

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 770493 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 770493

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 15.02.1977

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 15.02.1977

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 06.09.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

05.03.1976 US 664328

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Merck & Co Inc, Rahway N.J., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Chemerda, John Martin, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Gal, George, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Alaniinin, 3-fluoro- ja 2-deutero-3-fluori-DL-alaniinin hajoitusmenetelmä

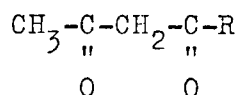
Förfarande för upplösning av alanin, 3-fluoro- och 2-deutero-3-fluoro-DL-alanin

Merck & Co. Inc, Rahway, New Jersey, Yhdysvallat

Alaniinin, 3-fluori- ja 2-deutero-3-fluori-DL-alaniinin hajotusmenetelmä -
Förfarande för upplösning av alanin, 3-fluoro- och 2-deutero-3-fluoro-DL-
alanin

DL-alaniini, 3-fluori-DL-alaniini ja 2-deutero-3-fluori-DL-alaniini hajotetaan hajottavan emäksen ja -dikarbonyyliyhdisteen välisessä reaktiossa. Saaduista atsometiinidiastereomeerisista suoloista, jotka ovat helposti eristettävissä, poistetaan naamioiva ryhmä lievästi happamissa olosuhteissa.

Yhteenvedona tämä keksintö käsittelee 3-fluori-D-alaniinin ja 2-deutero-3-fluori-D-alaniinin valmistusta, jotka ovat tehokkaita antibakteerisia aineita, arvokkaita ehkäisemään sekä gram-positiivisten että gram-negatiivisten tyyppien patogeenisten bakteerien kasvua. Erityisesti se käsittelee D-alaniinin, 3-fluori-D-alaniinin ja 2-deutero-3-fluori-D-alaniinin tuottamista täysin puhtaassa muodossa DL-alaniinin, 3-fluori-DL-alaniinin tai 2-deutero-3-fluori-DL-alaniinin reaktiossa hajottavan emäksen kuten kiniinin, kinidiinin, brusiinin, strykoiinin, d- tai l- α ,N,N-trimetyyliibentsyyliamiinin tai vastaavien ja kaavan



jossa R on metyyli, fenyyli- tai alkoksiryhmä, joka sisältää 1-5 hiiliatomia, erityisesti etoksiryhmä mukaisen β -dikarbonyyliyhdisteen kanssa. Tämä hajotusmenetelmä, vaikka sitä tässä sovelletaan vain alaniiniyhdisteisiin, on yleisesti sovellettavissa kaikkiin muihin α -aminohappoihin. Tämä reaktio suoritetaan käyttämällä suunnilleen ekvimolaariset määrät kolmea reagoivaa ainetta. 1-5 hiiliatomia sisältävää alempaa alkanolia käytetään liuottimena, edullisesti metanoli. Reaktio tapahtuu liuotinta palautusjäähdyttämällä ja reaktio-aika on $1\frac{1}{2}$ - 3 tuntia.

Sitten reaktioseos jäähdytetään noin huoneen lämpötilaan ja sen annetaan seistä jonkin aikaa, noin 15 min. 1 tunti. Tällöin kaksi diastereomeerista suolaa on helposti erotettavissa. Esimerkiksi fluorialaniinin ja kiniinin tapauksessa L-isomeeri saadaan kiinteänä sakkana. Kiinteä L-isomeeri otetaan talteen suodattamalla. Saannon parantamiseksi suodos voidaan väkevoidä tyhjössä siirapiksi ja sitten huuhtoa toisella liuottimella, johon liukenevuus isomeerien välillä on vaihteleva, toisen saaliin saamiseksi. Sopiva liuotin fluorialaniinin tapauksessa on etyyliasetaatti. Lisätään liuotinylimäärä ja seosta seisotetaan 36 tuntiin asti haluttaessa. Tämän seisottamisen jälkeen toinen isomeeri voidaan helposti ottaa talteen suodattamalla.

D-isomeeri saadaan talteen liuottimesta, alkuperäisen reaktionalkanolista tai alkanoli/etyyliasetaattiseoksesta suodos väkevöimällä. Tällöin saadaan raaka kiinteä D-isomeeri.

Uudet erotetut kahden diastereomeerin suolaparit voidaan käsitellä indettisesti optisesti aktiivisen aminohapon saamiseksi puhtaassa muodossa. Ensin hajottava emäs erotetaan isomeeristä sekoittamalla raaka isomeeri alkalimetallihydroksidin, esim. natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi, vesiliuoksen kanssa. Tämä reaktio tapahtuu käytännöllisesti katsoen välittömästi, mutta liuosta voidaan seisottaa useasta minuutista 30 minuuttiin. Emäs saostuu ja se voidaan uuttaa käyttämällä kloroformin tyyppistä liuotinta.

Vesiliuos tehdään sitten happamaksi pH:n 6 tai vähemmän käyttämällä mitä tahansa helposti saatavissa olevaa happoa kuten kloorivetyhappo, etikkahappo, muurahaishappo tai niiden seokset. Tällöin saatu kirkas liuos uutetaan sitten käyttäen kloroformia β -dikarbonyyliyhdisteen poistamiseksi. Saatu happamaksi tehty liuos puhdistetaan sitten poistamalla suolat käyttäen H^+ kiertoista ioninvaihtohartsia eluoimalla sen jälkeen laimealla ammoniumhydroksidillä.

Seuraavat esimerkit kuvaavat tätä keksintöä.

Esimerkki 1

17,2 g kiniiniä ja 5,5 g 2,4-pentaanidionia 100 ml:ssa metanolia sisältävään liuokseen lisätään 5,35 g DL-3-fluorialaniinia. Seosta keitetään palautusjäähdyttämällä inertissä ilmakehässä 60 minuutin ajan. Saatu liuos jäähdytetään $20 - 22^{\circ}C$:seen, seisotetaan tunnin ajan, sitten kiteinen

L-N-[1-metyyli-2-asetyylivinyyli]- α -amino- β -fluoripropionihapon kiniinisuo-
la suodatetaan, pestään kylmällä metanolilla ja kuivataan tyhjöissä. Paino: 9,9 g.

Suodos väkevöidään tyhjöissä ja sitä käsitellään 30 ml:lla etyyliasetaat-
tia. Kun väkevöitettä oli pidetty noin 0°C:een lämpötilassa usean tunnin
ajan, kiinteä aine suodatettiin, pestiin EtOAc:lla, kuivattiin tyhjöissä,
paino 3,0 g.

Kiinteät aineet yhdistettiin ja liuotettiin 20 ml:aan vettä. Kiniinin
erottamiseksi lisätään 26,5 ml 1N natriumhydroksidiliuosta hitaasti sekoitta-
en. Seos uutetaan neljästi kloroformilla (25 ml). Vesifaasiin lisätään
15 ml 2N etikkahappoa ja 19 ml 1N kloorivetyhappoa. 10 minuutin kuluttua
loikkaistu 2,4-pentadioni erotetaan uuttamalla vesiliuos kloroformilla.

Hapan liuos ajetaan Dowex WX 4 (H^+) pylvään läpi. Pylväs pestään tislai-
nalla vedellä, kunnes eluaatti ei enää ole hapanta. L-3-fluorialaniini elu-
oidaan 0,5N ammoniumhydroksidilla. Kokonaiseluaatti väkevöidään hyvässä
tyhjöissä siten, ettei liuoslämpötila ylitä 25°C. Väkevöimistä jatketaan,
kunnes on saatu liete, jonka tilavuus on 10 tai vähemmän. L-3-fluorialaniini
suodatetaan, pestään pienellä määrällä kylmää vettä ja kuivataan tyhjöissä.

Saanto : 1,4 g (52,4 %)

Sp. = 165-167°C (haj.)

$[\alpha]_D = +10,28^\circ$ (c = 6 1N HCl:ssa)

Yhdistetty etyyliasetaatissuod^o ja pesuliuokset väkevöidään tyhjöissä.
Lasimainen jäännös liuotetaan 20 ml:aan vettä ja D-3-fluorialaniini eriste-
tään yllä kuvatulla menetelmällä.

Saanto = 1,2 g (45 %)

Sp. = 165-167°C (haj.)

$[\alpha]_D = 10,21^\circ$ (c = 6 % HCl:ssa)

Esimerkki 2

3,24 g kiniiniä ja 1,10 g 2,4-pentaanidionia 30 ml:ssa metanolia sisäl-
tävään liuokseen lisätään 0,891 g LD-alaniinia. Seosta kuumennetaan palautus-
jäähdyttään, kunnes muodostuu liuos (90 min). Metanoli poistetaan tyhjöissä
ja lasijäännös kiteytetään uudelleen 100 ml:sta etyyliasetaatia. N-[1-me-
tyyli-2-asetyylivinyyli]-L- α -aminopropionihapon kiniinisuo-
lan saanto on 2,3 g (93 %).

L-alaniini vapautetaan tästä suolasta esimerkissä 1 kuvatulla menetel-
mällä.

L-alaniinisaanto = 382 mg (86 %)

Sp = 297°C (haj.)

$[\alpha]_D^{22} = 8,6$ (väk. = 6 % HCl:ssa)

Esimerkki 3

100 g 2-deutero-3-fluori-DL-alaniinia käsitellään esimerkissä 1 kuvatulla tavalla.

Saatiin seuraavat tulokset:

2-deutero-3-fluori-D-alaniini:

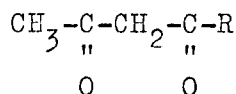
1. saalis; saanto 57 % $[\alpha]_D = -10.68^\circ$
2. saalis; saanto 7,6 % $[\alpha]_D = -10.30^\circ$

2-deutero-3-fluori-L-alaniini:

1. saalis; saanto 68 % $[\alpha]_D = +10,1^\circ$
2. saalis; saanto 1,56 % $[\alpha]_D = +4,87^\circ$.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä alaniiniyhdisteen DL-seoksen hajottamiseksi, joka ^{optisesti aktiivinen} on alaniini, 3-fluorialaniini tai 2-deutero-3-fluorialaniini, t u n n e t t u siitä, että suunnilleen ekvimolaariset määrät alaniiniyhdistettä, hajottavaa emästä joka on kiniini, kinidiini, brusiini, strykniini, d- α ,N,N-trimetyyli-bentsyyliamiini tai l- α ,N,N-trimetyyllibentsyyliamiini, ja kaavan



mukaista β -dikarboxylyliyhdistettä, jossa R on metyyli-, fenyyli tai l-5 hiiliatomia sisältävä alkoksiryhmä, reagoivat alemman l-5 hiiliatomia sisältävän alkoholin liuoksessa palautusjäähdytyksessä 1/2 - 3 tunnin ajan ja diastereomeerisuolaparit erotetaan kiteyttämällä, sitten molemmat käsitellään erikseen, ensin alkalimetallihydroksidilla, sitten H_3O^+ :lla ja vastaavat ^{e. m. isot} yksityiset isomeerit otetaan talteen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kiniini on hajottava emäs.

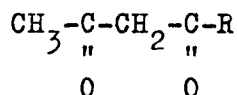
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R on metyyli-ryhmä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alaniiniyhdiste on DL-3-fluorialaniini.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alaniiniyhdiste on DL-2-deutero- β -fluorialaniini.

Patentkrav:

1. Förfarande för upplösande av en DL-blandning av en alaninförening uppträdande i form av alanin, 3-fluoralanin eller 2-deutero-3-fluoralanin, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar reagerande av ungefär ekvimolara mängder av alaninföreningen, en upplösande bas i form av kinin, kinidin, brusin, stryknin, d- α ,N,N-trimetylbensylamin, eller l- α ,N,N-trimetylbensylamin, och en β -dikarbonylförening med formeln:



vari R är metyl, fenyl eller alkoxi med 1-5 kolatomer, i en lösning bestående av lägre alkanol med 1-5 kolatomer vid återflödestemperatur under 1/2-3 timmar, och separerande av saltparen av diastereomererna genom kristallisation, varefter vardera behandlas separat, först med en alkalimetallhydroxid, sedan med H_3O^+ , och respektive individuell isomer tillvaratages.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att kinin är den upplösande basen.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R är metyl.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att alaninföreningen är DL-3-fluoralanin.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att alaninföreningen är DL-2-deutero- β -fluoralanin.