



PATENTE DE INVENCION

11	NUMERO	179381
22	FECHA DE PRESENTACION	20-Febrero-1976

19 ES 10 A1



30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 552.474	24-2-75	EE. UU.

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

64 TITULO DE LA INVENCION

" UN PROCEDIMIENTO DE CONVERTIR ASIMETRICAMENTE LA 2-DEUTERO-3-FLUOR-L-ALANINA EN EL CORRESPONDIENTE ISOMERO D. "

71 SOLICITANTE (ES)

MERCK & CO., INC

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)

DONALD F. REINHOLD,

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU



1 Esta invención se refiere en general a la producción
de 2-deutero-3-flúor-D-alanina y sus sales farmacológicamen-
te aceptables, que son potentes agentes antibacterianos úti-
les en la inhibición del crecimiento de bacterias patógenas
5 de los tipos Gram-positivo y Gram-negativo. Más especialmen-
te, se refiere a un nuevo procedimiento asimétrico por el
cual la 2-deutero-3-flúor-L-alanina se transforma en su isó-
mero D.

10 La 2-deutero-3-flúor-L-alanina se disuelve en una so-
lución acuosa concentrada (6N) de ácido bromhídrico o de
ácido clorhídrico, se agrega poco a poco a la solución ni-
trito sódico y la solución resultante se mantiene a unos
0°C, durante un periodo de unas 3 horas, para producir áci-
do L-2-bromo-2-deutero-3-flúor-propiónico o ácido L-2-clo-
15 ro-2-deutero-3-flúor-propiónico, respectivamente. El ácido
2-halo-2-deutero-3-flúor-propiónico se recupera conveniente-
mente de la solución de reacción ácida por extracción con un
disolvente orgánico no miscible con agua, como cloruro de me-
tileno y evaporación del extracto a vacío; el ácido L-2-ha-
20 lo-2-deutero-3-flúor-propiónico residual se purifica por
destilación fraccionada a vacío.

25 El ácido L-2-bromo-2-deutero-3-flúor-propiónico, o
su análogo 2-cloro, se hace reaccionar después con amoniaco
o azida sódica. La reacción del ácido L-2-halo-2-deutero-3-
flúor-propiónico con amoniaco se lleva a cabo preferiblemen



1 te en una vasija a presión, empleando amoniaco líquido apro-
ximadamente a la temperatura ambiente, bajo cuyas condicio-
nes la reacción es normalmente completa en unos 5 días. Por
5 evaporación del amoniaco se obtiene 2-deutero-3-flúor-D-
alanina que es convenientemente purificada por recristali-
zación en isopropanol-agua.

La reacción del intermediario L-2-cloro o L-2-bromo
con azida sódica se realiza preferiblemente poniendo en con-
tacto las sustancias reaccionantes en dimetilformamida y
10 agitando la mezcla de reacción prácticamente a la tempera-
tura ambiente, bajo cuyas condiciones la reacción es esen-
cialmente completa en un día aproximadamente; el ácido D-2-
azido-2-deutero-3-flúor-propiónico así formado se somete
después a hidrogenación catalítica con lo que el grupo 2-azi-
15 do es reducido a 2-amino, formándose así 2-deutero-3-flúor-
D-alanina. Este procedimiento hace posible la conversión di-
recta del isómero L de la 2-deutero-3-fluoralanina en el
isómero D.

Como se ha indicado anteriormente, la 2-deutero-3-
20 flúor-D-alanina es un agente antibacteriano útil y potente
mientras que la 2-deutero-3-flúor-L-alanina isomérica (aun-
que posee acción antibacteriana) es generalmente un isómero
indeseado; así, en lugar de racemizar el isómero L obtenido
por resolución de la 2-deutero-3-flúor-DL-alanina, seguido
25 de una nueva resolución de la mezcla DL así producida, el



1 isómero L, 2-deutero-3-flúor-L-alanina, puede ser asimé-
tricamente convertido directamente en 2-deutero-3-flúor-
D-alanina.

5 Los siguientes ejemplos ilustran métodos de realiza-
ción de esta invención pero debe comprenderse que estos ejem-
plos se dan con fines ilustrativos pero no limitativos.

EJEMPLO 1

10 Se disuelven 21,4 g de 2-deutero-3-flúor-L-alanina
en 250 ml de ácido bromhídrico acuoso 6N. La solución se
enfria a 0°C y se añaden poco a poco 22 g de nitrito sódico,
manteniendo la temperatura a 0-5°C. Una vez completada la
adición, la mezcla de reacción se mantiene a 0°C durante 3
horas. La solución se extrae con cloruro de metileno que
después se seca sobre sulfato magnésico. El cloruro de meti-
15 leno se evapora a vacío. El ácido L-2-bromo-2-deutero-3-fluor-
propiónico residual se purifica por destilación fraccionada
a vacío.

20 En una bomba de acero se cargan 3,0 g de ácido L-2-
bromo-2-deutero-3-fluorpropiónico y se añaden 30 ml de amo-
niaco líquido. La bomba se cierra herméticamente y se deja
en reposo a la temperatura ambiente durante 5 días. Se evapo-
ra el amoniaco y la 2-deutero-3-flúor-D-alanina cruda se pu-
rifica por recristalización en isopropanol al 50 % en agua.

25 Alternativamente, se disuelven 2,0 g de ácido L-2-
bromo-2-deutero-3-fluorpropiónico en 20 ml de dimetilforma-



1 mida. 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 se
extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua y se
seca. Se añaden al filtrado alrededor de 20 ml de etanol y
5 la solución resultante de ácido D-2-azido-2-deutero-3-fluor-
propiónico se hace reaccionar con hidrógeno 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 2-deutero-3-fluor-
D-alanina cruda que se purifica por cristalización en isopro-
panol acuoso.
10

EJEMPLO 2

Se disuelven 21,4 g de 2-deutero-3-fluor-L-alanina en
250 ml de ácido clorhídrico acuoso 6N. La solución se enfría
a 0°C y se añaden poco a poco 22 g de nitrito sódico, mante-
15 niendo la temperatura a 0-5°C. Una vez completada la adición,
la solución reaccionante se mantiene a 0°C durante 3 horas. La
solución resultante se extrae con cloruro de metileno, el ex-
tracto en cloruro de metileno se seca sobre sulfato magnésico
y se evapora a vacío el cloruro de metileno. El ácido L-2-clo-
20 ro-2-deutero-3-fluor-propiónico residual se purifica por des-
tilación fraccionada a vacío.

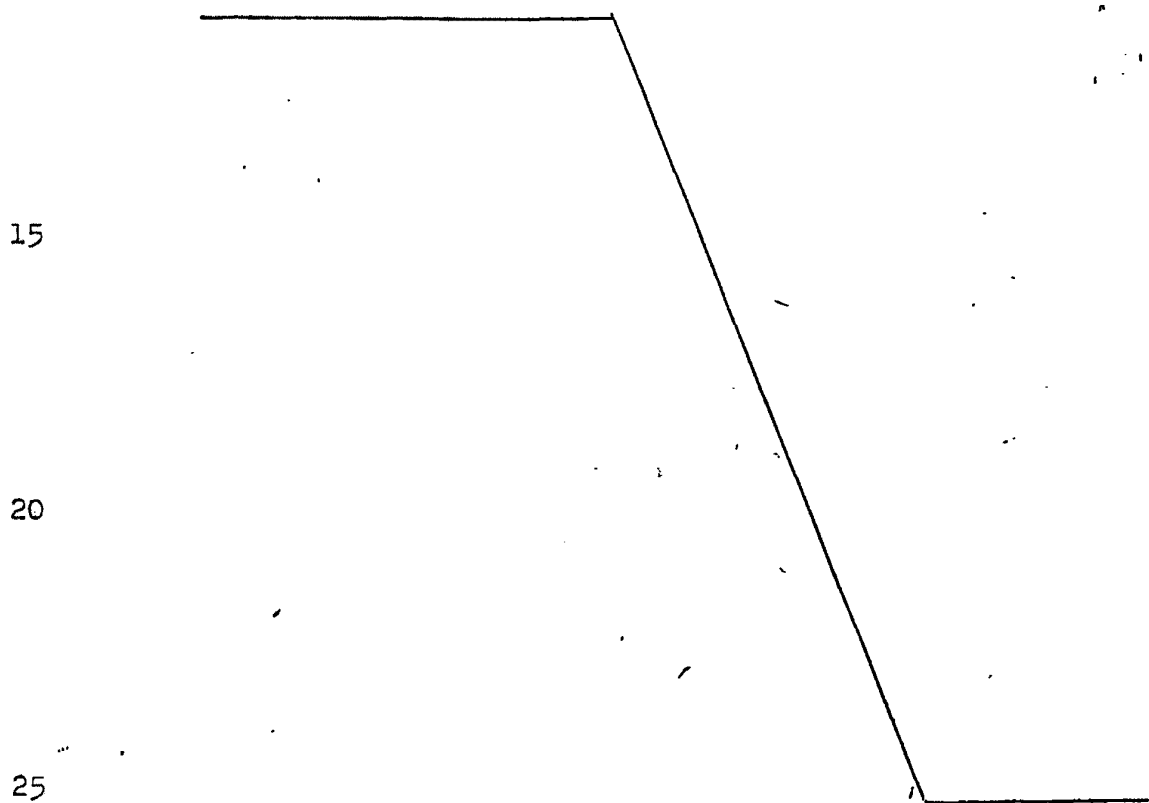
Se cargan 3,0 g de ácido L-2-cloro-2-deutero-3-fluor-
propiónico en una bomba de acero y se añaden 30 ml de amoniaco
líquido. La bomba se cierra herméticamente y se deja en reposo
25 a la temperatura ambiente durante 5 días. Se evapora el amonia-



20

1 co y la 2-deutero-3-flúor-D-alanina cruda se purifica por
recristalización en isopropanol al 50 % en agua.

5 Alternativamente, se disuelven 2,0 g de ácido L-2-
cloro-2-deutero-3-fluorpropiónico en 20 ml de dimetilforma-
mida. 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-2-deutero-3-fluorpropiónico se hidrogena
catalíticamente y el producto se purifica por recristaliza-
10 ción en isopropanol acuoso al 50 % para dar 2-deutero-3-
flúor-D-alanina.





1 En resumen: La Patente de Invención que se so-
licita deberá recaer sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento de convertir asimétricamente
la 2-deutero-3-flúor-L-alanina en el correspondiente isó-
mero D, que consiste en hacer reaccionar dicho isómero L en
solución en un ácido halohídrico acuoso con nitrito sódico,
10 formando así el correspondiente ácido L-2-deutero-2-halo-3-
fluorpropiónico y hacer reaccionar este ácido L-2-deutero-2-
halo-3-fluorpropiónico con (a) amoniac o (b) azida sódica,
reemplazando con ello el sustituyente 2-halo por 2-azido,
seguido de hidrogenación catalítica, para producir 2-deute-
15 ro-3-flúor-D-alanina.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de el isómero L es 2-deutero-3-flúor-L-alanina, el ácido ha-
lohídrico acuoso es ácido bromhídrico acuoso y el ácido L-2-
deutero-2-bromo-3-flúor-propiónico intermedio así formado
20 se hace reaccionar con amoniac líquido para producir 2-
deutero-3-flúor-D-alanina.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
" UN PROCEDIMIENTO DE CONVERTIR ASIMETRICAMENTE LA 2-DEUTERO-
25 -3-FLUOR-L-ALANINA EN EL CORRESPONDIENTE ISOMERO D "



1976

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de ocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 20 de Febrero de 1976

5

BERNARDO UNGRIA
p.p.

Mi

10

15

20

25

(Signature)