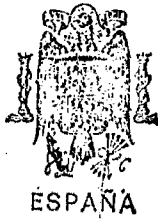


MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO 442.779	10 A 1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 18-11-75	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA - 6 MAYO 1977	33 PAIS
525.708	20-11-74	Estados Unidos

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

64 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ALANINA.

71 SOLICITANTE (S)
MERCK & CO., INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, Estados Unidos

72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

OF.

1 Esta invención se refiere en general a la producción
de 3-flúor-D-alanina y sus deuterio-análogos, que son poten-
tes agentes antibacterianos útiles para inhibir el creci-
5 miento de las bacterias patógenas de los tipos Gram-positivo
y Gram-negativo. Más especialmente, se refiere a la prepara-
ción de compuestos de 3-flúor-D-alanina por síntesis asimétri-
ca, donde se hace reaccionar el ácido fluorpirúvico con una
amina D-ópticamente activa tal como la D- α -metilbencil-amina,
para formar la correspondiente cetimina que se hace - -
10 reaccionar con un borohidruro o borodeuteruro de metal alcal-
lino como agente reductor, por ejemplo borohidruro sódico,
borodeuteruro sódico y similares, para formar un derivado
N-(D- α -metilbencílico), seguido de hidrogenólisis del grupo
metilbencilo para formar 3-flúor-D-alanina o 2-deuterio-3-
15 flúor-D-alanina.

 De acuerdo con esta invención, se hace reaccionar con
ácido fluorpirúvico un compuesto amínico D-ópticamente activo,
tal como D- α -metilbencilamina, R(D)-fenilglicina, 1-amino-(S)-
2-[(R)-1-hidroxietil]indolina y similares, preferiblemente
20 en solución en un alcohol inferior como etanol, isopropanol
y similares. La reacción se efectúa inicialmente en frío y
se deja que se caliente hasta la temperatura ambiente aproxi-
madamente, bajo cuyas condiciones la reacción es prácticamen-
te completa en una hora.

25 La D-cetimina resultante, tal como ácido 2-(D- α -metil-
bencilimino)-3-fluorpropiónico, ácido 2-(D- α -carboxibencilimi-
no)-3-fluorpropiónico y similares, se hace reaccionar después
con un borohidruro de metal alcalino como agente reductor, pre-
feriblemente en solución isopropanólica a 10-25°C, bajo cuyas
30 condiciones la reducción de la D-cetimina es prácticamente

1 completa en unas 3 horas. Normalmente se prefiere utilizar
directamente la solución resultante que contiene el producto
de la reducción o, si se desea, después de diluir con agua,
en la posterior operación de hidrogenolisis.

5 Análogamente, la D-cetimina puede hacerse reaccionar
con un borodeuteruro de metal alcalino utilizando las condi-
ciones antes indicadas para la reacción, empleando borohidru-
ro de metal alcalino y la solución que contiene el producto
reducido (deuterado) puede ser utilizada tal como está en
10 la siguiente operación de hidrogenolisis o, si se desea, el
producto deuterado puede ser recuperado para dar 2-deutero-
(D- α -metilbencil)-3-flúor-D-alanina, 2-deutero-N-(D- α -carbo-
xibencil)-3-flúor-D-alanina y similares.

15 Una solución de este derivado N-sustituído en etanol
o isopropanol, diluida con agua si se desea, se hace reaccio-
nar después con hidrógeno a presión elevada, v.g. 40 psi
(2,8 kg/cm²), empleando un catalizador de hidrogenación como
catalizador de hidróxido de paladio sobre carbón activo, hi-
drogenolizando así el N-sustituyente. Cuando cesa la absor-
20 ción de hidrógeno, se filtra el catalizador, se evapora el
filtrado a sequedad a vacío y el material residual se recrís-
taliza en isopropanol acuoso para dar 3-flúor-D-alanina o
2-deutero-3-flúor-D-alanina.

25 Los siguientes ejemplos ilustran métodos de puesta
en práctica de esta invención, pero debe entenderse que es-
tos ejemplos se dan con fines ilustrativos y no limitativos.

EJEMPLO 1

30 Una solución fría de 12,1 g de D- α -metilbencilamina
en 100 ml de isopropanol se agrega lentamente a una solución

1 de 5,3 g de ácido fluorpirúvico en 250 ml de isopropanol,
mientras se mantiene la solución resultante a 0°C. La solu-
ción se deja calentar a 25°C y se mantiene a esa temperatura
5 durante una hora. Después la solución que contiene la sal
de D- α -metilbencilamina del ácido 2-(D- α -metilbencilimino)-
3-fluorpropiónico se enfría a unos 10°C y se añaden 0,66 g
de borodeuteruro sódico. La mezcla de reacción se agita a
25°C durante 3 horas. Se añaden alrededor de 100 ml de agua
10 para formar una solución hidroisopropanólica que contiene
la N-(D- α -metilbencil)-2-deutero-3-flúor-D-alanina y el pH se
ajusta a 4,5 con solución acuosa diluída de ácido clorhí-
drico. El grupo metilbencílico se hidrogenaliza después a
40 psi (2,8 kg/cm²) empleando 5,0 g de catalizador de hidró-
15 xido de paladio al 10 % en carbón. Cuando cesa la absorción
de hidrógeno, la mezcla se calienta a 70°C y el catalizador
se separa por filtración. El filtrado se evapora a sequedad
a vacío y el material residual se recristaliza en isopropanol
al 50 % en agua y después en agua, para dar 2-deutero-3-flúor-
20 D-alanina prácticamente pura.

EJEMPLO 2

Una solución fría de 12,1 g de D- α -metilbencilamina
en 100 ml de isopropanol se agrega lentamente a una solución
de 5,3 g de ácido fluorpirúvico en 250 ml de isopropanol,
25 mientras se mantiene la solución resultante a 0°C. La solu-
ción se deja calentar a 25°C y se mantiene a esa temperatura
durante una hora. Después la solución que contiene la sal de
D- α -metilbencilamina del ácido 2-(D- α -metilbencilimino)-3-
fluorpropiónico se enfría a unos 10°C y se añaden 0,60 g de
30 borohidruro sódico. Después la mezcla de reacción se agita a

1 25°C durante 3 horas. Se añaden alrededor de 100 ml de agua
para formar una solución hidro-isopropanólica que contiene la
N-(D- α -metilbencil)-3-flúor-D-Alanina. y el pH se ajusta a
4,5 con una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico. El
5 grupo metilbencilo es hidrogenolizado a 40 psi (2,8 kg/cm²),
empleando 5,0 g de catalizador de hidróxido de paladio al 10%
en carbón. Cuando cesa la absorción de hidrógeno, la mezcla
se calienta a 70°C y el catalizador se separa por filtra-
ción. El filtrado se evapora a sequedad a vacío y el material
10 residual se recristaliza en isopropanol al 50% en agua y des-
pués en agua para dar 3-flúor-D-alanina prácticamente pura.

En lugar de emplear D- α -metilbencilamina en la reac-
ción con el ácido fluorpirúvico, también pueden utilizarse
otros compuestos amínicos ópticamente activos como la R(D)-
15 fenilglicina o la 1-amino-(S-2-[(R)-1-hidroxietil]indolina.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de deriva-
20 dos de alanina que consiste en hacer reaccionar ácido fluor-
pirúvico con una D-amina ópticamente activa, formando así
la correspondiente D-cetimina, hacer reaccionar esta últi-
ma con un borohidruro de metal alcalino o un borodeuteruro
de metal alcalino para reducir así la cetimina y formar la
25 correspondiente 3-flúor-D-alanina N-sustituída o 2-deutero-
3-flúor-D-alanina N-sustituída y hacer reaccionar dicho -
compuesto N-sustituído con hidrógeno, en presencia de un
catalizador de hidrogenación constiuído por hidróxido de pa-
ladio en carbón, hidrogenolizando así el N-sustituyente para
30 formar 3-flúor-D-alanina o 2-deutero-3-flúor-D-alanina.

1

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar ácido fluorpirúvico con una D-amina ópticamente activa formando así la correspondiente D-cetimina, hacer reaccionar esta última con un borohidruro de metal alcalino reduciendo con ello la cetimina para formar la correspondiente 3-flúor-D-alanina N-sustituída y hacer reaccionar el compuesto N-sustituído con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación constituido por hidróxido de paladio en carbón, hidrogenolizando así el N-sustituyente para formar 3-flúor-D-alanina.

5

10

15

20

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar ácido fluorpirúvico con una D-amina ópticamente activa formando así la correspondiente D-cetimina, hacer reaccionar esta última con un borodeuteruro de metal alcalino para reducir la cetimina y formar la correspondiente 2-deutero-3-flúor-D-alanina N-sustituída y hacer reaccionar dicho compuesto N-sustituído con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación constituido por hidróxido de paladio en carbón, para hidrogenolizar el N-sustituyente y formar 2-deutero-3-flúor-D-alanina.

25

30

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el ácido fluorpirúvico se hace reaccionar con D- α -metilbencilamina para formar ácido 2-(D- α -metilbencilimino)-3-fluorpropiónico, este último se hace reaccionar con borohidruro sódico para formar N-(D- α -metilbencil)-3-flúor-D-alanina y este derivado N-(D- α -metilbencílico) se hace reaccionar con hidrógeno en presencia de catalizador de hidróxido de paladio en carbón para hidrogenolizar el sustituyente metilbencílico y formar 3-flúor-D-alanina.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde

1 el ácido fluorpirúvico se hace reaccionar con D- α -metilbencil
amina para formar ácido 2-(D- α -metilbencilimino)-3-fluorpro-
piónico, este último se hace reaccionar con borodeuteruro só-
5 dico para formar N-(D- α -metilbencil)-2-deutero-3-flúor-D-ala-
nina y este derivado N-(D- α -metilbencílico) se hace reaccio-
nar con hidrógeno en presencia de catalizador de hidróxido
de paladio en carbón, para hidrogenolizar el sustituyente
metilbencilo y formar 2-deutero-3-flúor-D-alanina.

10 6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
el ácido fluorpirúvico se hace reaccionar con R(D)-fenilgli-
cina para formar ácido 2-(D- α -carboxibencilimino)-3-fluorpro-
piónico, este último se hace reaccionar con borohidruro sódi-
co para formar N-(D- α -carboxibencil)-3-flúor-D-alanina y es-
te derivado N-(D- α -carboxibencílico) se hace reaccionar con
15 hidrógeno en presencia de catalizador de hidróxido de pala-
dio en carbón para hidrogenolizar el sustituyente carboxiben-
cilo y formar 3-flúor-D-alanina.

20 7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
el ácido fluorpirúvico se hace reaccionar con R(D)-fenilgli-
cina para formar ácido 2-(D- α -carboxibencilimino)-3-fluorpro-
piónico, este último se hace reaccionar con borodeuteruro só-
dico para formar N-(D- α -carboxibencil)-2-deutero-3-flúor-D-
alanina y este derivado N-(D- α -carboxibencílico) se hace
25 reaccionar con hidrógeno en presencia de catalizador de hidró-
xido de paladio en carbón para hidrogenolizar el sustituyente
carboxibencilo y formar 2-deutero-3-flúor-D-alanina.

30 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
la D-amina ópticamente activa que reacciona con el ácido
fluorpirúvico es la 1-amino-(S)-2-[(R)-1-hidroxietyl]indolina.

9. 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 DERIVADOS DE ALA
NINA.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de ocho páginas me
canografiadas.

Madrid, 18 de Noviembre de 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10



15

20

25

30