



Int. Cl.²: CO7C/A61K 411141

411141

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., Inc.

RESIDENCIA: 126 EAST LINCOLN AVENUE.-RAHWAY

NEW JERSEY.- ESTADOS UNIDOS

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE

3-FLUOR-D-ALANINA

Prioridad: Patente estadounidense n. 223,293 del 3-2-72

411141 87



ENE 1973

1
5
10
15
20
25
30

Esta invención se refiere en general a la preparación de 3-flúor-D-alanina que es un potente agente antibacteriano valioso en la inhibición del crecimiento de las bacterias patógenas de los tipos Gram-positivo y Gram-negativo. Más especialmente, se refiere a la preparación de 3-flúor-D-alanina y sus deuteroanálogos por incubación del correspondiente compuesto N-cloroacetil-3-flúor-DL-alanina con acilasa renal I, efectuando con ello una hidrólisis asimétrica selectiva del isómero L para formar una mezcla de los compuestos 3-flúor-L-alanina y N-cloroacetil-3-flúor-D-alanina y separar esta mezcla por cristalización fraccionada de etanol, seguido de hidrólisis del compuesto N-cloroacetil-3-flúor-D-alanina.

Normalmente se prefiere emplear, como materiales de partida en el procedimiento de esta invención, N-cloroacetil-3-flúor-DL-alanina, N-cloroacetil-2-deutero-3-flúor-DL-alanina, N-cloroacetil-2,3,3-trideutero-3-flúor-D-alanina y similares.

El enzima utilizado para la desacetilación, la acilasa renal I de cerdo, ha sido descrito por Greenstein y Winitz, "Chemistry of the Amino Acids", volumen 3, pág. 1831 (1961). La reacción de desacetilación por enzima se lleva a cabo normalmente a 37°C y durante un periodo de unas 24 horas, al final de cuyo tiempo el isómero L ha sido desacetilado sustancialmente por completo y es fácilmente separado del isómero N-cloro-acetil-3-flúor-D-alanina.

El siguiente ejemplo ilustra un método de puesta en práctica de esta invención, pero debe entenderse que este ejemplo se da con fines ilustrativos y no limitativos.



411141

EJEMPLO 1

Una solución de 5 moles de N-cloroacetil-DL-3-flúor-alanina en 5 litros de agua, ajustada a pH 7,0 con solución acuosa concentrada de amoniaco, se combina con 150 mg de acilasa renal I de cerdo purificada y se incuba a 37°C durante 24 horas. La solución digerida resultante de 3-flúor-L-alanina libre y N-cloroacetil-3-flúor-D-alanina es desproteïnizada y decolorada mediante la adición consecutiva de ácido acético 0,2 M y 2 mg/ml de carbón activo (Norit), seguido de filtración. El filtrado se evapora a vacío hasta el 10 % del volumen inicial, se añaden 6 volúmenes de etanol con lo que cristaliza la mayor parte de la 3-flúor-L-alanina que se separa por filtración. El resto de la 3-flúor-L-alanina es selectivamente separada haciendo pasar las aguas madres diluídas por un lecho de resina cambiadora de ión Dowex-50-H⁺, con una capacidad de intercambio equivalente al 20 % del aminoácido inicialmente presente en la solución digerida. El eluato de la columna se calienta con solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico a 100°C durante 2 horas, el hidrolizado se ajusta a pH 4,8 con amoniaco acuoso, se añade un volumen igual de etanol y la materia precipitada se recupera por filtración y se seca para dar 3-flúor-D-alanina.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la obtención de 3-flúor-D-alanina que consiste en someter un derivado N-acilado de un compuesto de 3-flúor-DL-alanina a la acción del enzima acilasa renal I, desacilando con ello el isómero L, separar es-



411141

1 te último de la N-acil-3-flúor-D-alanina inalterada y hacer
reaccionar esta última con un agente hidrolizante para pro
ducir 3-flúor-D-alanina.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que dicho derivado N-acilado es N-cloroacetil-3-flúor-
DL-alanina, el producto resultante de la reacción enzimá-
tica es una mezcla de 3-flúor-L-alanina y N-cloroacetil-3-
flúor-D-alanina y esta mezcla se separa por cristalización
fraccionada de etanol acuoso.

10 3. Se reivindica por último como objeto que ha de
recaer la Patente de Invención que se solicita UN PROCEDI-
MIENTO PARA LA OBTENCION DE 3-FLUOR-D-ALANINA.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de cuatro páginas
mecanografiadas.

Madrid, 31 de enero 1.973

BERNARDO UNGRIA

[Handwritten signature]
[Handwritten flourish]