



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 14.01.72 (P.152912)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 25.04.73

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1976

MKP C07c 101/08

Int. Cl.²
C07C 101/08

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck and Co., Inc., Rahway, New Jersey (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania fluorowanych aminokwasów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych fluorowanych aminokwasów.

Sposobem według wynalazku wybrane są nowe izomery D lub L lub D₂L aminokwasów o ogólnym wzorze 3, w którym X oznacza liczbę 1 lub 2, a Y oznacza liczbę 1 lub 2 ewntualnie w postaci ich soli dopuszczalnych farmaceutycznie.

Symbole X i Y we wzorze 3 określają ciężar atomowy, w związku z tym podstawniki oznaczone symbolem H oznaczają atom wodoru lub deuteru.

Symbole D i L oznaczają izomery optyczne.

Jako szczególnie korzystne związki otrzymywane sposobem według wynalazku można wymienić np. 3-fluoro-D-alaninę, 3-fluoro-L-alaninę, 3-fluoro-D,L-alaninę, 2-deutero-3-fluoroalaninę lub 2,3,3-trójdeutero-3-fluoro-D-alaninę lub ich farmaceutycznie dopuszczalne sole.

Racemiczna 3-fluoro-DL-alanina jest związkiem znanym, opisanym przez Lettre'a i inn. Ann. Chem., 708, 75—85 (1967). Dotychczas jednak nie były znane ani opisane izomery optyczne tego związku; również nie znane było działanie przeciwbakteryjne racematu.

Izomery optyczne, otrzymuje się według wynalazku nie na drodze rozdzielu znanego racematu, ale przez bezpośrednie fluorowanie dostępnych izomerów D- i L-alaniny.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji

2

z czynnikiem fluorującym takim jak fluoroksy-nadfluoroalkan o 1—5 atomach węgla lub fluoroksy-pentafluorosiarka.

Reakcję prowadzi się w obecności inicjatora uwalniającego wolne rodniki. W przypadku wytwarzania produktu DL, produkt ten poddaje się ewntualnie rozdzielaniu optycznemu z wytworzeniem izomeru D.

Szczególnie korzystne jest stosowanie jako substratu izomeru D związku o wzorze 2, przede wszystkim D-alaniny. Otrzymuje się w tym przypadku izomer D, zwłaszcza 3-fluoro-D-alaninę. Jako inicjator uwalniający wolne rodniki stosuje się promieniowanie świetlne, między innymi promieniowanie nadfioletowe, ponadto promieniowanie jonizujące jak promieniowanie α lub mikrofalowe, albo chemiczne inicjatory łańcuchowe jak związki azowe, np. azo-dwuizobutyronitryl lub mieszaniny różnych inicjatorów.

Korzystnie sposób według wynalazku prowadzi się tak, że substrat rozpuszcza się w odpowiednim rozpuszczalniku, obojętnym w warunkach fluorowania, np. ciekły fluorowodór, kwas fluorosulfonowy, kwas trójflluoroocetowy lub kwas siarkowy, następnie roztwór poddaje się działaniu inicjatora przy silnym mieszanii i utrzymywaniu temperatury; do mieszaniny reakcyjnej wprowadza się powoli odpowiednią ilość odczynnika tlenofluorkowego. Mieszanie i naświetlanie stosuje się do zakończenia reakcji.

3

W przypadku otrzymania związku o wzorze 3 w postaci racematu DL, racemat ten ewentualnie rozdziela się na izomery optyczne.

Tak więc np. racemat DL uzyskany w etapie fluorowania 3-fluoroalaniny poddaje się reakcji z L- α -fenyloetyloaminą jako czynnikiem rozdziałającym. Otrzymuje się wówczas 3-fluoro-D-alaninę.

Można również powyższy racemat DL 3-fluoroalaniny poddać reakcji z chlorkiem karbobenzoksyliu, następnie N-karbobenzoksy-3-fluoro-DL-alaninę poddać reakcji z L- α -fenyloetyloaminą, po czym uzyskaną sól L- α -fenyloetyloaminową zakwasić, uwalniając N-karbobenzoksy-3-fluoro-D-alaninę; tę ostatnią uwadarnia się z wytworzeniem 3-fluoro-D-alaniny.

Z uwagi na niską temperaturę wrzenia reagentów reakcję prowadzi się dogodnie w temperaturze -80°C i wówczas przebiega ona pod ciśnieniem atmosferycznym.

Do prowadzenia pod ciśnieniem atmosferycznym nadaje się wydrążony pręt (ze stopu Kel-FR) wyposażony w okienka przepuszczające promieniowanie ultrafioletowe. Reakcje ciśnieniowe prowadzi się w autoklawach ciśnieniowych, takich jak bomba Hastelloya lub bomba stalowa z platynowym wyłożeniem, w tym przypadku można stosować wyższe temperatury, np. do około 100°C . Korzystne jest tu również zastosowanie promieni α lub promieni X jako inicjatora wolnorodnikowego, ponieważ dzięki dużej energii promieniowania to może przenikać przez ścianki reaktora.

Opisany powyżej proces można prowadzić typową techniką periodyczną albo w sposób ciągły w reaktorze rurowym bez wypełnienia lub z wypełnieniem, takim jak pierścienie Raschiga, siodełka itp. Przez taki reaktor przepompowuje się substrat lub jego roztwór oraz czynnik fluorujący. Proces prowadzi się najogólniej przeciwwąadowo z jednoczesnym napromieniowaniem.

Dogodnym źródłem promieniowania jest rtęciowo-ksenonowa lampa łukowa (Hanovia, nr 9778-1) zasilana ze źródła o mocy 1000 W. Lampę taką umieszcza się w projektorze (Schoeffel LH 15 1-N) posiadającym kwarcową soczewkę skupiającą i filtr ciepła (woda).

Badania efektywności przeciwbakteryjnej izomerów optycznych 3-fluoroalaniny wykazały, że właściwości hamujące 3-fluoro-D-alaniny występowały jedynie w specjalnych próbach in vitro. W związku z tym próby in vitro wskazywały, że działania przeciwbakteryjne obu izomerów są porównywalne.

Jednakże próby prowadzone in vitro wykazały, że każdy z izomerów wykazuje zupełnie inną aktywność. Izomer D wykazuje aktywność przeciwbakteryjną i można go stosować do ochrony zainfekowanych zwierząt, podczas gdy izomer L nie ma zdolności chroniących zainfekowane zwierzęta, a nawet już przy umiarkowanych dawkach działa śmiertelnie na te zwierzęta.

Zarówno związki otrzymywane sposobem według wynalazku, jak ich sole nadają się do stosowania jako środki przeciwbakteryjne, tak w stosunku do patogenicznych bakterii Gram-dodatnich

4

jak i Gram-ujemnych, takich jak *Streptococcus*, *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Diplococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Mycobacterium*, *Vibrio*, *Pasteurella* i *Serratia*, jak również ich szczepów odpornych na antybiotyki. Dla przykładu są to takie patogeny jak *Escherichia coli*, *Salmonella schottmuelleri*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas seruginosa*, *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*. Nowe te związki i ich sole można zatem stosować jako środki antyseptyczne do usuwania wrażliwych organizmów z wyposażenia farmaceutycznego, dentystycznego i medycznego oraz można je stosować na innych powierzchniach narażonych na infekcję takimi organizmami.

Szczególnie wartościowe są izomery D tych nowych związków i ich soli. Mają one bowiem nie tylko opisane powyżej zastosowania ale są również użyteczne do leczenia chorób wywołanych przez powyższe organizmy u ludzi i zwierząt. Można je podawać w różnorodnych dawkach z typowymi nośnikami, na przykład doustnie w postaci kapsułek lub tabletek albo w postaci ciekłych roztworów lub zawiesin. Odpowiednie mieszanki mogą zawierać typowe farmaceutyczne rozcieńczalniki, środki granulujące, konserwujące, spoiwa, środki zapachowe i pokrywające. Dawki podawanego związku mogą zmieniać się w szerokim zakresie.

Największą dawkę ustala się w oparciu o wartość autoantagonistyczną dla zainfekowanego organizmu w stosunku do 3-fluoro-D-alaniny, bezpośrednio na powierzchni, na której przewidywane jest działanie przeciwbakteryjne. Na przykład dawka dla dorosłego człowieka o wadze 70 kg wynosiłaby 250–500 mg aktywnego składnika, dwa lub cztery razy dziennie. Do leczenia rosnących, karmionych zwierząt, dawka umożliwiająca rozwój powinna wynosić około 100 g na tonę całego wyżywienia. Alternatywnie, związki można podawać pozajelitowo w postaci zastrzyków ze sterylnym rozczynnikiem.

Wzmiankowane wcześniej wyjątkowe zachowanie 3-fluoro-D-alaniny w badaniach in vitro na działanie przeciwbakteryjne wynika z niecodziennej własności tego związku do działania autoantagonistycznego przy wyższych stężeniach. Standardowe próby na działanie przeciwbakteryjne przeznaczone są do wykrywania wpływu bardzo małych ilości związku. Jeśli do badań zastosuje się związek we względnie dużych stężeniach, można nie zauważyć działania 3-fluoro-D-alaniny.

Ta zdolność autoantagonistycznego działania nie zmniejsza użyteczności związku i na przykład w zastosowaniach in vivo przejawia się koniecznością użycia około dziesięciokrotnie większych dawek niż uznane są działające skutecznie.

Podczas gdy 3-fluoro-L-alanina podlega szybkiej i całkowitej przemianie metabolicznej i w konsekwencji działa toksycznie, 3-fluoro-D-alanina rozkłada się w organizmie znacznie wolniej. Możliwe jest tu działanie enzymu oksydazy D-aminokwasu licznie występującego u ludzi i szczurów, lecz w znacznie mniejszej ilości u myszy i pewnych trawożernych zwierząt domowych. Jednakże ani szybkość metabolizmu, która może wpływać na po-

ziom leku we krwi, ani produkty uboczne tego metabolizmu nie przemawiają przeciw zastosowaniu tego związku w dawkach sugerowanych dla ludzi i zwierząt.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się również deuteropochodne tych związków, znacznie mniej wrażliwe na działanie oksydazy D-aminokwasu, lecz zachowująca zdolność przeciwbakteryjnego działania związku wyjściowego. Tym samym zwiększa się i przedłuża działanie związku in vivo.

Poniżej przedstawiono skuteczność 3-fluoro-D-alaniny w porównaniu z innymi antybiotykami w leczeniu zainfekowanych myszy.

Samicom myszy (C.D 1) o przeciętnym ciężarze 1,0 g wstrzykuje się dootrzewnowo 0,5 ml (w odpowiednim rozcieńczeniu) 16-to godzinne rozwiązanie hodowli zawierającej wskazane patogeny. Infekcyjne działanie wywołane jest dla każdego przypadku, w postaci wielokrotnego działania rozcieńczonym roztworem hodowli przy którym śmier-

telność badanego zbioru zwierząt wynosi 50% (dawka LD₅₀). Następnie, od razu podaje się 0,5 ml leku jednym z następujących sposobów: podskórnie w okolicy grzbietowej (SC), dootrzewnowo (IP) lub doustnie (PO). W przypadku zainfekowania myszy drobnoustrojami takimi jak *Sfereptococcus* lub *Diplococcus*, po upływie 6 godzin od zarażenia podaje się również drugą dawkę.

Wyniki tych doświadczeń przedstawiono w postaci statystycznie interpolowanej dawki potrzebnej do zabezpieczenia 50% zainfekowanego zbioru myszy w okresie 7 dni po zarażeniu i leczeniu. We wszystkich przypadkach myszy nie poddano leczeniu (próby kontrolne) i myszy w stosunku do których leczenie zawodziło, zdychały w ciągu pierwszych trzech dni.

W tabeli zastosowano następujące skróty porównywalnych związków: 3-fluoro-D-alanina-3FDA, D-cykloseryna-CYC, tetracyklina-TET i chloramfenikol-CLN.

Skuteczność leczenia (ED₅₀), mg

Drobnoustrój	Sposób	3FDA	CYCLO	TET	CLN
<i>Escherichia coli</i> 2017	IP	0,331	—	0,008	0,040
7—10 LD ₅₀	SC	0,361	2,50	0,044	0,52
	PO	0,377	2,36	0,600	0,446
<i>Klebsiella pneumoniae</i> „B”	SC	0,162	0,332	0,190	0,340
10—30 LD ₅₀	PO	0,109	1,51	1,42	0,440
<i>Pseudomonas seruginosa</i> 2616	SC	0,897	—	2,4	7,66
9 LD ₅₀					
<i>Streptococcus pyogenes</i> 3009	SC (×2)	0,023	1,25	0,02	0,71
9 LD ₅₀					
<i>Staphylococcus aureus</i> 2949	SC	0,538	0,726	0,046	1,5
3 LD ₅₀					
<i>Diplococcus pneumoniae</i> I-37	SC (×2)	0,104	10	0,084	1,780
17 LD ₅₀					
<i>Salomonella schottmuelleri</i> 3010	PO	0,294	2,5	1,217	0,440
14 LD ₅₀					

Wyniki wskazują na wyraźną przewagę 3-fluoro-D-alaniny w działaniu przeciw wielu infekcjom bakteryjnym. Szczególnie w przypadku podawania doustnego 3-fluoro-D-alanina wykazuje skuteczność równą lub lepszą niż dla uznanych antybiotyków: chloramfenikolu i tetracykliny.

Porównanie pewności i skuteczności leczenia 3-fluoro-L-alaniną (S-FLA) i 3-fluoro-D-alaniną (3-FDA) na myszach.

Grupy po 5 samic myszy (CD 1) o przeciętnym ciężarze 21 g poddaje się działaniu bakterii przez dootrzewnowo wstrzyknięcie 0,5 ml rozcienzonego roztworu hodowli *Escherichia coli* 2017, o stężeniu odpowiadającym 7 LD₅₀ bakteryjnych patogenów. Przeprowadza się również próby kontrolne z nie-

zainfekowanymi myszami. Podaje się doustnie 0,5 ml leku we wskazanych dawkach.

Wyniki wskazują, że myszy znoszą co najmniej dziesięciokrotnie większą dawkę 3-FDA niż 3-FLA. Przy podaniu dawki mniejszej niż maksymalna, 3-FLA nie wykazuje efektów leczniczych. Przy umiarkowanych dawkach 3-FDA w pełni zabezpiecza przed bakteriami, lecz przy wyższych dawkach in vivo, tak jak w badaniach poza żywym organizmem, wykazuje działanie autoantagonistyczne.

Wpływ 3-FDA i 3-FLA na rozwój bakterii przy różnych stężeniach leku. Przykład działania autoantagonistycznego.

Powierzchnię warstwy odżywczej agar o gru-

Procent myszy, które przeżyły

Dawka mg	Nieinfekowane grupy kontrolne		Myszy infekowane	
	3-FLA	3-FDA	3-FLA	3-FDA
0	100	100	0	0
0,078	—	—	0	0
0,312	100	100	0	20
1,250	100	100	0	100
5	0	100	0	80
20	—	100	—	—
40	—	100	—	—

bości 2 mm na płytce Petriego pokrywa się 10^4 organizmów/cm² hodowli *Escherichia coli* 2017. Następnie, na papierowych krążkach tych płytek o średnicy 7 mm osadza się wskazane ilości 3-FDA lub 3-FLA. Po 16-sto godzinnej inkubacji w temperaturze 37°C mierzy się kołowe straty otaczające te krążki gdzie nie nastąpił rozwój bakterii.

Wyjątkowo w przypadku 3-FDA i to tylko przy większych stężeniach leku, obserwuje się występowanie pierścienia wykazującego rozwój bakterii, przyległego do papierowego krążka, a potem pierścienia agaru nie zawierającego bakterii.

Wewnętrzna strefa rozwoju bakterii występująca w obszarze wysokich stężeń, ustalonych przez dyfuzję leku, odpowiada strefie działania autoantagonistycznego.

Ilość leku na krążku ug	Średnica stref wokół krążka mm			
	3-FLA		3-FDA	
	zahamowanie	autoantagonizm	zahamowanie	autoantagonizm
25	24	0	30	0
50	28	0	33	11
100	32	0	35	13
200	34	0	38	15
400	37	0	41	17

Poniżej przytoczone przykłady ilustrują sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Wytwarzanie 3-fluoro-D-alaniny.

Przez roztwór 1,822 g D-(-alaniny w 45 ml ciekiego fluorowodoru przepuszcza się w ciągu około 1 godziny 0,6 g fluoroksytrójfluorometanu (gazowego) i jednocześnie roztwór miesza się mieszadłem magnetycznym, chłodzi w łaźni suchego lodu i acetonu oraz napromieniowuje się światłem ultrafioletowym. Po 80-cio minutowym okresie napromieniowania, nadal naświetlając ultrafioletem, przepuszcza się jeszcze 2 g fluoroksytrójfluorometanu w ciągu 1,5 godziny i naświetla się jeszcze w ciągu 1 godziny.

Rozpuszczalnik odpędza się przez przedmuchiwanie strumieniem azotu. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie z lodem i bada się w analizatorze aminokwasów (Spineo-Beckman). Wydajność 3-fluoro-D-alaniny wynosi 41%, a nieprzereagowanej substancji wyjściowej pozostaje 32%. Mieszaninę rozdziela się chromatograficznie na żywicy kationo wymiennej Dowex 50×8 w postaci jonów H⁺ (sulfonowa pochodna polistyrenu, podstawiona w pierścieniu, Dow Chemical Co., Midland, Michigan). Eluuje się 2n kwasem solnym. Z właściwych frakcji, po odparowaniu pod próżnią, otrzymuje się chlorowodorek 3-fluoro-D-alaniny. 3-fluoro-D-alaninę uzyskuje się działając mieszaniną wody, pirydyny i izopropanolu. Temperatura topnienia 166–168°C (rozkład), (α)_D²⁰ — 9,3° (C, 2 w HCl).

Przykład II. Wytwarzanie 3-fluoro-alaniny. Sposobem podanym w przykładzie I lecz z zastosowaniem równej ilości L-alaniny zamiast D-alaniny otrzymuje się 3-fluoro-L-alaninę o tem-

peraturze topnienia 167–168°C, (α)_D²⁰+9,1° (C, 2, w 1n HCl).

Przykład III. Wytwarzanie 2-²H-3-fluoro-D-alaniny.

Przez poddanie L-alaniny działaniu racemazy alaniny w ²H₂O w pozycję alfa D-alaniny wprowadza się atom deuteru. W tym celu stosuje się surowy preparat enzymatyczny ze *Staphylococcus aureus* (E. Ito i J. L. Strominger, J. Biol. Chem. 237, 2689 (1962)), który podlega wyczerpującej dializie do buforu ²H₂O. Metodami wymiany jonowej z mieszaniny reakcyjnej wydziela się alaninę nie zawierającą soli.

Wytworzoną D-alaninę wydziela się z wyjściowej L-alaniny kolejno przez N-acetylowanie i specyficzne deacylowanie enzymatyczne izomeru L przy użyciu Acylazy I (ze świńskiej nerki), zgodnie z opisem podanym przez J. F. Greensteina i H. Winitza, Chemistry of Amino Acids, tom 3, str. 1831 (Wiley and Sons, New York, 1961), 2-²H-D-alanina ukazana na drodze hydrolizy pod wpływem kwasu zawiera 95% ²H w pozycji 2 (oznaczenie w NMR) oraz zawiera poniżej 1% L-alaniny, co określono enzymatycznie przy użyciu L-alaniny i transaminazy kwasu oksyglutarowego.

Sposobem podanym w przykładzie I lecz z zastosowaniem równoważnej ilości uzyskanej według powyższego opisu 2-²H-D-alaniny zamiast D-alaniny, otrzymuje się 2-²H-3-fluoro-D-alaninę o temperaturze topnienia 169°C (α)_D²⁰ — 9,2° (C, 2, w 1n HCl).

Przykład IV. Wytwarzanie 3,3,2-²H-3-fluoro-D-alaniny. 3,3,3-²H-D-alaninę otrzymuje się z dostępnego w handlu racematu naddeutroalaniny. W tym celu, sposobem opisanym w przykładzie

III przeprowadza się reakcję N-acetylowania i enzymatycznego deacetylowania grupy o konfiguracji L. W wyniku fotofluorowania naddeutero-D-alaniny według sposobu podanego w przykładzie I otrzymuje się 3,3,2-²H-3-fluoro-D-alaninę.

Przykład V. Do energicznie mieszanego i chłodzonego na łaźni lodowej roztworu 2 g, (0,019 mola) 3-fluoro-DL-alaniny w 20 ml wody i 5,6 ml 2,5 n roztworu wodorotlenku sodowego dodaje się co 15 minut 5 równych porcji 6,2 g (0,037 mola), chlorku karbobenzoksylu. Roztwór miesza się utrzymując chłodzenie jeszcze w ciągu 3 godzin. Dodając w trakcie reakcji 2,5 n roztwór wodorotlenku sodowego utrzymuje się pH pomiędzy 10 i 11.

Mieszaninę poreakcyjną ekstrahuje się octanem etylu i ekstrakt odrzuca się. Do warstwy wodnej dodaje się rozcieńczonego kwasu solnego w celu ustalenia pH 2 i kilkakrotnie ekstrahuje się octanem etylu. Ekstrakty suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje się do sucha. Pozostałość krystalizuje się z 40 ml wilgotnego czterochlorku węgla i otrzymuje się 3,3 g N-karbobenzoksy-3-fluoro-DL-alaniny o temperaturze topnienia 110—112°C (po wysuszeniu pod próżnią w temperaturze 64°C).

Do roztworu 0,150 g N-karbobenzoksy-3-fluoro-DL-alaniny w 5 ml octanu etylu dodaje się 0,094 g 1- α -fenyloetyloaminy.

Po zateżeniu do sucha, pozostałość rozpuszcza się w 1 ml octanu etylu, szczepi się rzeczywistą próbkę soli 1- α -fenyloetyloaminy N-karbobenzoksy-3-fluoro-D-alaniny i utrzymuje się w ciągu nocy w temperaturze -5°C. Wydzielone kryształy odsąca się i po wysuszeniu pod próżnią otrzymuje się sól 1- α -fenyloetyloaminy N-karbobenzoksy-3-fluoro-D-alaniny o temperaturze topnienia 110—112°C, (α)_D -14,6° (C, 1 w metanolu).

Roztwór 0,100 g tej soli w wodzie zakwasza się do pH 2, ekstrahuje się octanem etylu i po odparowaniu ekstraktu otrzymuje się N-karbobenzoksy-3-fluoro-D-alaninę o temperaturze topnienia 92—93°C (α)_D -19° (C, 2 w octanie etylu).

0,255 g N-karbobenzoksy-3-fluoro-D-alaniny rozpuszcza się w 10 ml metanolu i dodaje się 0,3 g 5%-owego palladu na węglu drzewnym. W ciągu 12 godzin przez tę mieszaninę przepuszcza się strumień wodoru. Katalizator odsąca się i roztwór odparowuje się do sucha. Pozostałość krystalizuje się z wody z izopropanolem i otrzymuje się 3-fluoro-D-alaninę; (α)_D²⁰ -9,8° (C, 1 w 1 n kwasie solnym).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania fluorowanych aminokwasów D,L lub DL o ogólnym wzorze 3, w którym X oznacza liczbę 1 lub 2, a y oznacza liczbę 1 lub 2, przy czym symbole x i y określają ciężar atomowy, ewentualnie w postaci ich soli dopuszczal-

nych farmaceutycznie, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym x i y mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z czynnikiem fluorującym takim jak fluoroksyndifluoroalkan o 1—5 atomach węgla lub fluoroksyntetrafluoroosiarką, w obecności inicjatora uwalniającego wolne rodniki, przy czym w przypadku wytwarzania racematu DL, produkt ten poddaje się ewentualnie rozdzielaniu optycznemu z wytworzeniem izomeru D, po czym otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w sole.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się izomer D związku o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, przy czym otrzymuje się izomer D związku o wzorze 3, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek o wzorze 2 stosuje się alaninę, przy czym otrzymuje się 3-fluoro-DL-alaninę.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako czynnik fluorujący stosuje się fluoroksyndifluoroalkan o 1—5 atomach węgla, a jako inicjator uwalniający wolne rodniki stosuje się promieniowanie świetlne.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek o wzorze 2 stosuje się D-alaninę, przy czym otrzymuje się 3-fluoro-D-alaninę.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji D-alaninę z fluoroksytrójfluorometanem w obecności promieniowania nadfioletowego, przy czym powstaje 3-fluoro-D-alanina.

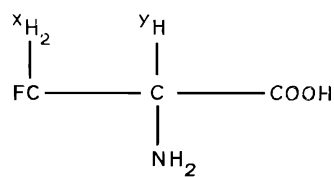
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek o wzorze 2 stosuje się 2-deutero-D-alaninę, przy czym powstaje 2-deutero-3-fluoro-D-alanina.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek o wzorze 2 stosuje się 2,3,3,3-czterodeutero-D-alaninę, przy czym powstaje 2,3,3-trójdeutero-3-fluoro-D-alanina.

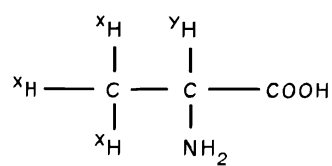
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji L-alaninę z fluoroksytrójfluorometanem w obecności promieniowania nadfioletowego, przy czym powstaje 3-fluoro-L-alanina.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że racemat DL — uzyskanej w etapie fluorowania 3-fluoroalaniny poddaje się reakcji z L- α -fenyloetyloaminą jako czynnikiem rozdzielającym, przy czym otrzymuje się 3-fluoro-D-alaninę.

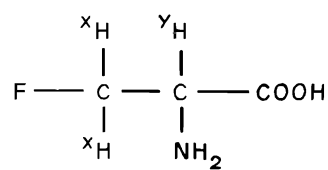
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że racemat DL uzyskanej w etapie fluorowania 3-fluoroalaniny poddaje się reakcji z chlorkiem karbobenzoksylu, po czym wytworzoną N-karbobenzoksy-2-fluoro-D,L-alaninę poddaje się reakcji z L- α -fenyloetyloaminą jako czynnikiem rozdzielającym, po czym uzyskaną sól L- α -fenyloetyloaminową N-karbobenzoksy-3-fluoro-D-alaniny traktuje się kwasem przez co uwalnia się N-karbobenzoksy-3-fluoro-D-alaninę, którą następnie uodarnia się z wytworzeniem 3-fluoro-D-alaniny.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3