hidroxilo, grupos alquilo con uno a tres átomos de carbono, grupos alcoxi con uno a tres átomos de carbono y grupo amino.

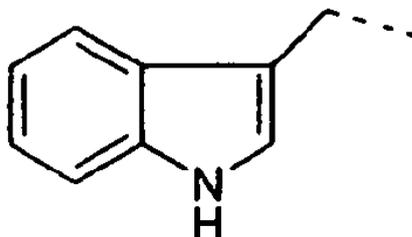
10 [8] Un proceso para producir un compuesto de ácido glutámico representado por la siguiente fórmula (7) o una sal del mismo, incluyendo una etapa para tratar un compuesto de ácido cetoglutámico representado por la siguiente fórmula (4) o una sal del mismo mediante una reacción de afinación reductora:



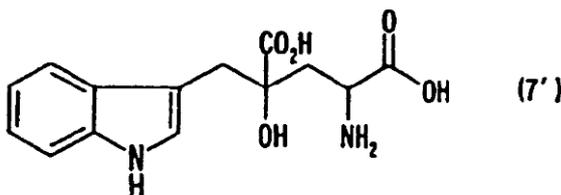
en las fórmulas anteriores, R¹ representa un grupo seleccionado de grupos alquilo, grupos arilo, grupos aralquilo y

grupos hidrocarburo que contienen anillos heterocíclicos; y R^1 puede tener al menos un sustituyente seleccionado de átomos de halógeno, grupo hidroxilo, grupos alquilo con uno a tres átomos de carbono, grupos alcoxi con uno a tres átomos de carbono y grupo amino.

- 5 [9] Un proceso en conformidad con uno cualquiera de los puntos [1] a [8], en el que el grupo R^1 es un grupo 3-indolilmetilo que tiene la siguiente fórmula

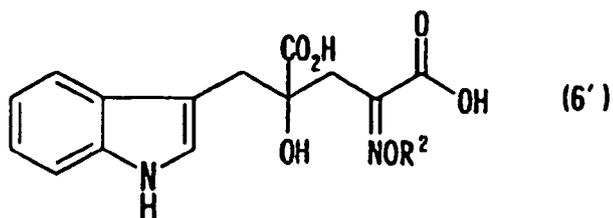
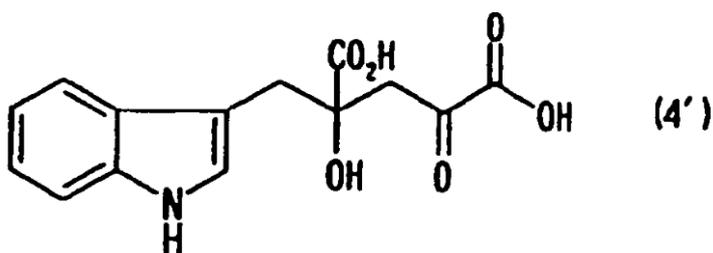


- [10] Un proceso para producir monatina representada por la siguiente fórmula estructural (7') (incluyendo formas de sal de los mismos), el proceso que pasa por un proceso en conformidad con uno cualquiera de los puntos [1] a [9]:



10

- [24] Un compuesto representado por uno cualquiera de las siguientes fórmulas (4') o (6') (incluyendo formas de sal de los mismos), donde en las fórmulas, R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo;



15

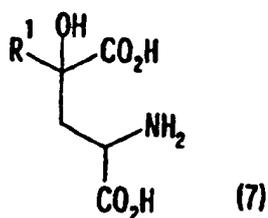
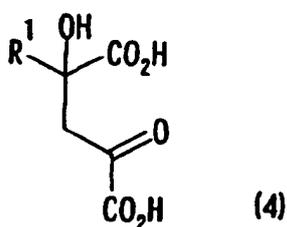
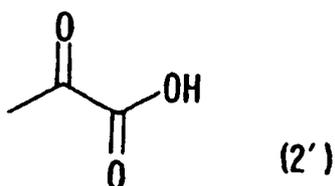
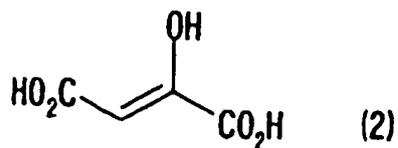
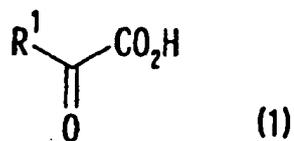
5 en el caso donde un compuesto se utiliza o se prepara en una forma de sal apropiada en conformidad con la invención, no existe limitación específica en la forma de sal. Dicha forma de sal incluye por ejemplo sal de sodio, sal de potasio, sal de litio, sal de magnesio, sal de calcio, sal de amonio, y sal de dicitohexilamonio. Mediante un proceso de formación de sal, proceso de desalación, proceso de intercambio de sal y similares tal como ya se conocen para el uso de rutina, puede producirse la sal prevista.

Modo de llevar a cabo la invención

El modo para llevar a cabo la invención ahora se describirá en mayor detalle más abajo.

10 (Producción de un compuesto de ácido cetoglutárico mediante la reacción aldólica cruzada y reacción de descarboxilación entre un compuesto de ácido pirúvico y ácido oxalacético y preparación de derivados del compuesto de ácido glutámico)

15 Un compuesto de ácido pirúvico representado por la siguiente fórmula (1) y ácido oxalacético representado por la siguiente fórmula (2) son tratados mediante una reacción aldólica cruzada y reacción de descarboxilación o un compuesto de ácido pirúvico (excluyendo ácido pirúvico) y ácido pirúvico representado por la siguiente fórmula (2') son tratados mediante reacción aldólica, para obtener un compuesto de ácido cetoglutárico representado por la siguiente fórmula (4) o una sal del mismo, y después, el grupo carbonilo del compuesto de ácido cetoglutárico o una sal del mismo se convierte en un grupo amino, para producir un compuesto de ácido glutámico representado por la siguiente fórmula (7) o una sal del mismo. En este caso, el compuesto de ácido pirúvico, ácido oxalacético y ácido pirúvico puede estar individualmente en formas de sal.



En las fórmulas, R^1 representa un grupo seleccionado de grupos alquilo, grupos arilo, grupos aralquilo y grupos hidrocarburo que contienen anillos heterocíclicos. Estos grupos pueden tener al menos un sustituyente seleccionado de átomos de halógeno (átomo de yodo, átomo de bromo, átomo de cloro, átomo de flúor, etc.), grupo hidroxilo, grupos alquilo con uno a tres átomos de carbono, grupos alcoxi con uno a tres átomos de carbono y grupo amino.

Como R^1 , son preferentes los grupos alquilo, grupos arilo, grupos aralquilo y grupos hidrocarburo que contienen anillos heterocíclicos con uno a once átomos de carbono (nunca incluyendo el número de carbonos en los sustituyentes si estos grupos contienen sustituyentes). Por ejemplo, R^1 incluye grupos alquilo tales como grupo isopropilo, grupo isobutilo y grupo 1-metilpropilo, grupos arilo tales como grupo fenilo y grupo 3-indolilo, grupos aralquilo tales como grupo bencilo, grupo 2-feniletilo y grupo 2-naftilmetilo y grupos hidrocarburo que contienen anillos heterocíclicos tales como grupo 3-indolilmetilo y grupo 3-(6-metilindolil)metilo.

Para la reacción aldólica entre el compuesto de ácido pirúvico representado por la fórmula (1) y el ácido pirúvico

representado por la fórmula (2'), en la presente memoria, nunca es el caso de que el compuesto de ácido pirúvico representado por la fórmula (1) sea ácido pirúvico, a saber el caso en que R¹ sea un grupo metilo (un grupo alquilo con un átomo de carbono) .

5 Los ejemplos de R¹ con sustituyentes incluyen R¹ que tiene un anillo aromático o anillo heterocíclico, siempre que el anillo aromático o anillo heterocíclico contenga al menos un sustituyente seleccionado de grupos alquilo con uno a tres átomos de carbono, grupos alcoxi con uno a tres átomos de carbono, y grupo aminos. Cuando un grupo bencilo o grupo 3-indolilmetilo por ejemplo se selecciona como R¹ en la fórmula, específicamente, el anillo benceno o anillo indol contenido en el grupo puede contener al menos un sustituyente seleccionado de átomos de halógeno (átomo de yodo, átomo de bromo, átomo de cloro, átomo de flúor, etc.), grupo hidroxilo, grupos alquilo con uno a tres átomos de carbono, grupos alcoxi con uno a tres átomos de carbono, y grupo amino.

10 En el caso donde R¹ es un grupo 3-indolilmetilo, en otras palabras, donde se utiliza ácido indol-3- pirúvico (fórmula 1') como el compuesto de ácido pirúvico, puede obtenerse ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutarico (fórmula 4') o una sal del mismo, y es un intermediario importante para la producción de monatina. Posteriormente, convirtiendo el grupo carbonilo del ácido cetoglutarico o una sal del mismo en un grupo amino, puede producirse monatina (fórmula 7') o una sal de la misma.

(Reacción aldólica cruzada)

La reacción aldólica cruzada preferentemente e lleva a cabo en condiciones alcalinas. El compuesto de ácido pirúvico y ácido oxalacético, o el compuesto de ácido pirúvico (excluyendo ácido pirúvico) y ácido pirúvico puede estar presente en un disolvente apropiado para la reacción.

20 Como disolvente de reacción, son preferentes los disolventes polares tales como agua, metanol, etanol, propanol, acetonitrilo y metilformamida o disolventes mixtos de los mismos. Particularmente, son preferentes agua y un disolvente mixto (disolvente orgánico hidratado) de agua y disolventes polares.

El pH del disolvente está dentro de un intervalo de preferentemente 10 a 14, más preferentemente 10,5 a 14, aún más preferentemente 11 a 13.

25 Cuando el pH es demasiado alto, es probable que el rendimiento disminuya. Cuando el pH es demasiado bajo, es probable que se produzcan reacciones secundarias durante la reacción aldólica cruzada.

30 Pueden utilizarse satisfactoriamente bases para lograr estos pH en condiciones alcalinas, e incluyen, por ejemplo, bases inorgánicas tales como sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinos térreos incluyendo hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos térreos, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de calcio, y bases orgánicas tales como trietilamina.

Aunque la cantidad de ácido oxalacético o ácido pirúvico que debe utilizarse respecto de la cantidad del compuesto de ácido pirúvico no tiene limitación específica y el rendimiento de la reacción probablemente debe mejorarse cuando el ácido pirúvico se utiliza en exceso, generalmente se utilizan uno a diez equivalentes y preferentemente 3 a 6 equivalentes respecto de un equivalente del compuesto de ácido pirúvico.

35 La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de reacción dentro de un intervalo de preferentemente -10 a 70°C, más preferentemente 10 a 50°C. Cuando la temperatura de reacción es demasiado baja, la reacción prevista avanza tan lentamente que posiblemente se produzcan reacciones secundarias. Cuando la temperatura de reacción es alta, el compuesto de ácido cetoglutarico (o una sal del mismo) posiblemente se descomponga.

40 El tiempo de reacción no tiene ninguna limitación específica, y generalmente es 1 a 72 horas, preferentemente 3 a 24 horas.

(Reacción de descarboxilación)

45 La reacción que emplea ácido oxalacético después avanza a una reacción de descarboxilación, para obtener posteriormente el compuesto de ácido cetoglutarico previsto (o una sal del mismo). La reacción de descarboxilación del condensado de la reacción aldólica entre el ácido oxalacético y el compuesto de ácido pirúvico puede lograrse mediante una reacción de descarboxilación espontánea. Sin embargo, la reacción de descarboxilación puede llevarse a cabo efectivamente mediante la adición de un ácido o un ion de metal o ambos a la solución de la reacción. El ácido para su uso después incluye por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácidos sólidos tales como resinas de intercambio iónico, si bien el ion de metal incluye por ejemplo iones de metales de transición tales como ion de níquel, ion de cobre, e ion de hierro. Como temperatura de reacción, puede seleccionarse preferentemente aproximadamente -10 a 100°C, más preferentemente aproximadamente 0 a 60°C.

La solución de la reacción después de la reacción aldólica cruzada o después de la reacción aldólica cruzada y la reacción de descarboxilación puede utilizarse satisfactoriamente para la etapa posterior tal como está. A partir de la solución de la reacción el compuesto de ácido cetoglutarico (o una sal del mismo) representado por la fórmula (4) se

5 aísala y se purifica, para su uso en la etapa posterior. Cuando la etapa de aminación posterior se lleva a cabo en forma continua, generalmente, el compuesto de ácido cetoglutárico (o una sal del mismo) no necesita aislarse. Después de la finalización de la reacción, la solución de la reacción se concentra o destila, si es necesario, para la etapa de aminación. Al utilizar el mismo disolvente que se utiliza en la etapa de reacción aldólica cruzada para la etapa de aminación, la siguiente etapa puede llevarse a cabo sin destilación o sustitución del disolvente de la reacción, o similar. En el caso donde se obtiene el compuesto de ácido cetoglutárico representado por la fórmula (4) como una sal, la sal se prepara en una forma libre mediante un procedimiento conocido para los expertos en la técnica, para su uso en la etapa de aminación. Sin embargo, generalmente, no es necesario hacer esto. La sal puede utilizarse en su forma de sal.

10 En la reacción aldólica cruzada (y reacción de descarboxilación si es necesario) en conformidad con la invención donde R^1 es un grupo 3-indolilmetilo, es decir donde se utiliza ácido indol-3-pirúvico (fórmula 1') como el compuesto de ácido pirúvico, puede producirse ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutárico (fórmula 4'), un intermediario importante para la producción de monatina, o una sal del mismo.

(Conversión del grupo carbonilo en grupo amino)

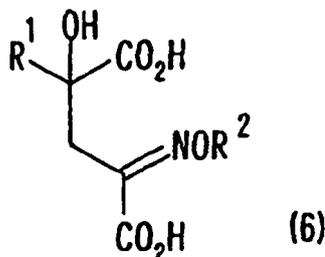
15 Después de que se lleva a cabo la reacción aldólica cruzada (y posteriormente se lleva a cabo la reacción de descarboxilación si es necesario), el grupo carbonilo del compuesto de ácido cetoglutárico representado por la fórmula (4) o una sal del mismo se convierte en un grupo amino, para producir un compuesto de ácido glutámico representado por la fórmula (7). La reacción para convertir el grupo carbonilo en un grupo amino es sin limitación específica y se lleva a cabo por ejemplo mediante los siguientes procedimientos.

20 (Ejemplo de conversión 1 del grupo carbonilo en grupo amino)

Después de que se lleva a cabo la reacción aldólica cruzada (y posteriormente se lleva a cabo la reacción de descarboxilación si es necesario), un compuesto amina (que puede ser una forma de sal) representado por la siguiente fórmula (5) se hace reaccionar con el ácido cetoglutárico representado por la fórmula (4) o una sal del mismo, para producir un compuesto de ácido glutámico representado por la fórmula (6) o una sal del mismo, que después se trata mediante una reacción de reducción para producir un compuesto de ácido glutámico representado por la fórmula (7).



(5)



En la fórmula, R^1 es según lo que se describe más arriba.

30 En el caso donde R^1 es un grupo 3-indolilmetilo, es decir en el caso donde el ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutárico (fórmula 4') se utiliza como el ácido cetoglutárico representado por la fórmula (4) o una sal del mismo, en la presente memoria, se produce un compuesto de ácido glutámico representado por la fórmula (6') o una sal del mismo, que después se trata mediante una reacción de reducción para producir monatina representada por la fórmula (7') o una sal de la misma.

35 En la fórmula, R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de grupos alquilo, grupos arilo y grupos aralquilo y similares. R^2 preferentemente se selecciona de un átomo de hidrógeno y grupos alquilo y grupos aralquilo con 7 o menos átomos de carbono.

Específicamente, R^2 preferentemente es un átomo de hidrógeno, grupo metilo o grupo bencilo, particularmente preferentemente un átomo de hidrógeno. En otras palabras, los ejemplos específicos del compuesto amina representado por la fórmula (5) preferentemente incluyen hidroxilamina, metoxiamina y benciloxiamina, particularmente preferentemente incluyen hidroxilamina.

40 La sal del compuesto amina representado por la fórmula (5) incluye formas de sales del compuesto amina con ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos y específicamente incluyen por ejemplo sal de hidrocloreto de hidroxilamina, sal de sulfato de hidroxilamina y sal de hidrocloreto de metoxiamina.

45 Cuando el hidrocloreto de hidroxilamina reacciona con ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutárico representado

por la fórmula (4'), por ejemplo, se obtiene el correspondiente ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico (el compuesto de la fórmula (6') donde R² es átomo de hidrógeno) en buen rendimiento.

5 Para la reacción del compuesto de ácido cetoglutárico representado por la fórmula (4) o una sal del mismo con el compuesto amina representado por la fórmula (5) o una sal del mismo, la temperatura de reacción puede fijarse en preferentemente aproximadamente -10 a 100°C, más preferentemente aproximadamente 0 a 60°C. Además, el tiempo de reacción puede fijarse en preferentemente aproximadamente 1 a 100 horas, más preferentemente aproximadamente 1 a 24 horas.

10 Para la reacción del compuesto amina o una sal del mismo, el pH de la solución de la reacción es preferentemente 2 o más porque la reacción avanza lentamente cuando el pH es demasiado bajo. La reacción puede hacerse avanzar más preferentemente en aproximadamente pH 2 a 13, aún más preferentemente at aproximadamente pH 4 a 12.

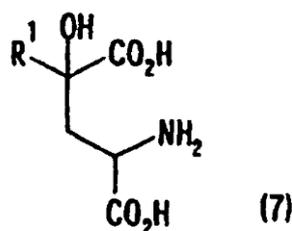
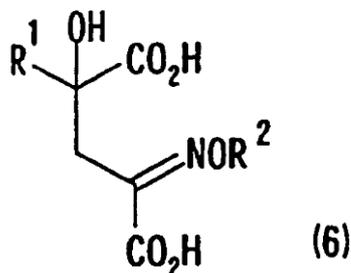
La relación del compuesto amina o una sal del mismo que debe utilizarse no es particularmente limitada. Sin embargo, el compuesto amina (o una sal del mismo) se utiliza preferentemente en aproximadamente 1 a 7 moles, más preferentemente en aproximadamente 1 a 2 moles por 1 mol del compuesto de ácido cetoglutárico (o una sal del mismo) representado por la fórmula (4) .

15 Como disolvente de la reacción, los disolventes polares tales como agua, metanol, etanol, propanol, acetonitrilo y dimetilformamida, o disolventes mixtos de los mismos son preferentes. Particularmente, son preferentes agua y un disolvente mixto de agua con disolventes polares (disolvente orgánico hidratados).

20 Como compuesto de ácido glutárico (o una sal del mismo) representado por la fórmula (6) obtenido de ese modo, la solución de la reacción puede utilizarse satisfactoriamente tal como está para la etapa posterior. De otra manera, el compuesto de ácido glutárico puede aislarse y purificarse a partir de la solución de la reacción, previo al uso en la siguiente etapa.

25 Cuando se lleva a cabo el aislamiento y purificación, los procedimientos conocidos por el experto en la técnica tal como extracción y cristalización pueden utilizarse en forma apropiada. Por ejemplo, en el caso del compuesto de ácido glutárico representado por la fórmula (6') mediante la acidificación de la solución de la reacción ajustando el pH de la solución de la reacción con ácidos tales como ácido clorhídrico, mediante la extracción del compuesto de ácido glutámico en disolventes orgánicos tales como acetato de etilo, mediante la concentración de la capa orgánica resultante y mediante la cristalización del residuo en un disolvente mixto de amoníaco acuoso y alcohol, el compuesto de ácido glutárico representado por la fórmula (6') puede obtenerse como sal de diamonio del mismo en cristal. Utilizando resinas de intercambio iónico o resinas de adsorción o similar, el compuesto en la forma libre puede aislarse de la solución de la reacción. El compuesto de ácido glutárico representado por la fórmula (6') o una sal del mismo según lo obtenido en dicha forma es generalmente un racemato, que que puede obtenerse la forma ópticamente activa mediante un procedimiento descrito más abajo.

30 Después, el compuesto de ácido glutárico representado por la fórmula (6) (o una sal del mismo) se trata mediante una reacción de reducción, para producir un compuesto de ácido glutámico representado por la siguiente fórmula (7). A través de la reacción, el grupo alcoxiimino (o grupo hidroxiimino) en la posición 2 en el compuesto de ácido glutárico representado por la fórmula (6) puede convertirse en grupo amino.



En las fórmulas, R¹ y R² son según lo que se describe más arriba.

La reducción del grupo alcoximinio (o grupo hidroximinio) a un grupo amino puede realizarse preferentemente mediante una reacción de hidrogenación utilizando un catalizador para la hidrogenación.

- 5 Como catalizador para hidrogenación, pueden utilizarse catalizadores del tipo paladio (paladio-carbón, etc.), catalizadores del tipo platino (platino-carbón, etc.), catalizadores del tipo rodio (rodio-carbón, etc.), catalizadores del tipo rutenio (rutenio-carbón, etc.), catalizadores del tipo níquel (níquel Raney, etc.) y similares.

Estos catalizadores se utilizan dentro de un intervalo de preferentemente 0,1 a 20 % en mol, más preferentemente 0,5 % en mol a 5 % en mol del sustrato.

- 10 Como disolvente de la reacción, son preferentes los disolventes polares tales como agua, metanol, etanol, propanol, acetonitrilo y dimetilformamida o disolventes mixtos de los mismos. Particularmente, son referentes agua y un disolvente mixto (disolvente orgánico hidratado) de agua con disolventes polares.

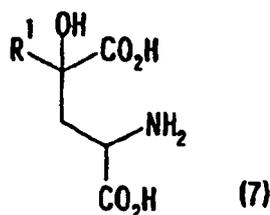
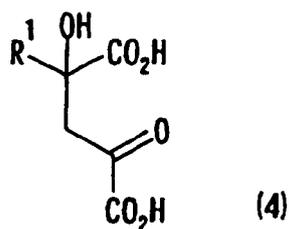
- 15 La reacción de esta etapa preferentemente se lleva a cabo en condiciones alcalinas, generalmente dentro de un intervalo de pH 7 a 14, preferentemente dentro de un intervalo de pH 8 a 12. En el caso de utilizar catalizadores del tipo rodio (rodio-carbón, etc.), en particular, la reacción se lleva a cabo generalmente dentro de un intervalo de pH 7,5 a 11, preferentemente dentro de un intervalo de pH 8 a 10. En el caso de utilizar catalizadores del tipo níquel (níquel Raney, etc.), sin embargo, la reacción preferentemente avanza en condiciones neutras, generalmente dentro de un intervalo de pH 5 a 9, preferentemente dentro de un intervalo de pH 6,5 a 7,5. Si el pH es demasiado alto, la reacción posiblemente da lugar a un incremento de subproductos. Si el pH es demasiado bajo, la reacción posiblemente avance lentamente. Cuando la reacción se lleva a cabo en condiciones alcalinas, el tipo de un álcali para su uso en el ajuste de pH no es específicamente limitado. Para las reacciones de reducción que utilizan catalizadores del tipo rodio y catalizadores del tipo paladio, se utiliza amoníaco acuoso para la reacción, y es particularmente preferente debido al incremento del rendimiento y bajos subproductos.

- 25 La reacción de hidrogenación preferentemente se lleva a cabo en una atmósfera de hidrógeno. Como presión de hidrógeno, es deseable un intervalo de preferentemente 0,5 a 100 atmósferas, más preferentemente 3 a 70 atmósferas para la reacción.

La temperatura de reacción está dentro de un intervalo de preferentemente -20 a 100°C, más preferentemente 0 a 70°C. El tiempo de reacción puede ser 6 a 24 horas.

(Ejemplo de conversión 2 del grupo carbonilo en grupo amino)

- 30 Al convertir el grupo carbonilo en la posición 2 en el compuesto de ácido cetoglutárico representado por la siguiente fórmula (4) (o una sal del mismo) mediante una reacción de afinación reductora utilizando aminas tales como amoníaco, bencilamina y 1-feniletilamina, puede obtenerse un compuesto de ácido glutámico representado por la siguiente fórmula (7).



En las fórmulas, R¹ es según lo que se describe más arriba.

5 Cuando R¹ es un grupo 3-indolilmetilo, es decir en el caso donde se utiliza ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutarico (fórmula 4') como el compuesto de ácido cetoglutarico representado por la fórmula (4) o una sal del mismo, en la presente memoria, puede producirse monatina representada por la fórmula (7') o una sal de la misma.

La amina puede utilizarse dentro de un intervalo de preferentemente 1 a 10 equivalentes respecto del compuesto de ácido cetoglutarico (o una sal del mismo). Cuando debe utilizarse amoníaco como la amina, en la presente memoria, preferentemente se utiliza un gran exceso de amoníaco.

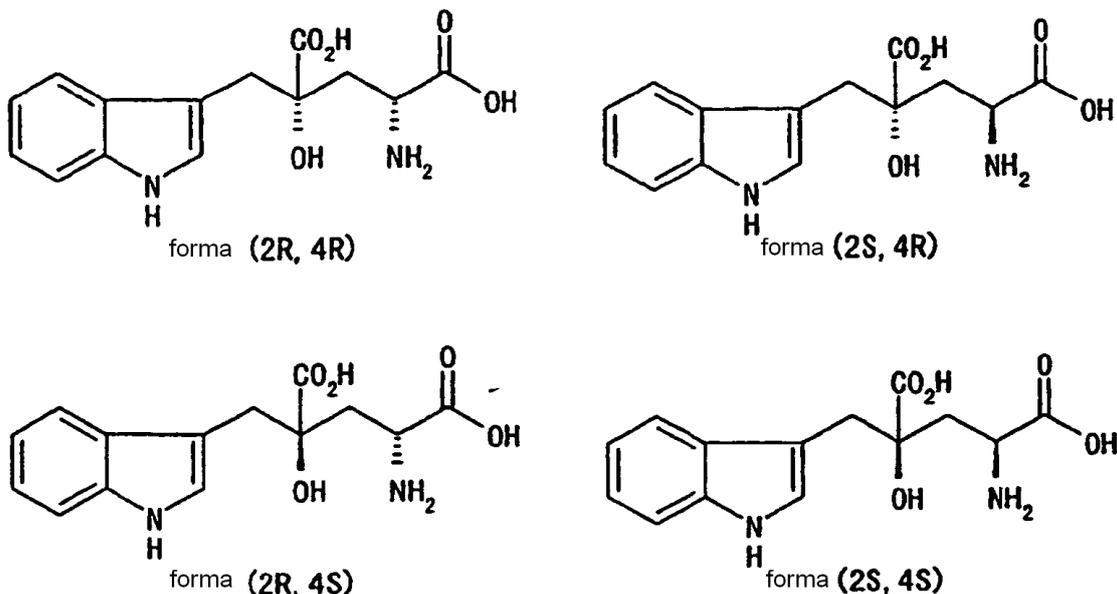
10 Como catalizador resultante, pueden utilizarse catalizadores de hidruro tales como NaBH₄ además de los catalizadores de hidrogenación descritos más arriba. En el caso de un catalizador de hidruro, el catalizador puede utilizarse en una cantidad generalmente dentro de un intervalo de 0,5 a 2 equivalentes. En el caso de un catalizador de hidrogenación, puede utilizarse el catalizador en una cantidad similar a la cantidad utilizada para la hidrogenación por contacto del compuesto de ácido glutarico representado por la fórmula (6). La reacción preferentemente puede hacerse avanzar en una temperatura de reacción dentro de un intervalo de preferentemente 0 a 50°C, más preferentemente 20 a 35°C. El tiempo de reacción está dentro de un intervalo de preferentemente 1 a 72 horas. Cuando se utiliza un catalizador de hidrogenación, la reacción puede llevarse a cabo en una presión de hidrógeno dentro de 1 a 15 atmósferas.

20 Como disolvente de la reacción, son preferentes los disolventes polares tales como agua, metanol, etanol, propanol, acetonitrilo y dimetilformamida o disolventes mixtos de los mismos. Particularmente, son preferentes agua y un disolvente mixto (disolvente orgánico hidratado) de agua con disolventes polares.

25 El compuesto de ácido glutarico (o una sal del mismo) representado por la fórmula (7) según lo obtenido mediante los procesos en los dos ejemplos puede aislarse y purificarse, utilizando procedimientos conocidos para un experto en la técnica, tal como extracción y cristalización. Cuando R¹ es grupo 3-indolilmetilo, es decir en el caso donde se utiliza ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil) -2-cetoglutarico (fórmula 4') como el compuesto de ácido cetoglutarico representado por la fórmula (4) o una sal del mismo, en la presente memoria, puede producirse monatina representada por la fórmula (7') o una sal de la misma. La monatina representada por la fórmula (7') o una sal de la misma puede aislarse y purificarse mediante un procedimiento para producir monatina ópticamente activa según lo que se describe más abajo, para obtener la forma ópticamente activa.

(Producción de monatina ópticamente activa)

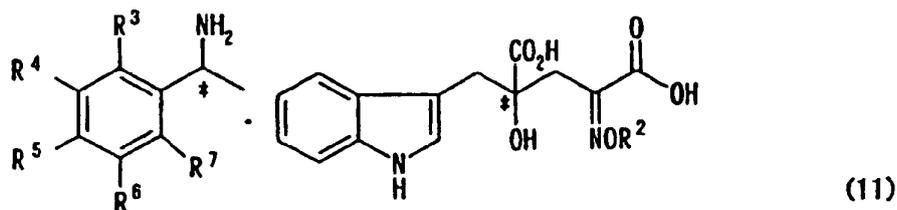
30 La monatina tiene átomos de carbono asimétricos en las posiciones 2 y 4, de manera que existen las siguientes cuatro formas de isómeros ópticos.



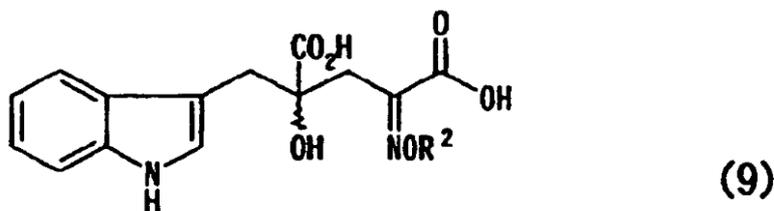
5 Cuando se utiliza ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutarico (fórmula 4') como el compuesto de ácido cetoglutarico representado por la fórmula (4) o una sal del mismo según lo que se describe más arriba, la reacción con un compuesto amina representado por la fórmula (5) o un reactivo que genera el compuesto o un reactivo que es capaz de generar el compuesto puede producir el compuesto de ácido glutámico representado por la fórmula (6') o una sal del mismo, que generalmente es un racemato.

El racemato o el compuesto de ácido glutámico *que contiene la forma R-* y forma S en una relación apropiada (estas están incluidas en el compuesto de ácido glutámico representado por la fórmula (9)) es tratado mediante las siguientes etapas "a" a "c", para obtener formas ópticamente activas o monatina o una sal de la misma.

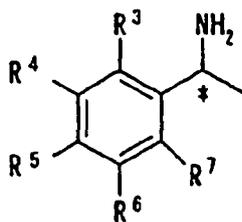
10 Etapa a: una etapa para obtener una sal del compuesto de ácido glutámico ópticamente activo representada por la siguiente fórmula (11)



15 [en la fórmula, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan los mismos significados según lo que se describe más abajo; y * indica un centro asimétrico y representa independientemente la configuración R o S], haciendo reaccionar un compuesto de ácido glutámico representado por la siguiente fórmula (9)



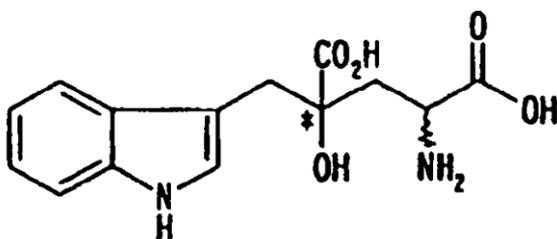
[en la fórmula, R² representa átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo; y el enlace marcado con una línea ondulante expresa que la configuración R y la configuración S están incluidas] con una amina ópticamente activa representada por la siguiente fórmula (10)



(10)

en la fórmula, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con uno a tres átomos de carbono; y * indica un centro asimétrico y representa configuración R o configuración S], para forma una sal de diastereómero y separando después la sal de diastereómero mediante cristalización;

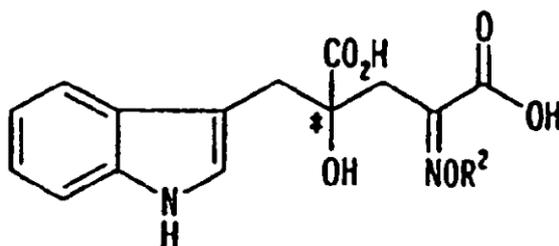
- 5 Etapa b: una etapa para generar monatina representada por la siguiente fórmula (13) o una sal de la misma



(13)

[en la fórmula, * indica un centro asimétrico y representa la configuración R o S; y el enlace marcado con una línea ondulante significa que se incluyen la configuración R y la configuración S], disociando la sal del compuesto de ácido glutárico ópticamente activo representada por la fórmula (11) o intercambiando la sal del compuesto de ácido glutárico ópticamente activo con una sal diferente según sea necesario, para preparar un compuesto de ácido glutárico ópticamente activo representado por la siguiente fórmula (12) o una sal del mismo (excluyendo la sal del compuesto de ácido glutárico ópticamente activo representada por la fórmula (11))

10



(12)

- 15 [en la fórmula, R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo; y * indica un centro asimétrico y representa la configuración R o la configuración S], y convirtiendo posteriormente el grupo alcoximiino o grupo hidroximiino en un grupo amino;

Etapa c: una etapa para obtener una monatina ópticamente activa representada por la fórmula (8) o una sal de la misma cristalizando monatina representada por la fórmula (13) o una sal de la misma utilizando un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico.

- 20 Ahora se describe la etapa a.

A fin de permitir que el compuesto de ácido glutárico representado por la fórmula (9) forme una sal de diastereómero junto con la amina ópticamente activa representada por la fórmula (10), por ejemplo, dichos compuestos de sales de los mismos se disuelven en un disolvente para la reacción. Si el compuesto de ácido glutárico está en forma de sal del mismo, la sal se convierte en la forma libre neutralizando la sal con un ácido según sea necesario y extrayendo posteriormente la forma libre en un disolvente orgánico, y después, la forma libre reacciona con una amina ópticamente activa para formar la sal.

25

Adicionalmente, puede añadirse satisfactoriamente un ácido a un disolvente que contiene la sal del compuesto de ácido glutárico disuelta en el mismo para neutralizar la sal, y después, puede añadirse una amina ópticamente activa para la reacción para formar la sal de diastereómero. Cuando se forma la sal del compuesto de ácido glutárico representada por la fórmula (11) mediante una reacción de intercambio de sales con una amina ópticamente activa representada por la fórmula (10) en un disolvente, la forma de sal aún puede utilizarse tal como está para que reaccione con la amina ópticamente activa representada por la fórmula (10). En este caso, la amina ópticamente activa representada por la fórmula (10) preferentemente se utiliza en una forma de sal tal como la sal de hidrocloreuro o sal de sulfato.

Los ejemplos particularmente preferentes de la amina ópticamente activa representada por la fórmula (10) incluyen (R)-(+)-1-feniletilamina y (S)-(-)-1-feniletilamina, donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 en la fórmula son átomos de hidrógeno.

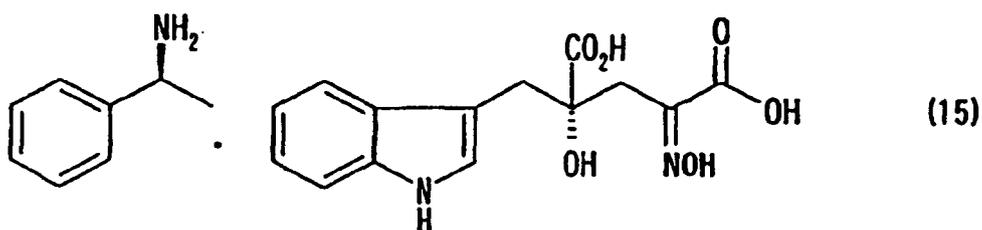
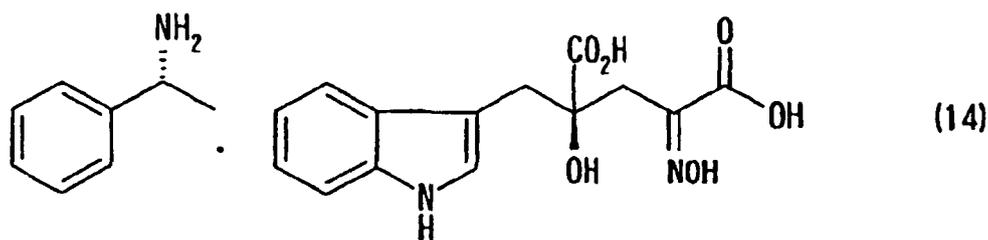
La amina ópticamente activa se utiliza en una cantidad de preferentemente aproximadamente 0,1 a 1 vez en mol, más preferentemente aproximadamente 0,3 a 0,6 veces aquella del compuesto de ácido glutárico.

La temperatura de reacción se fija dentro de un intervalo de preferentemente aproximadamente -20 a 100°C, más preferentemente aproximadamente 0 a 60°C. El tiempo de reacción no está particularmente limitado pero es lo suficientemente corto para la formación rápida de la sal.

El disolvente de la reacción incluye un disolvente simple seleccionado de agua, metanol, etanol, acetonitrilo, tolueno y acetato de etilo, y un disolvente mixto apropiado de dos o más de los mismos.

Particularmente, se utiliza preferentemente agua o un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico miscible con agua (por ejemplo, disolventes polares tales como metanol, etanol y acetonitrilo). Entre estos, es más preferente un disolvente simple de agua.

Después de la finalización de la reacción, por ejemplo, la solución de la reacción se concentra si es necesario, y se añade agua para cristalizar la sal de diastereómero. La solución de la reacción puede enfriarse si se requiere. Debido a que el agua es un disolvente pobre de la sal de diastereómero resultante, se utiliza agua o un disolvente mixto de agua con un disolvente orgánico miscible con agua como disolvente de la reacción para formar la sal de diastereómero, de manera que los cristales pueden depositarse y cristalizarse, concurrentemente con el avance de la reacción (formación de sal). Los cristales obtenidos mediante cristalización se separan de la solución de la reacción mediante filtración y similares, para obtener la sal de diastereómero representada por la fórmula (11). La sal de diastereómero obtenida como cristales en el caso de utilizar agua como disolvente pobre varía dependiendo de la configuración estérica de la amina ópticamente activa utilizada. Al utilizar (R)-(+)-1-feniletilamina como amina ópticamente activa representada por la fórmula (10) por el ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico (un compuesto de la fórmula (9) donde R^2 es átomo de hidrógeno), por ejemplo, puede obtenerse la sal de diastereómero representada por la siguiente fórmula (14). En el caso de utilizar (S)-(-)-1-feniletilamina, puede obtenerse la sal de diastereómero representada por la siguiente fórmula (15).



En el caso de utilizar (R) - (+) -1-feniletilamina, en otras palabras, puede obtenerse un cristal de sal de

diastereómero, donde el compuesto de ácido glutárico en la configuración S en la posición 4 forma la sal junto con (R)-(+)-1-feniletilamina. En el caso de utilizar (S)-(-)-1-feniletilamina, puede obtenerse un cristal de la sal de diastereómero, donde el compuesto de ácido glutárico en la configuración R en la posición 4 forma la sal junto con (S)-(-)-1-feniletilamina. un experto en la técnica puede seleccionar una amina ópticamente activa apropiada para el compuesto previsto, para formar y cristalizar dicha sal de diastereómero, de manera que puede obtenerse una sal de diastereómero con la configuración estérica deseada.

Además, las aguas madres, después de la separación de estas sales de diastereómero como cristales, contienen como su componente principal, un compuesto de ácido glutárico en una configuración estérica opuesta al compuesto de ácido glutárico separado como cristales. De ese modo, al añadir una amina ópticamente activa con una configuración estérica opuesta a aquella de la amina ópticamente activa utilizada para formar la sal en las aguas madres, para formar y cristalizar la sal de diastereómero de la misma manera que se describe más arriba, un cristal de sal de diastereómero adicional puede separarse de las aguas madres. En otras palabras, la etapa a puede aplicarse a las aguas madres para obtener otra sal de diastereómero mediante cristalización según lo que se describe más arriba.

Ahora se describe más abajo la etapa b.

La sal del compuesto de ácido glutárico ópticamente activo representada por la fórmula (11) según lo obtenido en la etapa a se disocia para formar un compuesto de ácido glutárico ópticamente activo representado por la fórmula (12), si es necesario. Alternativamente, la sal puede reemplazarse por una sal diferente (intercambio de sales), si es necesario. Los procedimientos conocidos para los expertos en la técnica pueden utilizarse para efectuar dicha disociación y reemplazo con una sal diferente (intercambio de sales). El procedimiento de disociación es por ejemplo un procedimiento que incluye una etapa para disolver o suspender la sal en agua, alcohol o un disolvente mixto de los mismos, una etapa para neutralizar la solución resultante o suspensión con ácidos tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, y una etapa de extracción en un disolvente orgánico, un procedimiento que incluye una etapa para disolver la sal en agua, y separar la forma libre representada por la fórmula (12) con resinas de intercambio iónico o resinas de adsorción. Para el aislamiento de la forma libre, el aislamiento previsto puede llevarse a cabo fácilmente mediante un procedimiento conocido, por ejemplo destilación de una solución eluyente de resina, o de una solución de extracto que contiene la forma libre, bajo presión reducida. En el caso de sustitución con una sal diferente, por ejemplo, la sal del compuesto de ácido glutárico ópticamente activo representada por la fórmula (11) puede disolverse en soluciones acuosas de metales alcalinos de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio y solución acuosa de amoníaco, de la que la amina ópticamente activa libre se extrae en un disolvente orgánico, de manera que la sal pueda intercambiarse. Al utilizar un procedimiento conocido tal como destilación bajo presión reducida de la solución acuosa después de la extracción o cristalización, adicionalmente, puede aislarse la sal del compuesto de ácido glutárico ópticamente activo representada por la fórmula (12) (excluyendo la sal del compuesto de ácido glutárico ópticamente activo representada por la fórmula (11)).

La monatina representada por la fórmula (13) puede producirse a partir del compuesto de ácido glutárico ópticamente activo representado por la fórmula (12) obtenido de ese modo o de una sal del mismo mediante el tratamiento del grupo alcoxiimino (o grupo hidroxiiimino) del mismo con una reacción para convertir el grupo en un grupo amino. Además, la monatina representada por la fórmula (13) puede producirse mediante el tratamiento del grupo alcoxiimino (o grupo hidroxiiimino) de la sal del compuesto de ácido glutárico ópticamente activo representada por la fórmula (11) con una reacción para convertir el grupo en un grupo amino de la misma manera que se describe más arriba.

Según lo que se describe más arriba, la conversión del grupo alcoxiimino (o grupo hidroxiiimino) en el grupo amino puede realizarse mediante una reacción de hidrogenación utilizando un reactivo de hidrogenación catalítica, en condiciones de reacción según lo que se describe más arriba.

Después de la finalización de la reacción, el catalizador se elimina mediante filtración y similares y el filtrado se concentra, si es necesario, a partir del que puede obtenerse la monatina representada por la fórmula (13) mediante procedimientos de aislamiento conocidos para un experto en la técnica (por ejemplo, cristalización, HPLC, etc.). Si la siguiente etapa c debe realizarse en forma continua, adicionalmente, la monatina representada por la fórmula (13) no necesita aislarse, en general. Después de la finalización de la reacción, el catalizador se elimina de la solución de la reacción mediante filtración y similares. Después, la solución de la reacción se concentra o destila, si es necesario, para llevar a cabo la cristalización en conformidad con la etapa c. Al utilizar el mismo disolvente que se utiliza como disolvente de cristalización para la reacción de hidrogenación, la siguiente etapa c puede llevarse a cabo sin destilación del disolvente de la reacción o reemplazo del disolvente o similar. Cuando se utiliza una base para la reacción de hidrogenación, la monatina en la solución de la reacción existe en una forma de sal de la misma. Al tratar la solución de la reacción después de la eliminación del catalizador con una resina de intercambio iónico y similares, por ejemplo, puede prepararse la monatina como una forma libre o puede convertirse en una sal diferente (intercambio de sales incluyendo por ejemplo la conversión de una sal de amonio en una sal de sodio o sal de potasio o similar). Después, el producto resultante puede cristalizarse. Para llevar a cabo la siguiente etapa c, preferentemente, la monatina resultante se utiliza en forma de sal de la misma tal como está.

Ahora se describe la etapa c.

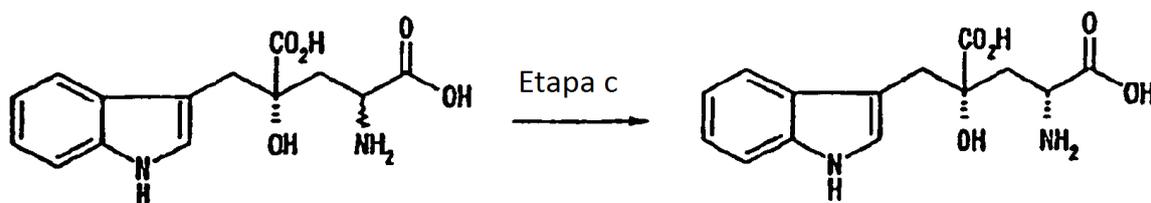
Aunque la monatina representada por la fórmula (13) o una sal de la misma según lo obtenido en la etapa b puede retener la actividad óptica en la posición 4, la monatina resultante puede recuperarse como una mezcla de la forma y forma R en la posición 2. La monatina una sal de la misma puede resolverse ópticamente mediante cristalización en conformidad con la etapa c descrita a continuación, de manera que pueden obtenerse la monatina ópticamente activa o una sal de la misma, ópticamente activas en las posiciones 2 y 4.

La monatina representada por la fórmula (13) o una sal de la misma se trata mediante una etapa de cristalización utilizando un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico, para obtener la monatina ópticamente activa (cristal) representada por la fórmula (8).

Cuando se utiliza una base para la reacción de hidrogenación en la etapa (b), generalmente, la monatina puede obtenerse en una forma de sal de la misma, que preferentemente se trata en una etapa de cristalización, tal como está en la forma de sal. En este caso, el agua es un buen disolvente para la sal de monatina. El procedimiento de cristalización no está limitado particularmente, e incluye por ejemplo procedimientos conocidos para un experto en la técnica, tales como cristalización bajo enfriamiento y concentración previo a la cristalización. Para cristalizar la sal de monatina, por ejemplo, el cristal de monatina en la forma libre puede obtenerse mediante la adición de un ácido a una solución acuosa que contiene la sal de monatina disuelta en el mismo para neutralizar la solución y mediante la adición de un disolvente orgánico a la solución resultante. Debido a que la monatina posiblemente debe descomponerse por ácido, sin embargo, la invención preferentemente puede utilizarse particularmente en el caso en que la monatina debe obtenerse en una forma de sal.

Como disolvente orgánico, puede utilizarse un disolvente orgánico miscible con agua. Particularmente, los alcoholes tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol son preferentes. Un disolvente mixto de dos tipos diferentes o más disolventes orgánicos puede utilizarse satisfactoriamente como disolvente orgánico. La relación de un disolvente orgánico y agua en el disolvente mixto con agua puede fijarse satisfactoriamente preferentemente dentro de un intervalo de disolvente orgánico: agua = aproximadamente 1:0,1 a 1:1 en reacción en volumen, más preferentemente dentro de un intervalo de disolvente orgánico: agua = aproximadamente 1:0,3 a 1:0,9 en relación en volumen. La temperatura de cristalización puede fijarse satisfactoriamente dentro de un intervalo de preferentemente aproximadamente -20 a 100°C, más preferentemente aproximadamente 0 a 60°C.

Según lo que se muestra más abajo en los siguientes esquemas, la configuración estérica del cristal de monatina obtenido en la etapa c es la siguiente. En el caso de utilizar monatina representada por la fórmula (13) en el formato R en la posición 4 y en la forma S en la posición 4, se obtienen cristales de monatina (2R, 4R) y (2S, 4S), respectivamente. Adicionalmente, las aguas madres después de la separación de cristal contienen individualmente monatina (2S, 4R) y monatina (2R, 4S) como componente principal. Al tratar las soluciones madres con resinas de adsorción y similares, puede aislarse la monatina (2S, 4R) o monatina (2R, 4S).



cristal de (2R, 4R) monatina



cristal de (2S, 4S) monatina

Si se desea, la monatina ópticamente activa obtenida en la forma libre puede prepararse como una forma de sal. Mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (formación de sal), la monatina puede prepararse en formas de sal, por ejemplo como una sal de sodio o sal de potasio. Además, aún la monatina ópticamente activa obtenida en una forma de sal de la misma puede obtenerse en forma similar en forma libre si se desea o puede convertirse en una sal diferente. Al utilizar procedimientos conocidos para un experto en la técnica, por ejemplo, la sal puede convertirse en la forma libre mediante un procedimiento para convertir sales en formas libres a través de disociación y similares. Alternativamente, la sal puede convertirse en una sal diferente mediante el

intercambio de la sal resultante con una sal diferente (intercambio de sales).

Realizaciones preferentes para llevar a cabo la invención

La invención ahora se describe en detalle en los siguientes ejemplos. Sin embargo, la invención no se limita a los Ejemplos.

5 En los Ejemplos, además, se ensayó la pureza óptica mediante HPLC en las siguientes condiciones.

<Columna para separar isómeros ópticos>

SUMICHIRAL OA-7100 fabricada por Sumika Chemical Analysis Service

<Eluente>

Tampón de fosfato 20 mM, pH 2,8: acetonitrilo = 7:3

10 <Temperatura de columna>

10°C; y

<Velocidad de flujo>

0,6 ml/min.

<Ejemplo 1>

15 Síntesis de ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutárico; N° 1

Después de que se disolvieron 8,28 g de hidróxido de potasio (con una pureza de 85 % en peso) en 27 ml de agua, se añadieron 3,0 g (14,76 mmol) de ácido indol-3-pirúvico y 5,85 g (44,29 mmol) de ácido oxalacético a la solución resultante, para la reacción a temperatura ambiente durante 72 horas (aproximadamente pH 13 al comienzo de la reacción). Se añadió una resina de intercambio iónico (Amberlite IR 120B H AG) a la solución de la reacción para ajustar la solución hasta pH 3,0, para la extracción en 200 ml de acetato de etilo a 0°C. Se añadieron 100 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado a la capa resultante de acetato de etilo, y se destiló el acetato de etilo en la capa de acetato de etilo, y se reajustó el pH de la solución hasta 7,9 con una resina de intercambio iónico (IRA400 OH AG fabricada por Organo Corporation). La solución resultante se liofilizó tal como estaba. Se obtuvo sal sódica de 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutarato como un producto crudo. Después, se añadieron 40 ml de agua y 200 ml de etanol al residuo resultante, en el que se filtró el sólido. La solución madre resultante se concentró hasta sequedad, para obtener sal sódica de 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutarato de 1,5 g como un producto crudo.

<Ejemplo 2>

Síntesis de ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutárico; N° 2

Después de que se disolvieron 18,91 g (286,5 mmol) de hidróxido de potasio (en un contenido de 85 % en peso) en 64,45 ml de agua, se añadieron 7,50 g (35,8 mmol) en un contenido de 97,0 % en peso de ácido indol-3-pirúvico y 14,18 g (107,4 mmol) de ácido oxalacético a y se disolvieron en la solución resultante (aproximadamente pH 13 al comienzo de la reacción). La mezcla disuelta se agitó a 35°C durante 24 horas. Después, se añadieron 40,0 ml de ácido clorhídrico 3N para la neutralización (pH = 7,0), para obtener 153,5 g de una solución de la reacción neutralizada. La solución de la reacción neutralizada contenía 5,55 g de ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutárico en un rendimiento de 53,5 % (vs. ácido indol-3-pirúvico). Se añadió agua a la solución de la reacción neutralizada para preparar 168 ml, y la solución se pasó por una columna de resina (diámetro de 4,8 cm) cargada con 840 ml de adsorbente sintético (DIAION-SP207 fabricado por Mitsubishi Chemical Corporation). Después, el agua pura se pasó por la columna a una velocidad de flujo de 23,5 ml por minuto. Se recolectaron 1,73 a 2,55 L/L-R, para obtener una solución acuosa que contenía 3,04 g de ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutárico – un rendimiento de 54,7 % (respecto de la cantidad con la que se cargó la resina).

(Medición por RMN)

¹H RMN (400MHz, D₂O): δ 3,03 (d, 1H, J=14,6 Hz), 3,11 (d, 1H, J=14,6 Hz), 3,21 (d, 1H, J=18,1 Hz), 3,40 (d, 1H, J=18,1 Hz), 7,06 - 7,15 (m, 3H), 7,39 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,66 (d, 1H, J=7,8 Hz),.

¹³C-RMN (400MHz, D₂O): δ 35,43, 47,91, 77,28, 109,49, 112,05, 119,44, 119,67, 121,91, 125,42, 128,41, 136,21, 169,78, 181,43, 203,58,

(Medición de peso molecular)

Valor teórico por ESI-MS C₁₄H₁₃NO₆= 291,07

Valor analítico = 290,02 (MH⁻)

<Ejemplo 3>

Síntesis de ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutárico; N° 3

5 Después de que se disolvieron 3,70 g (56,0 mmol) de hidróxido de potasio (en un contenido de 85 % en peso) en 72,1 ml de agua, se añadieron 0,81 g (4,0 mmol) de ácido indol-3-pirúvico y 3,17 g (24,0 mmol) de ácido oxalacético a y se disolvieron en la solución resultante (aproximadamente pH 13 al comienzo de la reacción). La mezcla disuelta se agitó a 35°C durante 24 horas. Una parte de la solución de la reacción se trató con hidroxilamina para preparar ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico, que se analizó por HPLC. Consecuentemente, se descubrió que se generó ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutárico en un rendimiento de 76,6 % (vs. ácido indol-3-pirúvico).

<Ejemplo 4>

Síntesis de ácido 4-bencil-4-hidroxi-2-cetoglutárico

15 Después de que se disolvieron 16,23 g de hidróxido de potasio (con una pureza de 85 % en peso) en 48 ml de agua, se añadieron 5,0 g (30,5 mmol) de ácido fenilpirúvico y 12,1 g (91,4 mmol) de ácido oxalacético a la solución resultante, para la reacción a temperatura ambiente durante 72 horas (aproximadamente pH 13 al comienzo de la reacción). Al utilizar ácido clorhídrico concentrado, la solución de la reacción se ajustó hasta pH 2,2, y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se enjuagó en cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener el residuo. El residuo se recristalizó en acetato de etilo y tolueno, para obtener 2,8 g de ácido 4-bencil-4-hidroxi-2-cetoglutárico (11,3 mmol) en cristal.

20 (Medición por RMN)

¹H RMN (D₂O): δ 2,48 (d, J=14,4 Hz, 0,18H), 2,60 (d, J=14,4 Hz, 0,18H), 2,85-3,30 (m, 3,64H), 7,17-7,36 (m, 5H) .

(Medición de peso molecular)

Valor teórico por ESI-MS C₁₂H₁₂NO₆ = 252,23

Valor analítico = 251,22 (MH⁻)

25 <Ejemplo 5>

Síntesis de ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico; N° 1

30 Después de que se disolvieron 13,8 g de hidróxido de potasio (con una pureza de 85 % en peso) en 50 ml de agua, se añadieron 5,0 g (24,6 mmol) de ácido indol-3-pirúvico y 9,8 g (73,8 mmol) de ácido oxalacético a la solución resultante, para la reacción a temperatura ambiente durante 72 horas (aproximadamente pH 13 al comienzo de la reacción) . A la solución de la reacción se añadieron 6,8 g (98,4 mmol) de sal de hidrocloreuro de hidroxilamina. Después, la solución de la reacción se ajustó hasta pH 7,5 con solución acuosa de hidróxido de sodio 4N. Después de que la solución de la reacción había sido agitada durante 24 horas a temperatura ambiente, la solución de la reacción se ajustó hasta pH 2,6 con ácido clorhídrico 6N. Después de la extracción utilizando acetato de etilo, la capa orgánica se enjuagó en cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se disolvió en 10 ml de amoníaco acuoso al 14 %, seguido por la adición gradual en gotas de 70 ml de etanol, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión resultante se filtró. Los cristales resultantes se secaron para obtener 2,7 g (7,9 mmol) de ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico en forma de una sal de amonio.

35 (Medición por RMN)

40 ¹H RMN, (DMSO-d₆) δ : 2,66 (s, 2H), 2,89 (d, J= 14,4 Hz, 1H), 3,04 (d, J= 14,4 Hz, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,11 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 10,71 (br s, 1H) .

(Medición de peso molecular)

Valor teórico por ESI-MS C₁₉H₁₄NO₆ = 306,28

Valor analítico = 305,17 (MH⁻)

45 <Ejemplo 6>

Síntesis de ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-metoxiiminoglutárico

Después de que se disolvieron 9,12 g (138,1 mmol) de hidróxido de potasio (en un contenido de 85 % en peso) en 23 ml de agua, se añadieron 2,55 g (12,2 mmol) en un contenido de 97,0 % en peso) de ácido indol-3-pirúvico y 7,46

g (56,5 mmol) de ácido oxaloacético a y se disolvieron en la solución resultante (aproximadamente pH 13 al comienzo de la reacción) . La solución se agitó a 35°C durante 24 horas. A la solución de la reacción se añadieron gradualmente 5,76 g (69 mmol) de sal de hidrocioruro de metoxiamina mientras la solución de la reacción se ajustó hasta aproximadamente pH 10 con la solución de hidróxido de sodio acuosa al 25%. Después de que la reacción se continuó a temperatura ambiente durante 14 horas, la solución de la reacción se ajustó hasta pH 2,23, utilizando ácido clorhídrico 6N, y después se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se enjuagó con cloruro de sodio saturado acuoso y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de que se filtró el sulfato de magnesio, la solución resultante se concentró para obtener 4,66 g de residuo. El residuo resultante se purificó aproximadamente por cromatografía en columna de gel de sílice, y además se purificó groseramente por cromatografía preparativa de capa delgada (PTLC; acetato de etilo/hexano/ácido acético =5/5/1), para obtener 0,93 g (2,92 mmol) del compuesto del título ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-metoxiiminoglutarico; rendimiento 24 % (vs. ácido indol-3-piruvico)).

(Medición por RMN)

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) : δ 2,89 (d, J=14,9 Hz, 1H), 3,04 (s, 2H), 3,15 (d, J=14,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 6,91 - 6,96 (m, 1H), 6,98 - 7,04 (m, 1H), 7,09 - 7,12 (m, 1H), 7,29 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J=7,4 Hz, 1H), 10,80 (br s, 1H)

15 <Ejemplo 7>

Síntesis de ácido 4-bencil-4-hidroxi-2-hidroxiiminoglutarico

Después de que se disolvieron 16,23 g (con una pureza de 85 % en peso) de hidróxido de potasio en 45 ml de agua, se añadieron 5,0 g (30,5 mmol) de ácido fenilpiruvico y 12,1 g (91,4 mmol) de ácido oxalacético a la solución resultante, para la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas (aproximadamente pH 13 al comienzo de la reacción). A la solución de la reacción se añadió 8,5 g (121,8 mmol) de sal de hidrocioruro de hidroxilamina, para la reacción a temperatura ambiente durante 72 horas. La solución de la reacción se ajustó hasta pH 2,6, utilizando ácido clorhídrico 6N, y después se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se enjuagó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se recrystalizó en 20 ml de acetato de etilo y 80 ml de tolueno, para obtener 4,0 g (15,1 mmol) de ácido 4-bencil-4-hidroxi-2-hidroxiiminoglutarico.

(Medición por RMN)

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 2,80 (d, J= 13,9 Hz, 1H), 2,99 (d, J=12,7Hz, 1H), 3,01 (d, J= 13,9 Hz, 1H), 3,03 (d, J=12,7Hz, 1H), 7,13 - 7,25 (m, 5H).

(Medición de peso molecular)

30 Valor teórico por ESI-MS $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_6$ = 267,24

Valor analítico = 266,12 (MH⁺)

<Ejemplo 8>

Síntesis de ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-aminoglutarico (monatina); N° 1

Se disolvieron 0,13 g (0,38 mmol) de sal de amonio de ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutarico en 5 ml de amoniaco acuoso al 28%, a lo que se añadieron 0,09 g de 5 % rodio-carbón, para la reacción a temperatura ambiente y una presión de hidrógeno de 7,5 atmósferas. 14 horas más tarde, el catalizador se filtró, y la solución resultante se concentró hasta sequedad, para obtener una mezcla de 0,075 g (0,23 mmol) de la sal de amonio de ácido (2S, 4S)/(2R, 4R)-4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-aminoglutarico (monatina) y 0,036 g (0,11 mmol) de la sal de amonio de ácido (2S, 4R)/(2R, 4S)-4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-aminoglutarico (monatina).

40 (Medición por RMN)

^1H RMN (D_2O) δ : 2,05 (dd, J=12,2, 15,1Hz, 0,67H), 2,21 (dd, J= 9,9, 15,6 Hz, 0,33H), 2,48 (dd, J= 3,2, 15,6 Hz, 0,33H), 2,68 (dd, J= 2,2, 15,1 Hz, 0,67H), 3,08 (d, J=14,4 Hz, 0,67H), 3,17 - 3,25 (m, 0,66H), 3,28 (d, J= 14,4 Hz, 0,67H), 3,63 (dd, J= 2,2, 12,2 Hz, 0,67H), 3,98 (dd, J=3,2, 9,9Hz, 0,33H), 7,12 - 7,18 (m, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,70 - 7,76 (m, 1H) ,

45 (medición de peso molecular)

Valor teórico por ESI-MS $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_5$ = 292,29

Valor analítico = 291,28 (MH⁺)

<Ejemplo 9>

Síntesis de ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-aminoglutarico (monatina); N° 2

ES 2 383 518 T3

(Medición por RMN)

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 2,67 (d, J= 13,7 Hz, 1H), 2,89 (d, J=13,7 Hz, 1H), 2,95 (d, J= 12,5 Hz, 1H), 2,99 (d, J= 12,5 Hz, 1H), 6,59 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 6,97 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 9,11 (br s, 1H) ,

(Medición de peso molecular)

5 Valor teórico por ESI-MS $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_6$ = 283,24

Valor analítico = 281,93 (MH⁻)

<Ejemplo 14>

Síntesis de ácido 4-hidroxi-4-(4-hidroxifenilmetil)-2-hidroxiiminoglutarato

10 Se disolvieron 0,06 g (0,21 mmol) de ácido 4-hidroxi-4-(4-hidroxifenilmetil)-2-hidroxiiminoglutarato en 2,5 ml de amoníaco acuoso al 28%, a lo que se añadieron 0,04 g de rodio-carbón al 5 % para la reacción a temperatura ambiente y una presión de hidrógeno de 7,5 atmósferas. 14 horas más tarde, el catalizador se filtró, y la solución resultante se concentró hasta sequedad, para obtener una mezcla de 0,044 g (0,145 mmol) de ácido (2S, 4S)/(2R, 4R)-4-hidroxi-4-(4-hidroxifenilmetil)-2-aminoglutárico y 0,021 g (0,069 mmol) de ácido (2S, 4R)/(2R, 4S)-4-hidroxi-4-(4-hidroxifenilmetil)-2-aminoglutárico.

15 ^1H RMN (D_2O) δ : 1,89 (dd, J=11,9, 15,7 Hz, 0,68H), 2,06 (dd, J= 10,2 , 15,0 Hz, 0,32H), 2,30 (dd, J= 3,3, 15,0 Hz, 0,32H), 2,51 (dd, J= 2,4 , 15,7 Hz, 0,68H), 2,70 (d, J= 13,4 Hz, 0,68H), 2,83 (d, J= 13,4 Hz , 0,32H), 2,90 (d , J= 13,4 Hz , 0,32H), 2,96 (d, J= 13,4 Hz, 0,68 H), 3,52 (dd, J= 2,4 , 11,9 Hz, 0,68H), 3,84 (dd, J=3,3 , 10,2 Hz, 0,32H), 6,71 - 6,77 (m, 2H), 7,02 - 7,08 (m, 2H)

(Medición de peso molecular)

20 Valor teórico por ESI-MS $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ = 269,26

Valor analítico = 268,11 (MH⁻)

<Ejemplo 15>

Síntesis de ácido 4-hidroxi-4- (3-indolilmetil) -2-cetoglutárico; N° 4

25 Se añadieron 12,30 g (58,7 mmol; a una pureza de 97,0 % en peso) de ácido indol pirúvico y se disolvieron en 209 ml de agua que contenía 2,45 g de hidróxido de sodio disuelto en el mismo. Durante un período de dos horas, se añadieron 47,61 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio 25 % en peso y una mezcla de 25,85 g (293,5 mmol) de ácido pirúvico y 25,85 g de agua a la solución resultante bajo una atmósfera de nitrógeno a 35°C, mientras el sistema de reacción se mantenía a pH 11,0. Posteriormente, el sistema de reacción se agitó durante 14 horas. De esta manera, se obtuvo una solución de reacción que contenía ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutárico en un rendimiento de 44,1 % (vs. ácido indol pirúvico). Se añadieron 3,60 g de ácido clorhídrico 1N a la solución para la neutralización (pH = 6,91), para obtener 275ml de una solución de la reacción neutralizada.

30 168 ml de la solución de la reacción neutralizada obtenida de ese modo se pasó por una columna de resina (que tenía un diámetro de 4,8 cm) cargada con 840 ml de un absorbente sintético (DIAION-SP207 fabricado por Mitsubishi Chemical Corporation). Después, se pasó agua pura por la columna a una velocidad de flujo de 23,5 ml por minuto, para recolectar 1,7 a 2,9 L/L-R para obtener ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutárico a una pureza en un rendimiento de 66,3 %.

(Espectro de RMN)

^1H RMN (400MHz, D_2O): δ 3,03 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 3,11(d, 1H, J = 14,6 Hz), 3,21(d, 1H, J = 18,1 Hz), 3,40 (d, 1H, J = 18,1 Hz), 7,06-7,15 (m, 3H), 7,39 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 7,8 Hz),

40 ^{13}C -RMN (400MHz, D_2O) : δ 35, 43, 47,91, 77,28, 109,49, 112,05, 19, 44, 119,67, 121,91, 125,42, 128,41, 136,21, 169,78, 181,43, 203,58,

(Análisis de masa)

Valor teórico por ESI-MS $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_6$ = 291,07

Valor analítico = 290,02 (MH⁻)

45 <Ejemplo 16>

Síntesis de ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico; N° 2

Después de que se añadieron 1,0 g (4,92 mmol) de ácido indol-3-pirúvico a y se disolvieron en 10 ml de solución de carbonato de sodio saturada acuosa, la solución resultante se ajustó hasta pH 12,55 utilizando solución de hidróxido de sodio acuosa al 25%. Después de que se añadieron 1,3 g (14,8 mmol) de ácido pirúvico, la solución resultante se ajustó hasta pH 12,6 utilizando solución de hidróxido de sodio acuosa al 25%, para la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, para obtener una solución de reacción que contenía ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutarico. Se añadieron 1,37 g (19,7 mmol) de sal de hidrocloreto de hidroxilamina a la solución de la reacción, mientras la solución de la reacción se ajustó hasta un valor de pH alrededor de la neutralidad utilizando solución acuosa de hidróxido de sodio al 25 %, y después se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Al utilizar ácido clorhídrico concentrado, la solución de la reacción se ajustó hasta un valor de pH ácido, para extraer la materia orgánica en acetato de etilo. La capa orgánica se enjuagó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró, para obtener el residuo. El residuo se recristalizó en amoníaco acuoso al 28% y etanol, para obtener 0,52 g (1,5 mmol) de ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutarico en cristales (un rendimiento de 31 % vs. ácido indol-3-pirúvico).

(Espectro de RMN)

¹H RMN (DMSO-d₆) δ : 2,66 (s, 2H), 2,89 (d, J= 14,4 Hz, 1H), 3,04 (d, J= 14,4 Hz, 1H), 6,89 - 6,94 (m, 1H), 6,97 - 7,03 (m, 1H), 7,11 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 10,71 (br s, 1H) ,

(Análisis de masa)

Valor teórico por ESI-MS C₁₉H₁₉NO₆ = 306,28

Valor analítico = 305,17 (MH⁺)

<Ejemplo 17>

Síntesis de ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutarico; N° 3

Después de que se añadieron 10,0 g (49,2 mmol) de ácido indol-3-pirúvico a y se disolvieron en 98 ml de solución de carbonato de sodio saturada acuosa, la solución resultante se ajustó hasta pH 12,4 utilizando solución de hidróxido de sodio acuosa al 25%. Después de que se añadieron 16,3 g (147,6 mmol) de piruvato de sodio para la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se obtuvo una solución de reacción que contenía ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutarico. Se añadieron 13,7g (197mmol) de sal de hidrocloreto de hidroxilamina a la solución de la reacción mientras la solución de la reacción se ajustó hasta un valor de pH alrededor de la neutralidad utilizando solución de hidróxido de sodio acuosa al 25%, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Al utilizar ácido clorhídrico concentrado, la solución de la reacción se ajustó hasta un valor de pH ácido, para extraer la materia orgánica en acetato de etilo. La capa orgánica se enjuagó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró, para obtener el residuo. El residuo se recristalizó en amoníaco acuoso al 28% y etanol, para obtener 5,51 g (16,2 mmol) de ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutarico en cristales (un rendimiento de 32 % vs. ácido indol-3-pirúvico).

<Ejemplo 18>

Después de que se añadieron 1,0 g (4,92 mmol) de ácido indol-3-pirúvico a y se disolvieron en 10 ml de solución de carbonato de sodio saturada acuosa de la misma manera que en el Ejemplo 16, la solución resultante se ajustó hasta pH 12,7 utilizando solución de hidróxido de sodio acuosa al 25%. Después de que se añadieron 1,3 g (14,8 mmol) de ácido pirúvico, la solución resultante se ajustó hasta pH 10,0 utilizando solución de hidróxido de sodio acuosa al 25%, para la reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron 1,37 g (19,7 mmol) de sal de hidrocloreto de hidroxilamina a la solución de la reacción mientras la solución de la reacción se ajustaba hasta un valor de pH alrededor de la neutralidad utilizando solución de hidróxido de sodio acuosa al 25%, y se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Utilizando ácido clorhídrico concentrado, la solución de la reacción se ajustó hasta un valor de pH ácido, para extraer la materia orgánica en acetato de etilo. La capa orgánica se enjuagó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró, para obtener el residuo. El residuo se analizó por HPLC, por la que se demostró que se generó ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutarico en un rendimiento de aproximadamente 14 %.

<Ejemplo 19>

Síntesis de ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutarico; N° 4

Se añadieron 73,8 g (352 mmol) de ácido indol-3-pirúvico a y se disolvieron en 917 g de solución acuosa de hidróxido de sodio al 1,6% en peso. La solución resultante se ajustó hasta 35°C, a lo que se añadieron 310, 2 g (1761 mmol) de solución acuosa de ácido pirúvico al 50 % en gotas durante 2 horas, mientras la solución de la reacción se retenía en pH 11,1 utilizando solución acuosa de hidróxido de sodio al 30 %. Después de la reacción durante otras 4,5 horas, se obtuvo una solución de reacción que contenía ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-cetoglutarico. Se añadieron 367,2 g (2114 mmol) de solución acuosa de sal de hidrocloreto de hidroxilamina al 40 % a la solución de la reacción mientras la solución de la reacción se mantenía en pH 7 utilizando solución acuosa de

hidróxido de sodio al 30 %, y se agitó a 5°C durante 17,5 horas. Al utilizar ácido clorhídrico concentrado, la solución de la reacción se ajustó hasta pH 2, para extraer la materia orgánica en acetato de etilo. La capa orgánica se enjuagó con cloruro de sodio saturado acuoso y se concentró, para obtener el residuo. El residuo se recrystalizó en 60 ml de amoníaco acuoso al 28% y 1350 ml de 2-propanol, para obtener 43,4 g (142 mmol) de la sal de diamonio de ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico en cristales (un rendimiento de 40 % vs. ácido indol-3-pirúvico).

<Ejemplo 20>

Producción de sal de (R)-(+)-1-feniletilamina de ácido (4S)-4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico

Después de que se disolvieron 44,7 g (0,131 mol) de la sal de amonio de ácido 4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico en 500 ml de agua a 25°C, la solución acuosa resultante se ajustó hasta pH 2 utilizando 25,5 g de ácido clorhídrico al 36 %. La solución ácida se extrajo en 1300 ml de acetato de etilo, y la solución resultante de acetato de etilo se enjuagó con 200 ml de solución saturada acuosa de cloruro de sodio. Se añadieron 500 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio (13,9 g (0,131 mol) de carbonato de sodio) a la solución resultante de acetato de etilo para agitación, para separar la solución acuosa alcalina del acetato de etilo. Se añadieron 23,1 g de ácido clorhídrico al 36 % a la solución alcalina acuosa resultante, para ajustar la solución hasta pH 2. Se añadieron 6,99 g (57,6 mmol) de (R)-(+)-1-feniletilamina en gotas a la solución ácida acuosa resultante y la solución se agitó a 25°C durante una hora. Los cristales resultantes se filtraron y se secaron bajo presión reducida, para obtener 21,8 g (47,8 mmol) de la sal de (R)-(+)-1-feniletilamina de ácido (4S)-4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico.

(Rendimiento, 72,7 %; pureza óptica, 87,4 %.)

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1,48 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 2,63(d, 1H, J = 14,0 Hz), 2,70(d, 1H, J = 14,0 Hz), 2,90 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 3,06 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 4,40 (q, 1H, J = 6,8 Hz), 6,91-7,54 (m, 10H).

<Ejemplo 21>

Producción de sal de (S)-(-)-1-feniletilamina de ácido (4R)-4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico

Se añadieron 7,12 g de (S) - (-) -1-feniletilamina (58,7 mol) en gotas a la solución restante en el Ejemplo 20 después de que se filtraron los cristales de ese ejemplo, y la mezcla se agitó a 25°C durante una hora. Los cristales resultantes se filtraron y se secaron bajo presión reducida, para obtener 23,8 g (53,3 mol) de la sal de (S)-(-)-1-feniletilamina de ácido (4R)-4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico.

(Rendimiento, 81,1 %; pureza óptica, 92,1 %.)

<Ejemplo 22>

Producción de la sal de amonio de ácido (4S)-4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico

Se añadieron 200 ml de agua y 18,5 g de amoníaco acuoso al 28% a 21,8 g (51,0 mmol) de la sal de (R) - (+) -1-feniletilamina de ácido (4S) -4-hidroxi-4- (3-indolilmetil) -2-hidroxiiminoglutárico a 25°C para disolver la sal, seguido por otras adición de 200 ml de tolueno y agitación. La capa acuosa obtenida por la división de las capas resultantes se calentó hasta 60°C. A la solución acuosa resultante se añadieron en gotas 900 ml de 2-propanol durante 2 horas. Después de que se enfrió la solución acuosa de 2-propanol hasta 10°C durante 5 horas, la solución se agitó a 10°C durante 10 horas. Los cristales resultantes se filtraron y se secaron bajo presión reducida, para obtener 14,75 g de la sal de amonio de ácido (4S)-4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico.

(Rendimiento, 85,1 %; pureza óptica, 99,0 %.)

Punto de fusión; 205°C (descomposición)

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} + 13,4$ (c = 1,00, H₂O)

<Ejemplo 23>

Producción de la sal de amonio de ácido (4R)-4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico

De la misma manera que en el Ejemplo descrito más arriba, se recuperaron 16,2 g de la sal de amonio de ácido (4R)-4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico de 23,8 g (53,3 mmol) de la sal de (S)-(-)-1-feniletilamina de ácido (4R)-4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico.

(Rendimiento, 89,3 %; pureza óptica, 99,9 %.)

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} 13,6$ (c = 1,00, H₂O)

<Ejemplo 24>

Producción de (2S, 4S) monatina

5 Se disolvieron 4,5 g (13,1 mmol) de la sal de amonio de ácido (4S)-4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico en 100 ml de amoníaco acuoso al 28%, seguido por la adición de 3,4 g de rodio-carbón al 5 % (50 % producto hidratado), para la reacción a temperatura ambiente y una presión de hidrógeno de 10 atmósferas (1MPa). Después de 24 horas, el catalizador se filtró. El filtrado se concentró. se añadieron 40 ml de etanol acuoso al 90 % al concentrado, seguido por agitación a 25°C durante 1,5 horas. Los cristales crudos depositados se filtraron. Se añadieron 40 ml de etanol acuoso al 90 % a los cristales crudos, seguido por agitación a 25°C durante 1,5 horas. Los cristales purificados depositados se filtraron y se secaron bajo presión reducida, para obtener 0,57 g (1,84 mmol) de la sal de amonio de (2S, 4S) monatina.

10 (Rendimiento, 14,1 %; pureza óptica, 99,5 %).

^1H RMN (400MHz, D₂O) δ :2,06 (dd, J=11,8, 15,3Hz, 1H), 2,67 (dd, J= 2,0, 15,2 Hz, 1H), 3,08 (d, J= 14,4 Hz, 1H), 3,28 (d, J= 14,4 Hz, 1H), 3,63 (dd, J= 2,2, 12,2 Hz, 1H), 7,12 - 7,16 (m, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 2H), 7,48 - 7,49 (m, 1H), 7,71 - 7,73 (m, 1H).

Valor teórico por ESI-MS C₁₄H₁₆NO₅ = 292,29

15 Valor analítico = 291,28 (MH⁺)

<Ejemplo 25>

Producción de sal de amonio de (2S, 4S) monatina

20 Se disolvieron 14,0 g (41,1 mmol) de la sal de amonio de ácido (4S)-4-hidroxi-4-(3-indolilmetil)-2-hidroxiiminoglutárico en 120 ml de amoníaco acuoso al 28%, seguido por la adición de 7,38 g de rodio-carbón al 5 % (50 % producto hidratado), para la reacción a 25°C y una presión de hidrógeno de 1 MPa. Después de 24 horas, el catalizador se filtró. El filtrado se concentró. Se añadieron 110 ml de etanol acuoso al 88 % a 17,68 g del concentrado, para la agitación a 25°C durante 19 horas. Los cristales crudos resultantes se filtraron y se disolvieron en 15 ml de agua, seguido por la adición de 100 ml de etanol. Después de agitar a 25°C durante 1,5 horas, los cristales purificados depositados se filtraron y se secaron bajo presión reducida, para obtener 4,94 g (16,0 mmol) de la sal de amonio de (2S, 4S) monatina.

25 (Rendimiento, 39,2 % ; pureza óptica, 99,9 % .)

<Ejemplo 26>

Producción de la forma libre de (2S, 4S) monatina

30 2,22 g (7,18 mmol) de la sal de amonio de (2S, 4S) monatina obtenidos en el Ejemplo anterior se disolvieron en un disolvente mixto de 4,5 ml de agua y 4,2 ml (71,8 mmol) de ácido acético, seguido por la adición en gotas de 50 ml de etanol a la solución resultante a 25°C durante aproximadamente 3 horas. Después de otra agitación de 0,5 horas, el cristal resultante se filtró y se secó bajo presión reducida, para obtener 1,93 g (6,62 mmol) de (2S, 4S) monatina.

(Rendimiento, 92,2 %; contenido de amonio, 0,19 % en peso)

<Ejemplo de Referencia 1>

35 Utilizando cinconidina en lugar de la amina ópticamente activa utilizada en el Ejemplo 20, se llevaron a cabo los mismos procedimientos. La pureza óptica de los cristales resultantes fue 0 %.

<Ejemplo de Referencia 2>

Se utilizó L-Lisina en lugar de la amina ópticamente activa utilizada en el Ejemplo 20. Sin embargo, no se obtuvo ningún cristal.

40 <Ejemplo de Referencia 3>

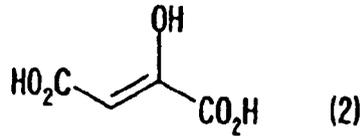
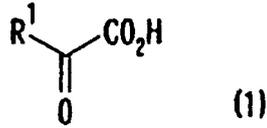
Se utilizó L-Arginina en lugar de la amina ópticamente activa utilizada en el Ejemplo 20. Sin embargo, no se obtuvo ningún cristal.

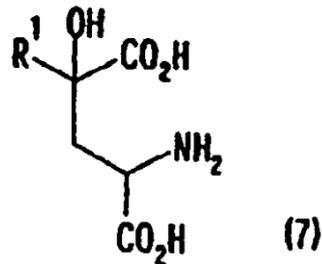
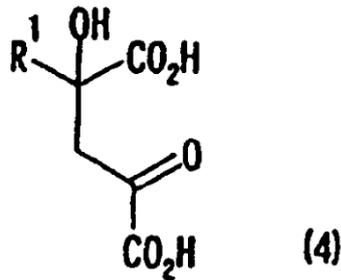
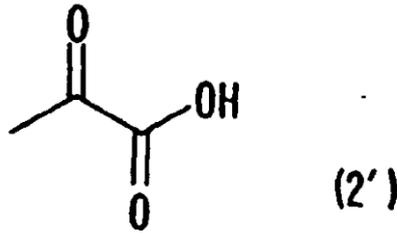
Aplicabilidad industrial

45 En conformidad con la invención, los compuestos de ácido glutámico que incluyen típicamente monatina útil como edulcorante o un intermediario para producir productos farmacéuticos pueden producirse eficientemente en forma industrial.

REIVINDICACIONES

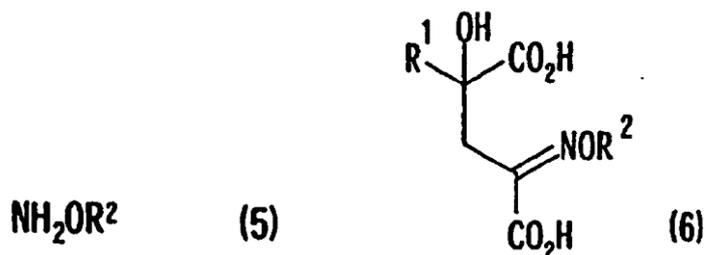
1. Un proceso para producir un compuesto de ácido glutámico representado por la siguiente fórmula (7) o una sal del mismo, incluyendo una etapa para tratar un compuesto de ácido pirúvico representado por la siguiente fórmula (1) y ácido oxalacético representado por la siguiente fórmula (2) mediante una reacción aldólica cruzada y reacción de descarboxilación o para tratar el compuesto de ácido pirúvico (excepto ácido pirúvico) y un ácido pirúvico representado por la siguiente fórmula (2') mediante una reacción aldólica cruzada, para obtener un compuesto de ácido cetoglutámico representado por la siguiente fórmula (4) o una sal del mismo, y una etapa para convertir el grupo carbonilo del compuesto de ácido cetoglutámico o una sal del mismo en un grupo amino, en el que el compuesto de ácido pirúvico, ácido oxalacético y ácido pirúvico puede estar individualmente en formas de sal de los mismos:





5 en las fórmulas anteriores, R¹ representa un grupo seleccionado de grupos alquilo, grupos arilo, grupos aralquilo y grupos hidrocarburo que contienen anillos heterocíclicos; y R¹ puede tener al menos un sustituyente seleccionado de átomos de halógeno, grupo hidroxilo, grupos alquilo con uno a tres átomos de carbono, grupos alcoxi con uno a tres átomos de carbono y grupo amino.

10 2. Un proceso en conformidad con la reivindicación 1, en el que la etapa para convertir el grupo carbonilo del compuesto de ácido cetoglutarico representado por la fórmula (4) o una sal del mismo en un grupo amino incluye una etapa para hacer reaccionar un compuesto amina representado por la siguiente fórmula (5) o una sal del mismo con el ácido cetoglutarico o una sal del mismo, para obtener un compuesto de ácido glutámico representado por la siguiente fórmula (6) o una sal del mismo, y una etapa para tratar el compuesto de ácido glutámico resultante o una sal del mismo mediante una reacción de reducción:

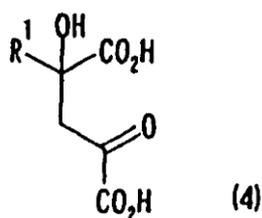
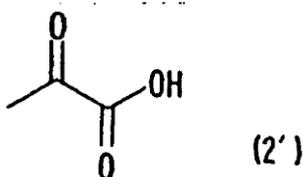
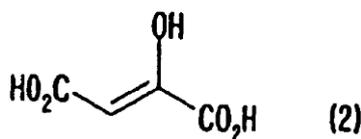
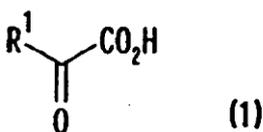


en las fórmulas anteriores, R¹ representa un grupo seleccionado de grupos alquilo, grupos arilo, grupos aralquilo y grupos hidrocarburo que contienen anillos heterocíclicos; R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de grupos alquilo, grupos arilo y grupos aralquilo; y R¹ puede tener al menos un sustituyente seleccionado de átomos de halógeno, grupo hidroxilo, grupos alquilo con uno a tres átomos de carbono, grupos alcoxi con uno a tres átomos de carbono y grupo amino.

5 3. Un proceso en conformidad con la reivindicación 1, en el que la etapa para convertir el grupo carbonilo del compuesto de ácido cetoglutárico representado por la fórmula (4) o una sal del mismo en un grupo amino incluye una etapa para tratar el ácido cetoglutárico o una sal del mismo mediante una reacción de afinación reductora.

10 4. Un proceso en conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, en el que la reacción aldólica cruzada se lleva a cabo dentro de un intervalo de pH 10 a 14.

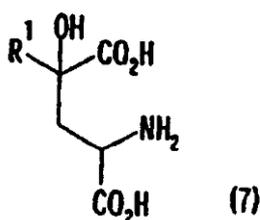
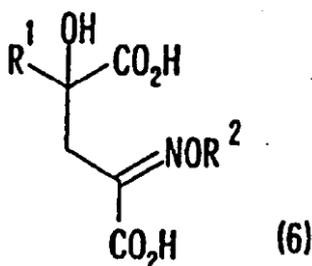
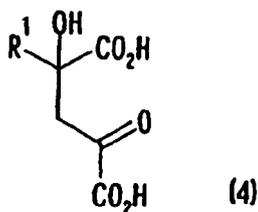
15 5. Un proceso para producir un compuesto de ácido cetoglutárico representado por la siguiente fórmula (4) o una sal del mismo, incluyendo una etapa para tratar un compuesto de ácido pirúvico representado por la siguiente fórmula (1) y ácido oxalacético representado por la siguiente fórmula (2) mediante una reacción aldólica cruzada y reacción de descarboxilación, o para tratar el compuesto de ácido pirúvico (excepto ácido pirúvico) y un ácido pirúvico representado por la siguiente fórmula (2') mediante una reacción aldólica cruzada, en el que el compuesto de ácido pirúvico, ácido oxalacético y ácido pirúvico pueden estar individualmente en las formas de sal de los mismos:



20 en las fórmulas anteriores, R¹ representa un grupo seleccionado de grupos alquilo, grupos arilo, grupos aralquilo y grupos hidrocarburo que contienen anillos heterocíclicos; y R¹ puede tener al menos un sustituyente seleccionado de átomos de halógeno, grupo hidroxilo, grupos alquilo con uno a tres átomos de carbono, grupos alcoxi con uno a tres átomos de carbono y grupo amino, en donde el proceso es parte de un proceso en conformidad con la reivindicación 1 para producir un compuesto de ácido glutámico en conformidad con la fórmula (7).

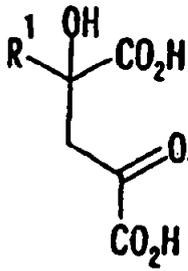
6. Un proceso en conformidad con la reivindicación 5, en el que la reacción aldólica cruzada se lleva a cabo dentro de un intervalo de pH 10 a 14.

5 7. Un proceso para producir un compuesto de ácido glutámico representado por la siguiente fórmula (7) o una sal del mismo, incluyendo una etapa para hacer reaccionar un compuesto de ácido cetoglutámico representado por la siguiente fórmula (4) o una sal del mismo con un compuesto amina representado por la siguiente fórmula (5) o una sal del mismo, para obtener un compuesto de ácido glutámico representado por la siguiente fórmula (6) o una sal del mismo, y una etapa para tratar el compuesto de ácido glutámico resultante o una sal del mismo mediante una reacción de reducción:

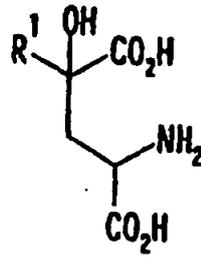


10 en las fórmulas anteriores, R^1 representa un grupo seleccionado de grupos alquilo, grupos arilo, grupos aralquilo y grupos hidrocarburo que contienen anillos heterocíclicos; R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de grupos alquilo, grupos arilo y grupos aralquilo; y R^1 puede tener al menos un sustituyente
 15 seleccionado de átomos de halógeno, grupo hidroxilo, grupos alquilo con uno a tres átomos de carbono, grupos alcoxi con uno a tres átomos de carbono y grupo amino, en donde el proceso es parte de un proceso en conformidad con la reivindicación 1 para producir un compuesto de ácido glutámico en conformidad con la fórmula (7).

8. Un proceso para producir un compuesto de ácido glutámico representado por la siguiente fórmula (7) o una sal del mismo, incluyendo una etapa para tratar un compuesto de ácido cetoglutámico representado por la siguiente fórmula (4) o una sal del mismo mediante una reacción de afinación reductora:



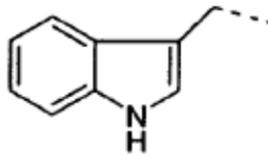
(4)



(7)

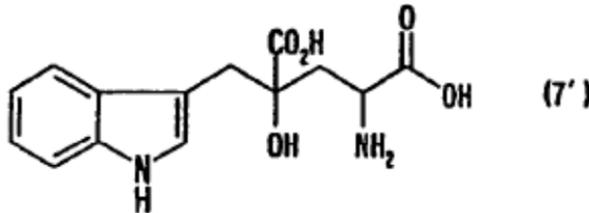
5 en las fórmulas anteriores, R¹ representa un grupo seleccionado de grupos alquilo, grupos arilo, grupos aralquilo y grupos hidrocarburo que contienen anillos heterocíclicos; y R¹ puede tener al menos un sustituyente seleccionado de átomos de halógeno, grupo hidroxilo, grupos alquilo con uno a tres átomos de carbono, grupos alcoxi con uno a tres átomos de carbono y grupo amino, en donde el proceso es parte de un proceso en conformidad con la reivindicación 1 para producir un compuesto de ácido glutámico en conformidad con la fórmula (7).

9. Un proceso en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el grupo R¹ es un grupo 3-indolilmetilo que tiene la siguiente fórmula



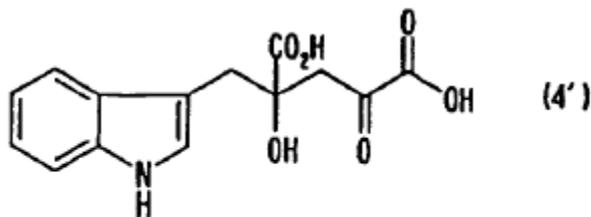
10

10. Un proceso para producir monatina representado por la siguiente fórmula estructural (7') (incluyendo formas de sal de los mismos), donde el proceso pasa por un proceso en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9:



(7')

15 11. Un compuesto representado una cualquiera de las siguientes fórmulas (4') o (6') (incluyendo formas de sal de los mismos), en el que en las fórmulas, R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo



(4')

