



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21 442.154	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	28-10-1975	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
522.185	8-11-1974	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE ACIDO 2-DEUTERO-3-FLUOR-DL-ALANINA.

71 SOLICITANTE (S)

MERCK & CO., INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

126 East Lincoln Avenue, RAHWAY P.O.Box 2000 New Jersey, Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)

Ulf-H. Dolling de nacionalidad alemana; Edward J.J. Grabowski; Meyer Sletzinger; Erwin F. Schoenewaldt todos de nacionalidad estadounidense, los cuales han cedido sus derechos a la Cia. solicitante.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere en general a la produc-
ción de racematos de 2-deutero-3-fluor-alanina y a sus sa-
les, que son valiosos como intermediarios en la prepara-
ción de 2-deutero-3-fluor-D-alanina, sus sales y ésteres,
5 potentes agentes antibacterianos eficaces para inhibir el
crecimiento de las bacterias patógenas de los tipos Gram-
positivo y Gram-negativo. Más especialmente, se refiere al
procedimiento de conversión de ácido 3-fluorpirúvico, su
hidrato o sus sales en 2-deutero-3-fluor-alanina racémica
10 mediante un proceso reductivo de aminación en el que una
sal del ácido 3-fluor-pirúvico, o un hidrato de la misma,
se somete a aminación reductiva con un borodeuteruro de
metal alcalino, formando con ello directamente una sal de
2-deutero-3-fluor-alanina racémica; también se refiere a
15 las nuevas sales de 2-imino-3-fluor-propionato y sus hi-
dratos, intermediarios en este proceso de aminación reduc-
tiva.

 La reacción de aminación reductiva se lleva a ca-
bo convenientemente equilibrando primero una sal del hi-
20 drato del ácido fluor-pirúvico (v.g. 2,2-dihidroxi-3-fluor-
propionato de litio) en una solución amoniacal acuosa,
con formación de la correspondiente sal de hidrato de
ácido 2-imino-3-fluorpropiónico (v.g. 2-hidroxi-2-amino-
3-fluorpropionato de litio o de sodio); la relación de
25 equilibrio de la imina hidratada así formada a piruvato

1 hidratado de partida (es decir, 2,2-dihidroxi-3-fluor-
propionato) es función de la concentración de amoniaco
y, en amoniaco acuoso concentrado (13N), la relación
es aproximadamente de 95:5. Aunque no se prefiere nor-
5 malmente, pueden utilizarse concentraciones más bajas de
amoniaco acuoso; por ejemplo con hidróxido amónico acuo-
so 6,5N, la relación de equilibrio es aproximadamente
de 90:10. Por reducción, esta mezola daría necesariamen-
te un rendimiento inferior de la 2-deutero-3-fluor-alani-
10 na en equilibrio y una mayor cantidad del subproducto
2-deutero-3-fluor-lactato. El mantenimiento del equili-
brio a 37°C en una reacción de pseudó-primer orden con
un periodo de semiduración de 15 minutos; el mantenimien-
to en equilibrio a 37°C durante 90 minutos proporciona
15 seis periodos de semi-duración y una relación efectiva
de imina hidratada a piruvato hidratado de 95:5. Aunque
la sal 2-imino-3-fluor-propionato hidratada no se aísla
de la solución amoniacal, su presencia, con una pureza
del 95 %, es fácilmente demostrada por medidas RMN (re-
20 sonancia magnética nuclear).

La imina hidratada (el 2-hidroxi-2-amino-3-fluor-
propionato) está a su vez en equilibrio, por pérdida de
agua, con una proporción minoritaria de la "2-imina"
25 (2-imino-3-fluor-propionato) y el piruvato hidratado (el
2,2-dihidroxi-3-fluor-propionato) está análogamente en

1 equilibrio, por pérdida de agua, con una proporción mi-
noritaria de la "2-cetona" o "carbonilo" (es decir, el
fluor-piruvato o 2-ceto-3-fluor-propionato). En la ope-
5 ración de reducción del borodeuteruro de metal alcalino,
es la "2-imina" y el "carbonilo" (no las formas hidrata-
das) los que experimentan la reducción. A medida que la
"imina" y el "carbonilo" son reducidos, la imina hidra-
tada y el carbonilo hidratado son rápidamente converti-
dos en imina y carbonilo, respectivamente. El descubri-
10 miento de que la "2-imina" puede ser eficazmente reduci-
da a la "2-amina" utilizando un borodeuteruro de metal
alcalino y especialmente el descubrimiento de que esta
reducción puede ser efectuada en solución acuosa inclu-
so en presencia de amoniaco acuoso concentrado, es ver-
15 daderamente sorprendente.

Además, la reducción deseada del grupo imino pa-
ra formar 2-deutero-3-fluor-alanina transcurre mucho más
lentamente que la reducción del carbonilo para formar
2-deutero-3-fluor-lactato. Por consiguiente, normalmen-
20 te se emplea amoniaco acuoso concentrado en la reacción
de equilibrio inicial para alcanzar la máxima relación
de imina hidratada a piruvato hidratado (es decir, 95:5)
y la reacción de reducción se lleva a cabo lo más rápi-
damente posible, en relación con la velocidad de inver-
25

1 sión del equilibrio^{*} de la imina hidratada a piruvato hi
dratado. Esta rápida reducción puede ser realizada utili
zando un gran exceso (hasta cinco veces) del agente reduc
tor borodeuteruro de metal alcalino.

5 Sin embargo, se prefiere emplear solo un pequeño
exceso, (es decir, 50 %) del costoso agente reductor bo
rodeuteruro; bajo estas circunstancias, la velocidad de
reducción de la imina se reduciría, la inversión del equili
10 brio podría producirse en un grado muy considerable y la
formación del subproducto indeseable 2-deutero-3-fluor-
lactato sería considerablemente aumentada. Una realiza
ción preferida de este invento es que esta inversión del equi
librio indeseada pueda ser reducida al mínimo emplean
do solamente un exceso del 50% del agente reductor boro
15 deuteruro. Esto se consigue agregando el agente reductor
borodeuteruro a la solución en equilibrio y después eva
porando rápidamente el exceso de amoniaco de la solución;
al pH reducido resultante (correspondiente a la elimina
ción sustancial del exceso de amoniaco), la reducción
20 con borodeuteruro es extraordinariamente rápida. Una ca
racterística de la invención es que la separación evapo
rativa del amoniaco sea realizada con rapidez suficiente

25 ^{*} Esta inversión de la imina hidratada a piruvato hidra
tado ocurre necesariamente cuando el grupo carbonilo,
debido a su reducción más rápida, es separado prefe
rentemente de la solución reaccionante.

1 para que la reducción con borodeuteruro, considerablemen-
te acelerada por esta acción, reduzca eficazmente toda la
imina a amina antes de que pueda producirse cualquier inver-
5 sión sustancial del equilibrio de imina hidratada a piru-
vato hidratado (que, de otra forma, se produciría con es-
ta menor concentración de amoniaco). Aunque, con un equi-
po de evaporación instantánea, los parámetros antes indi-
cados pueden ser fácilmente alcanzados a la temperatura
ambiente o más alta, se ha encontrado conveniente en las
10 operaciones discontinuas "congelar" el equilibrio a 95
partes de imina hidratada por 5 partes de piruvato hidra-
tado en amoniaco acuoso concentrado enfriando la mezcla
a 10°C a cuya temperatura el semi-periodo de equilibrio
(que es de 15 minutos a 37°C) aumenta hasta aproximadamen-
15 te 5 horas; el agente reductor borodeuteruro se agrega
entonces a la solución fría. Aunque en la solución acuosa
concentrada de amoniaco a 10°C la velocidad de reducción
de la imina por el borodeuteruro es relativamente lenta,
20 la velocidad de reducción (utilizando esta baja tempe-
ratura y un pequeño exceso del agente reductor borodeu-
teruro) es considerablemente aumentada (de manera que la
reducción de imina a amina, es decir, a 2-deutero-3-
fluor-DL-alanina, se produce en un periodo de 10 minutos
solamente) por eliminación evaporativa del exceso de amo-
25 niaco; esta evaporación se realiza a presión reducida

1 mientras se mantiene la temperatura en unos 10°C. Esta
reacción puede ser catalizada y el rendimiento de 2-deu-
tero-3-fluor-DL-alanina apreciablemente aumentado, por
5 adición de sales como las sales de litio o sodio, por
ejemplo cloruro de litio o cloruro sódico, a la mezcla
de reacción de reducción.

Así, el procedimiento preferido de acuerdo con
esta invención, que combina eficazmente las caracterís-
ticas antes señaladas, implica el (a) equilibrio de una
10 sal de fluor-piruvato, preferiblemente una sal de metal
alcalino o alcalino-térreo, como fluor-piruvato cálcico,
fluor-piruvato sódico o hidrato de fluor-piruvato de li-
tio^{*}, en amoniaco acuoso concentrado, preferiblemente
a unos 37°C, a cuya temperatura se obtiene en unos 90 mi-
15 nutos una relación de 95:5 de imina hidratada a piruvato
hidratado; (b) adición de borodeuteruro de metal alcali-
no, como borodeuteruro sódico, borodeuteruro de litio y
similares, después de enfriar a 10°C, si se desea, para

20

^{*} Es especialmente ventajoso emplear el nuevo hidrato de
fluor-piruvato de litio ya que este último, en contras-
te con los otros fluor-piruvatos de metales alcalinos,
es relativamente insoluble en agua y se prepara, de
acuerdo con el procedimiento de esta invención, en for-
ma pura y con un alto rendimiento.

25

1 "congelar" el equilibrio; (c) eliminación evaporativa del
exceso de amoniaco con rapidez suficiente para que la re-
ducción por el borodeuteruro acelerada reduzca eficazmen-
te la imina a amina antes de que se produzca una inversión
5 sustancial del equilibrio para formar el piruvato hidratado;
a la temperatura preferida de 10°C, el semi-periodo de
establecimiento del equilibrio aumenta hasta 5 horas,
mientras que la reducción completa de imina a amina se
produce en unos 10 minutos solamente. Si se desea, la re-
10 ducción puede ser efectuada a la temperatura ambiente o
por encima de ella sin evaporar el exceso de amoniaco de
la solución acuosa concentrada de amoniaco pero con este
procedimiento se obtienen peores rendimientos. Si se de-
sea, pueden incorporarse a la mezcla de reacción las sa-
15 les, como cloruro de litio y cloruro sódico, que catali-
zan la reducción y aumentan el rendimiento de 2-deutero-
3-fluor-DL-alanina.

Después de la reacción de aminación reductiva,
la mezcla de reacción se evapora a vacío hasta que des-
20 tila agua, para eliminar con ello prácticamente todo el
amoniaco presente ya que los iones amonio residuales son
transferidos en la purificación en columna cambiadora de
ión. La solución reaccionante esencialmente exenta de
amoniaco se acidula después con un ácido mineral acuoso,
25 como ácido clorhídrico acuoso, escindiendo así el com-

1 plejo de boro de 2-deutero-3-fluor-alanina formado duran
te la reacción de aminación reductiva. La mezcla de reac
ción acidulada, que es convenientemente liberada de cual
quier impureza coloreada que pueda haber presente por tra
5 tamiento con carbón activo, se pasa después a través de
una columna que contiene una resina cambiadora de catión
fuertemente ácida, previamente lavada con ácido, tal como
Dowex 50W-X4 o Dowex 50W-X8^{*}, separando así la 2-deutero-
3-fluor-alanina deseada del subproducto ácido fluor-lác
10 tico y de los cationes metálicos. La columna cambiadora
de ión que contiene la 2-deutero-3-fluor-alanina adsorbi
da se lava con agua desionizada hasta que el eluato deja
de ser ácido y después la columna se eluye con solución
acuosa diluída de hidróxido amónico con lo que el ión amo
15 nio sustituye a la 2-deutero-3-fluor-alanina en la columna
de resina. Después se evapora el eluato a vacío, separan
do con ello cualquier amoniaco presente en el mismo; la
solución coloreada se decolora con carbón activo; la so
lución decolorada se evapora a vacío y la materia resi-

20 ^{*} Dowex 50W-X4 es una resina cambiadora de catión fuer
tamente ácida, constituida por un copolímero de esti
reno sulfonatado-divinilbenceno que contiene 4 % de di
vinilbenceno, con un tamaño de malla de 20-50, según
las normas de tamices de Estados Unidos; el Dowex 50W-
X8 es similar al Dowex 50W-X4 a excepción de que con
tiene un 8 % de divinilbenceno en el copolímero de es
tireno sulfonatado-divinilbenceno.

25

1 dual se cristaliza en un alcohol acuoso, preferiblemente
isopropanol acuoso, para dar la 2-deutero-3-fluor-alanina
en forma prácticamente pura.

5 Los siguientes ejemplos ilustran los métodos de
puesta en práctica de esta invención pero se sobreentien-
de que estos ejemplos se dan con fines ilustrativos y no
limitativos.

EJEMPLO 1

10 A unos 150 ml de hidróxido amónico acuoso con-
centrado se añaden, con buena agitación y a la temperatu-
ra ambiente, 18,35 g de hidrato de fluor-piruvato de li-
tio, que puede ser preparado como se ha descrito antes.
La suspensión resultante se calienta hasta unos 35-37°C
15 (con lo que se disuelve prácticamente la totalidad de la
materia sólida) y la solución se mantiene a esa tempera-
tura durante un periodo de hora y media aproximadamente.
La solución resultante, que puede ser de color oscuro, se
enfria a unos 10°C y a esta solución fría se añaden
20 1,785 g de borodeuteruro sódico. La solución resultan-
te se coloca bajo vacío con agitación e intensa corrien-
te de nitrógeno sub-superficial para eliminar el amonia-
co disuelto. La temperatura de la solución se mantiene
a 10-13°C durante un periodo de 1 hora aproximadamente
y después se eleva gradualmente hasta unos 25°C durante
25 1 hora y se mantiene a 28-33°C durante un periodo de ho-

1 ra y media aproximadamente. La solución reaccionante se
evapora a vacío a 35°C hasta que destila agua y la solu-
ción está prácticamente exenta de amoniaco y después la
solución resultante se acidula con alrededor de 80 ml de
5 una solución acuosa de ácido clorhídrico 2,5N. La solu-
ción reaccionante acidulada se agita con unos 2,5 g de
carbón activo (Darco KB) durante unos 15 minutos y se fil-
tra.

La solución filtrada se pasa lentamente a tra-
10 vés de una columna que contiene 850 ml de una resina cam-
biadora de catión, fuertemente ácida, previamente lavada
con ácido (Dowex 50W-X4). La columna se lava con agua
desionizada hasta que el eluato deja de ser ácido (se re-
quieren alrededor de 4 litros de agua) y después la co-
15 lumna se eluye con una solución acuosa de hidróxido amó-
nico 0,5N. Las fracciones que dan reacción positiva fren-
te a la ninhidrina se combinan y evaporan a vacío a una
temperatura no superior a 30°C, para dar alrededor de
400 ml de una solución exenta de amoniaco. Esta solución
20 se agita a la temperatura ambiente con 2,5 g de carbón
activo (Darco KB); el carbón activo se separa por filtra-
ción, la solución filtrada se agita de nuevo con 1,5 g
adicionales de carbón activo y de nuevo se filtra la sus-
pensión. La solución filtrada se evapora a sequedad a
25 vacío, a una temperatura no superior a 30°C, para dar al-

1 rededor de 7,3 g de material crudo.

 Este material se disuelve en 33 ml de agua a una
temperatura de unos 60°C; se añaden alrededor de 27 ml
de isopropanol (precalentado a 60°C); la solución acuosa
5 isopropanólica se siembra con cristales de 2-deutero-
3-fluor-DL-alanina y la mezcla resultante se enfría len-
tamente primero a la temperatura ambiente y después has-
ta unos 0°C. Se deja la suspensión cristalina en reposo
a 0°C durante 1-2 horas aproximadamente, se filtra la
10 suspensión y el material cristalino que se encuentra so-
bre el filtro se lava dos veces con 5 ml cada vez de iso-
propanol acuoso al 90 %, después con 5 ml de isopropanol
y finalmente con hexano. El material lavado se seca a
vacío a una temperatura de 50-60°C para dar alrededor
15 de 5,6 g de 2-deutero-3-fluor-DL-alanina.

EJEMPLO 2

 Una mezcla de 1,79 g (13 milimoles) de hidrato
de fluor-piruvato de litio y 19,5 ml de amoniaco acuoso
6,5N se mantiene a 37°C, agitando durante 2 horas, se
20 enfria a 25°C y a la solución enfriada se añaden 600 mg
(13,8 milimoles) de cloruro de litio y 231 mg (5,5 mili-
moles) de borodeuteruro sódico. La solución resultante
se calienta a 37°C durante 2 horas.

25 La mezcla de reacción se evapora a vacío sepa-
rando así el exceso de amoniaco, se acidula con 10 ml

1 de ácido clorhídrico 2,5N y la solución se decolora por
tratamiento con 0,2 g de carbón activo (Darco KB). La
solución decolorada se aplica a una columna de 100 ml
de una resina cambiadora de catión fuertemente ácida
5 (Dowex 50W-X8) en el ciclo de hidrógeno, se lava la co-
lumna con 500 ml de agua destilada y el producto se elu-
ye con hidróxido amónico acuoso 0,5N. Se combinan las
fracciones que dan reacción positiva frente a la ninhi-
drina y se evaporan a sequedad a vacío. Este material re-
10 sidual se disuelve en unos 3,6 ml de agua a 60°C y se
cristaliza por adición de 2,3 ml de isopropanol. La sus-
pensión cristalina resultante se deja en reposo a una
temperatura de 0-5°C durante 1 hora, se filtra y el pro-
ducto cristalino blanco se seca a vacío para dar alre-
15 dedor de 0,5 g de 2-deutero-3-fluor-DL-alanina práctica-
mente pura.

El hidrato de fluor-piruvato de litio utilizado
como material de partida en los Ejemplos 1 y 2 puede ser
preparado como sigue: Una mezcla de 400 ml de éter etí-
20 lico y 240 ml de ácido clorhídrico acuoso 5N se enfría
a una temperatura de -15 a -20°C aproximadamente. A esta
mezcla se añaden, con buena agitación y atmósfera de ni-
trógeno, alrededor de 138 g de la sal sódica de etoxalil-
fluoracetato de etilo exenta de grumos, a una velocidad
25 constante de manera que la temperatura permanezca entre

1 -15°C y -20°C aproximadamente. Cuando la adición es completa, se calienta la mezcla a la temperatura ambiente, se diluye con 240 ml de agua, la mezcla hidroetérea se calienta a la presión atmosférica y el éter se destila
5 hasta que la temperatura de la solución acuosa llega a unos 102-105°C. Después la solución acuosa resultante se calienta a reflujo durante un periodo de unas 4 horas. La solución reaccionante se enfría a la temperatura ambiente, se agita con unos 6 g de carbón activo (Darco
10 G-60), se filtra a través de sílice de diatomeas previamente lavada con ácido (Supercel) y la materia insoluble que se encuentra sobre el filtro se lava con una cantidad mínima de agua. La solución filtrada se enfría a unos 0-5°C, se neutraliza controlando el pH por adición de hidrato de hidróxido de litio sólido (se requieren alrededor de 47 g de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$) hasta un pH final de 6,0-6,5 y la suspensión neutralizada resultante se deja en reposo a unos 0°C durante un periodo de 15 horas aproximadamente. El material precipitado se recupera por filtración, se lava con la cantidad mínima de agua fría y después dos veces con 200 ml cada vez de metanol y a continuación dos veces con 200 ml cada vez de acetona. El material resultante se seca al aire para dar alrededor de 56 g de hidrato de fluor-piruvato de litio.
25

1

Pueden introducirse diversos cambios y modificaciones en la puesta en práctica de esta invención sin apartarse del espíritu y alcance de la misma. Siempre que estos cambios y modificaciones estén comprendidas en las reivindicaciones del apéndice, deben ser considerados como parte de esta invención.

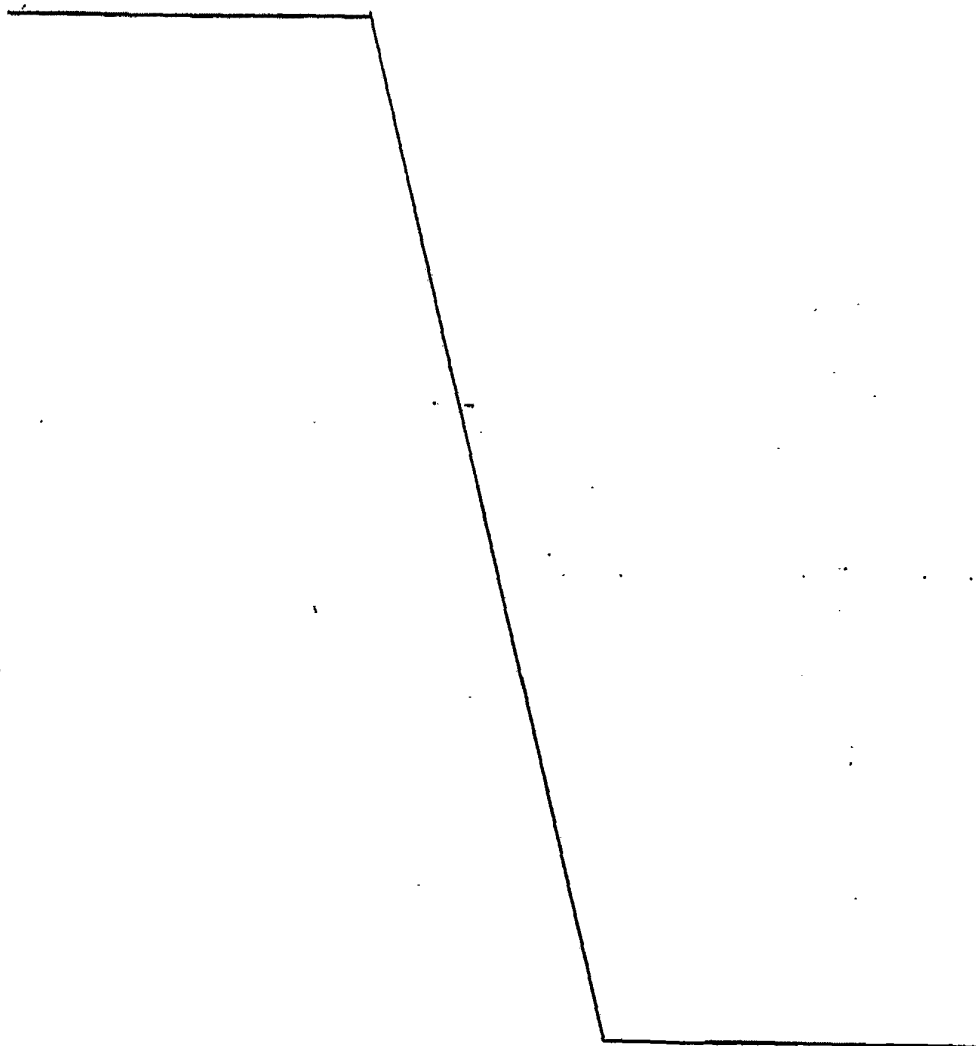
5

10

15

20

25



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

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos
compuestos de 2-deutero-3-fluor-DL-alanina caracterizado -
porque consiste en hacer reaccionar un compuesto de ácido
2-imino-3-fluor-propiónico con un borodeuteruro de metal
alcalino.

10 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que
consiste en hacer reaccionar una sal de ácido 2-imino-3-
fluor-propiónico hidratado con borodeuteruro sódico, for-
mando así una sal de 2-deutero-3-fluor-DL-alanina.

15 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que
consiste en poner en contacto en solución acuosa amoniacal
una sal de ácido 2-hidroxi-2-amino-3-fluor-propiónico y un
borodeuteruro de metal alcalino y evaporar el exceso de -
amoniacal de dicha solución, formando así una sal de 2-deu-
tero-3-fluor-DL-alanina.

20 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que
consiste en poner en contacto en una solución acuosa esen-
cialmente exenta de amoniaco en exceso, una sal de litio -
de ácido 2-imino-3-fluor-propiónico hidratado y borodeute-
ro sódico, reduciendo así el sustituyente 2-imino para for-
mar una sal de litio de 2-deutero-3-fluor-DL-alanina.

25 5. Se reivindica por último como objeto sobre el -

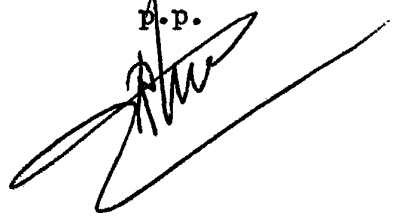
1 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS
DE ACIDO 2-DEUTERO-3-FLUOR-DL-ALANINA.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en -
la presente memoria descriptiva que consta de diecisiete
páginas mecanografiadas.

Madrid, 28 Octubre 1.975

BERNARDO UNGRIA

D.P.



10

15

20

25

