



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199274
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 101/08

(22) Přihlášeno 23 02 76
(21) (PV 1182-76)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 24 02 75
(552474) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 17 09 79

(45) Vydáno 15 06 83

(72) Autor vynálezu REINHOLD DONALD FLOYD, NORTH PLAINFIELD (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu MERCK & Co., INC. RAHWAY (Sp. st. a.)

(54) Způsob asymetrického převedení 2-deutero-3-fluor-L-alaninu na odpovídající D-isomer

1

Vynález se obecně týká způsobu přípravy 2-deutero-3-fluor-D-alaninu a jeho farmaceuticky vhodné soli, které jsou účinnými antibakteriálními činidly, použitelnými při inhibici růstu patogenních bakterií, jak gram pozitivního, tak gram negativního typu. Přesněji se vynález týká nového asymetrického postupu, při kterém se 2-deutero-3-fluor-L-alanin převádí na jeho D-isomer.

2-Deutero-3-fluor-L-alanin se rozpustí v silné (6N) kyselině bromovodíkové nebo kyselině chlorovodíkové, k roztoku se po částech přidá dusitan sodný a vzniklý roztok se udržuje při teplotě asi 0°C po dobu asi tří hodin a získá se tak L-2-brom-2-deutero-3-fluorpropionová kyselina nebo L-2-chlor-2-deutero-3-fluorpropionová kyselina. 2-Halogen-2-deutero-3-fluorpropionová kyselina se běžně izoluje z kyselého reakčního roztoku extrakcí vodou nemísitelným organickým rozpouštědlem, jako je methylenchlorid, a odpařením extraktu ve vakuu. Jako odparek získaná L-2-halogen-2-deutero-3-fluorpropionová kyselina se čistí vakuovou frakční destilací.

L-2-brom-2-deutero-3-fluorpropionová kyselina nebo odpovídající 2-chlor-analog se pak nechá reagovat s azidem sodným.

Reakce L-2-chlor- nebo L-2-brommezipro-

2

duktu s azidem sodným se s výhodou provádí tak, že se reakční komponenty uvedou ve styk v dimethylformamidu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Za těchto podmínek je reakce dokončena po jednom dni. Takto vzniklá D-2-azido-2-deutero-3-fluorpropionová kyselina se pak katalyticky hydrogenuje, přičemž se 2-azidoskupina redukuje na 2-aminoskupinu a získá se 2-deutero-3-fluor-D-alanin. Postup umožňuje přímé převedení L-isomeru 2-deutero-3-fluoralaninu na D-isomer.

Jak již bylo uvedeno, 2-deutero-3-fluor-D-alanin je účinným a užitečným antibakteriálním činidlem, zatímco isomerní 2-deutero-3-fluor-L-alanin (i když vykazuje antibakteriální účinek) je obecně nežádoucím isomerem. Tak místo racemisace L-isomeru získaného resolucí 2-deutero-3-fluor-DL-alaninu a následující resolucí takto vznikne DL směsi se mohou L-isomery 2-deutero-3-fluor-L-alaninu asymetricky přímo převést na 2-deutero-3-fluor-D-alanin.

Následující příklady objasňují způsob podle vynálezu, rozumí se však, že tyto příklady jsou uvedeny pouze pro objasnění a vynález jimi není žádným způsobem omezen.

Příklad 1

2-Deutero-3-fluor-L-alanin (21,4 g) se rozpustí v 250 ml 6N vodné kyseliny bromovodíkové. Roztok se ochladí na 0 °C a po malých částech se přidá dusitan sodný (22 g), přičemž se teplota udržuje na 0 až 5 °C. Po skončení přidávání se reakční směs udržuje tři hodiny na 0 °C. Roztok se extrahuje methylenchloridem a pak vysuší síranem hořečnatým. Methylenchlorid se odpaří ve vakuu. Zbývá L-2-brom-2-deutero-3-fluorpropionová kyselina se pak čistí frakční destilací ve vakuu.

L-2-brom-2-deutero-3-fluorpropionová kyselina (3,0 g) se rozpustí v 20 ml dimethylformamidu, přidá se azid sodný (1,0 g) a směs se míchá 24 hodin při 25 °C. Směs se naleje do vody a extrahuje etherem. Etherický extrakt se promyje vodou a vysuší. K filtrátu se přidá asi 20 ml ethanolu a vzniklý roztok D-2-azido-2-deutero-3-fluorpropionové kyseliny se nechá reagovat s vodíkem v přítomnosti 0,5 g 5% palladia na uhlí. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se surový 2-deutero-3-

-fluor-D-alanin, který se čistí krystalisací z vodného isopropanolu.

Příklad 2

2-Deutero-3-fluor-L-alanin (21,4 g) se rozpustí v 250 ml 6N vodné kyseliny chlorovodíkové. Roztok se ochladí na 0 °C a po malých dávkách se přidává dusitan sodný (22 gramů) tak, že se teplota udržuje na 0–5 °C. Po skončení přidávání se reakční roztok udržuje tři hodiny na 0 °C. Vzniklý roztok se extrahuje methylenchloridem, extrakt se vysuší síranem hořečnatým a methylenchlorid se odpaří ve vakuu. Jako odparek získaný L-2-chlor-2-deutero-3-fluorpropionová kyselina se čistí ve vakuu frakční destilací.

L-2-chlor-2-deutero-3-fluorpropionová kyselina (2,0 g) se rozpustí v 20 ml dimethylformamidu. Přidá se azid sodný (1,0 g) a směs se míchá 24 hodin při 25 °C. Směs se naleje do vody a D-2-azido-2-deutero-3-fluorpropionová kyselina se katalyticky hydrogenuje a produkt se čistí krystalisací ze směsi 50% vodného isopropanolu. Získá se tak 2-deutero-3-fluor-D-alanin.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob asymetrického převedení 2-deutero-3-fluor-L-alaninu na odpovídající D-isomer, vyznačený tím, že se L-isomer nechá reagovat v roztoku vodné halogenovodíkové kyseliny s dusitanem sodným za vzniku odpovídající L-2-deutero-2-halogen-3-fluor-

propionové kyseliny, načež se tato L-2-deutero-2-halogen-3-fluorpropionová kyselina nechá reagovat s azidem sodným za vzniku 2-azidosubstituentu místo 2-halogensubstituentu a katalytickou hydrogenací se pak připraví 2-deutero-3-fluor-D-alanin.