

70095
REF: Caso 14938 (Divisional I)

Int. 012: CO7C//A61K

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE
Nº 411.140 DEL 31 DE ENERO DE 1.973.

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 07065, Estados Unidos.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION
DE 3-FLUOR-D-ALANINA"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 223.292 del 31-1-72

1 Esta invención se refiere en general a la produc-
ción de 3-flúor-D-alanina y sus sales farmacológicamente
aceptables que son potentes agentes antibacterianos útiles
en la inhibición del desarrollo de bacterias patógenas de
5 los tipos Gram-positivo y Gram-negativo. Más especialmente,
se refiere a un nuevo proceso asimétrico en el que la 3-
flúor-L-alanina es transformada en el isómero D o en el que
un éster o nitrilo 2-(azidocarbonil o aminocarbonil)-3-flúor
propiónico es transpuesto al correspondiente (D)-2-isociana
10 to o etiluretano que después es hidrolizado para formar la
3-flúor-D-alanina.

 De acuerdo con un aspecto de esta invención, la 3-
flúor-L-alanina se disuelve en solución acuosa concentrada
(6N) de ácido bromhídrico o ácido clorhídrico y a la solu-
15 ción resultante se agrega poco a poco nitrito sódico. La
reacción se lleva a cabo normalmente a unos 0°C, en cuyas
condiciones la reacción es prácticamente completa en unas
3 horas, para producir ácido L-2-bromo-3-fluorpropiónico o
ácido L-2-cloro-3-fluorpropiónico, respectivamente. El áci-
20 do 2-halo-3-fluorpropiónico es convenientemente recuperado
de la solución de reacción ácida por extracción con un di-
solvente orgánico no miscible con agua como cloruro de meti-
lano y evaporación del extracto a vacío; el ácido L-2-halo-
25 3-fluorpropiónico residual es purificado por destilación
fraccionada a vacío.

 El ácido L-2-bromo-3-fluorpropiónico o su análogo
2-cloro, o si se desea el ácido L-2-*o*-tosiloxi-3-fluorpro-
piónico afín, se hace reaccionar después con amoniaco o
30 azida sódica. La reacción del ácido L-2-halo-3-fluorpropió-
nico con amoniaco se lleva a cabo preferiblemente en una va-

1 sija a presión, utilizando amoniaco líquido aproximadamen-
te a la temperatura ambiente, en cuyas condiciones la reac-
ción es habitualmente completa en unos 5 días. Por evapora-
5 ción del amoniaco se obtiene 3-flúor-D-alanina que es con-
venientemente purificada por recristalización en isopropa-
nol-agua. La reacción del intermediario L-2-cloro- o L-2-
bromo- con azida sódica se lleva a cabo preferiblemente po-
niendo en contacto las sustancias reaccionantes en dimetil-
formamida y agitando la mezcla de reacción prácticamente a
10 la temperatura ambiente, en cuyas condiciones la reacción
es sustancialmente completa en un día aproximadamente; el
ácido D-2-azido-3-fluorpropiónico así formado es después
sometido a hidrogenación catalítica, con lo que el grupo
2-azido es reducido a 2-amino formando así 3-flúor-D-alanina.
15 Este procedimiento hace posible la conversión directa
del isómero L de la 3-fluoralanina en el isómero D. Como se
ha observado anteriormente, la 3-flúor-D-alanina es un po-
tente y útil agente antibacteriano, mientras que el isómero
3-flúor-L-alanina (aunque posee acción antibacteriana) es
20 generalmente un isómero indeseable; así, en lugar de racemi-
zar el isómero L obtenido por resolución de 3-flúor-DL-ala-
nina, seguido de una nueva resolución de la mezcla dl así
producida, este isómero L puede ser convertido asimétrica-
mente, si se desea, en la 3-flúor-D-alanina directamente.

25 De acuerdo con otra realización de esta invención,
la 3-flúor-D-alanina puede ser preparada por transposición
asimétrica de un éster o nitrilo de ácido 2-(azidocarbonil o
aminocarbonil)-3-fluorpropiónico al correspondiente 2-isocia-
nato o etiluretano, seguido de hidrólisis. Estos ésteres o
30

1 nitrilos de ácido 2-(azidocarbonil o aminocarbonil)-3-fluor
propiónico de partida son preparados a su vez conveniente-
mente partiendo de metilenmalonato de dimetilo (es decir,
éster metílico del ácido 2-metoxicarbonil-acrílico) o de
5 ácido 2-cianoacrílico, a través del anhídrido mixto de éster
carboetoxi intermedio del éster metílico o del propionitri-
lo de ácido 2-carboxi-3-flúor(propiónico), cuyos detalles
se amplían en el Ejemplo ilustrativo 3 dado más adelante.

10 Los siguientes ejemplos ilustran los métodos de pue-
ta en práctica de esta invención, pero debe entenderse que
estos ejemplos se dan solamente con fines ilustrativos y
no limitativos.

EJEMPLO 1

15 Se disuelven 21,4 g de 3-flúor-L-alánina en 250 ml
de ácido bromhídrico 6 N. La solución se enfría a 0°C y se
añaden 22 g de nitrito sódico en pequeñas porciones, mante-
niendo la temperatura a 0-5°C. Una vez completada la adi-
ción, la mezcla de reacción se mantiene a 0°C durante 3 ho-
ras. La solución se extrae con cloruro de metileno que des-
20 pués se seca sobre sulfato magnésico. El cloruro de metile-
no se evapora a vacío. El ácido L-2-bromo-3-fluorpropiónico
residual se purifica por destilación fraccionada a vacío.

25 Se cargan 3,0 g de ácido L-2-bromo-3-fluorpropiónico
en una bomba de acero y se añaden 30 ml de amoniaco líquido.
La bomba se cierra herméticamente y se deja en reposo a la
temperatura ambiente durante 5 días. Se evapora el amoniaco
y la 3-flúor-D-alanina cruda se purifica por recristaliza-
ción en isopropanol/agua al 50 %.

30 Alternativamente, se disuelven 2,0 g de ácido L-2-
bromo-3-fluorpropiónico en 20 ml de dimetilformamida. Se añe

1 de 1,0 g de azida sódica y la mezcla se agita a 25°C durante
24 horas. La mezcla se vierte en agua y se extrae con éter.
El extracto etéreo se lava con agua y se seca. Se añaden al
5 filtrado unos 20 ml de etanol y la solución resultante de
ácido D-2-azido-3-fluorpropiónico se hace reaccionar con hi-
drógeno en presencia de 0,5 g de paladio al 5 % en carbón.
Se filtra el catalizador y el disolvente se evapora a vacío
para dar 3-flúor-D-alanina cruda que se purifica por crista-
lización en solución acuosa de isopropanol al 50 %.

10

EJEMPLO 2

15

Se disuelven 21,4 g de 3-flúor-L-alanina en 250 ml de
ácido clorhídrico 6 N. La solución se enfría a 0°C y se añaden
22 g de nitrito sódico en pequeñas porciones, manteniendo
do la temperatura a 0-5°C. Una vez completada la adición, la
mezcla de reacción se mantiene a 0°C durante 3 horas. La so-
lución se extrae con cloruro de metileno que después se se-
ca sobre sulfato magnésico. El cloruro de metileno se eva-
pora a vacío y el ácido L-2-cloro-3-fluorpropiónico residual
se purifica por destilación fraccionada a vacío.

20

25

En una bomba de acero se cargan 3,0 g de ácido L-2-
cloro-3-fluorpropiónico y se añaden 30 ml de amoníaco líquido.
La bomba se cierra herméticamente y se deja en reposo a
la temperatura ambiente durante 5 días. Se evapora el amonia-
co y la 3-flúor-D-alanina cruda se purifica por recristaliza-
ción en una mezcla al 50 % de isopropanol y agua.

30

Alternativamente, se disuelven 2,0 g de ácido L-2-clo-
ro-3-fluorpropiónico en 20 ml de dimetilformamida. Se añaden
1,0 g de azida sódica y la mezcla se agita a 25°C durante 24
horas. La mezcla se vierte en agua y el ácido D-2-azido-3-

1 fluorpropiónico se hidrogena catalíticamente y el producto se purifica en la forma descrita en el Ejemplo 1 para dar 3-flúor-D-alanina.

5 En lugar de ácido L-2-cloro-3-fluorpropiónico, puede emplearse ácido L-2-O-tosiloxi-3-fluorpropiónico en la reacción con amoniaco líquido antes descrita.

EJEMPLO 3

10 Se añaden unos 50 g de metilenmalonato de dimetilo (es decir, éster metílico de ácido 2-metoxicarbonil-acrílico) a 200 ml de fluoruro de hidrógeno anhidro a una temperatura inferior a -20°C . Se evapora el fluoruro de hidrógeno y se añaden 500 ml de éter. La solución etérea se lava con agua de hielo, se seca y filtra. El filtrado se evapora a sequedad y el aceite residual se destila a vacío para dar 15 éster dimetílico de ácido 2-fluormetil-malónico prácticamente puro (es decir, 2-metoxicarbonil-3-fluorpropionato de metilo).

20 Exactamente 16,4 g de este 2-metoxicarbonil-3-fluorpropionato de metilo se disuelven en 100 ml de metanol y se añaden 10 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido sódico mientras se mantiene la temperatura a 0°C , formando con ello una solución hidrometanólica que contiene la sal sódica de 2-carboxi-3-fluorpropionato de metilo. Esta solución se neutraliza con solución acuosa diluída de ácido clorhídrico, 25 se extrae con cloroformo y la solución clorofórmica se seca y después se evapora a vacío para dar 2-carboxi-3-fluorpropionato de metilo.

30 Alrededor de 15 g de este producto se disuelven en metanol-benceno, se añade el equivalente estequiométrico de L-

1 α -metilbencilamina y las sales diastereoisoméricas resultan
tes del 2-carboxi-3-fluorpropionato de metilo se separan
por cristalización fraccionada. La sal de L- α -metilbencil-
5 amina del S-2-carboxi-3-fluorpropionato de metilo así obte-
nida se hace reaccionar en solución acuosa con exactamente
un equivalente estequiométrico de ácido clorhídrico acuoso,
la solución acuosa resultante se extrae con cloroformo y el
extracto clorofórmico se seca y evapora a vacío para dar
S-2-carboxi-3-fluorpropionato de metilo.

10 Alrededor de 3,0 g de S-2-carboxi-3-fluorpropionato
de metilo se disuelven en 25 ml de acetona y la solución se
trata a 0°C primero con 2,02 g de trietilamina y después con
un exceso de cloroformiato de etilo; a la mezcla resultante
15 se añaden 10 ml de agua y la solución se agita a 0°C duran-
te unos 30 minutos, formando con ello una solución hidroace-
tónica que contiene el correspondiente anhídrido mixto de
carboetoxiéster de S-2-carboxi-3-fluorpropionato de metilo.
A esta solución se añaden 1,3 g de azida sódica y la mezcla
20 se agite durante un periodo adicional de 2 horas a una tem-
peratura comprendida entre -5 y 0°C. La mezcla de reacción
se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro sódico
enfriada con hielo, y la mezcla acuosa extraída repetidas
veces con solución etérea, que contiene el S-2-azidocarbo-
25 nil-3-fluorpropionato de metilo, se seca sobre sulfato só-
dico anhidro y se filtra, añadiendo después 100 ml de dio-
xano; después se evapora el éter y la solución en dioxano
resultante se calienta con precaución hasta ebullición (de-
trás de una barrera protectora), con lo que la azida se des-
30 compone y transpone para formar S-2-isocianato-3-fluorpropio

1 nato de metilo, es decir, éster metílico de N-carbonil-3-flúor-D-alanina.

5 A este isocianato se agregan 100 ml de agua y 50 ml de solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico y la mezcla se calienta a reflujo durante un periodo de 2 horas, en cuyas condiciones los grupos isocianato y éster metílico son hidrolizados. La solución acuosa de reacción se evapora a vacío para dar hidrocioruro crudo de 3-flúor-D-alanina (hidrocioruro de S-3-fluoralanina).

10 El hidrocioruro de 3-flúor-D-alanina se disuelve en agua y la solución se pasa por una resina cambiadora de catión fuertemente ácida (ciclo H^+). La columna se lava con agua para separar los iones cloruro y se eluye con solución acuosa diluída de hidróxido amónico. Se evapora el eluato y el material precipitado se recupera por filtración, se seca y recristaliza en isopropanol acuoso al 50 % para dar 3-flúor-D-alanina sustancialmente pura (R-3-fluoralanina).

15 Alternativamente, si el S-2-azidocarbonil-3-fluorpropionato de metilo se descompone en solución etanólica, se forma el correspondiente etiluretano de éster metílico de 3-flúor-D-alanina (etiluretano de éster metílico de R-3-fluoralanina). Este último se hace reaccionar después con solución acuosa de ácido clorhídrico para formar hidrocioruro de 3-flúor-D-alanina que se convierte en 3-fluor-D-alanina en la forma descrita anteriormente.

20 Los compuestos ópticamente activos de este ejemplo son algunas veces denominados "R" y "S" de acuerdo con las Reglas Tentativas IUPAC para la Nomenclatura de Química Orgánica; sección E, estereoquímica fundamental, J. Org. Chem. 35,
25 30 pág. 2863-7 (1970).

1 Análogamente, el anhídrido mixto de carboetoxiés-
ter de S-2-carboxi-3-fluorpropionato de metilo se hace reac-
cionar con amoniaco (en lugar de azida sódica) formando con
ello S-2-aminocarbonil-3-fluorpropionato de metilo que des-
5 pués se hace reaccionar con hipobromito sódico, con lo que
el grupo amido se transpone para dar, cuando se emplea dio-
xano como disolvente, S-2-isocianato-3-fluorpropionato de
metilo y, cuando se emplea etanol como disolvente, el corres-
pondiente etiluretano de 3-flúor-D-alanina, es decir N-eto-
10 xicarbonil-3-flúor-D-alanina.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberpa recaer sobre las siguientes:

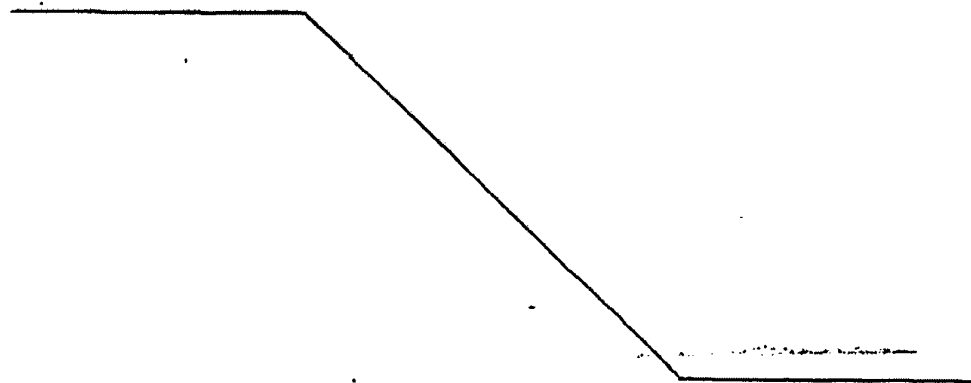
REIVINDICACIONES

15 1.- Un procedimiento para la producción de 3-flúor-
-D-alanina, que consiste en hacer reaccionar ácido L-2-(clo-
ro o bromo)-3-fluorpropiónico en dimetilformamida con azida
sódica para formar ácido D-2-azido-3-fluorpropiónico y so-
meter esta azida a hidrogenación catalítica para producir
3-flúor-D-alanina.

20 2.- Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 3-FLUOR-D-ALA-
NINA.

25

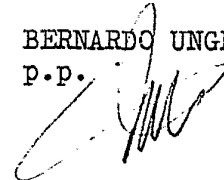
30



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de diez pági-
nas mecanografiadas.

5 Madrid, 16 de Junio de 1.975

BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25

30