



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 29.09.78 (P. 209943)

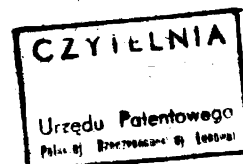
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 08.04.80

Opis patentowy opublikowano: 25.04.1984

Int. Cl.³

C07F 9/56



Twórcy wynalazku: Wojciech Jacek Stec, Stanisław Boryczka, Ryszard Kinas, Krzysztof Pankiewicz

Uprawniony z patentu: Polska Akademia Nauk Centrum Badań Molekularnych i Mikromolekularnych, Łódź (Polska)

Sposób wytwarzania N, N', N''-trójetylenotiofosforamidu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N, N', N''-trójetylenotiofosforamidu zwanego dalej Tiotepa. Tiotepa jest znanym środkiem cytotoksycznym, stosowanym w leczeniu nowotworów, takich jak rak sutki, jajnika, pęcherza i inne. Jest to lek szczególnie wartościowy w przypadkach nieoperacyjnych nowotworów rozsianych, a także, jako środek uzupełniający leczenie pooperacyjne.

Znane metody wytwarzania Tiotepa opierają się na zastosowaniu etylenoiminy jako produktu wyjściowego. Synteza tego surowca stwarza szereg niedogodności, ze względu na niską wydajność wytwarzania (20—50%) z β -chloroetyloaminy oraz silne własności toksyczne i kancerogenne etylenoiminy. Według znanych metod etylenoiminę podaje się kondensacji z tionohalogenkami fosforu wobec zasad wiążących chlorowodor takich jak trójetyloamina (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 2 670 347), metylolit (opis patentowy W. Brytanii nr 894 820), ług sodowy (belgijski opis patentowy nr 630 415, wydajność około 90%). W przeliczeniu na β -chloroetyloaminę podane wyżej procesy przebiegają z wydajnością 18—45%.

Stwierdzono, że syntezę Tiotepa można przeprowadzić z dobrą wydajnością (22—58%), eliminując z układu etylenoiminę i wprowadzając w jej miejsce bardziej dogodny substrat w postaci chlorowodoru chloroetyloaminy.

Sposobem według wynalazku chlorowodorek β -

2

-chloroetyloaminy kondensuje się z tionochlorkiem fosforu wobec trójetyloaminy lub innych zasad wiążących chlorowodor, a następnie otrzymany N, N', N''-trój- β -chloroetylotiofosforamid cykliczuje się za pomocą sodu lub korzystniej wodorotlenkiem sodu.

Sposobem według wynalazku mieszaninę tionochloru fosforu i chlorowodoru β -chloroetyloaminy miesza się w rozpuszczalniku organicznym, lub w mieszaninie rozpuszczalnika organicznego z wodą i dodaje się zasadę wiążącą chlorowodor najkorzystniej trójetyloaminę lub wodorotlenek sodu. Produkt wyodrębnia się przez oddestylowanie rozpuszczalnika, oczyszcza przez filtrację na żelu krzemionkowym i cykliczuje w rozpuszczalniku aprotycznym za pomocą sodu lub korzystnie wodorotlenkiem sodu.

Niżej podane przykłady ilustrują sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu ochrony.

Przykład I. Mieszaninę P/S/Cl₃ (13,6 g, 0,08 mola) i chlorowodoru β -chloroetyloaminy (30,5 g, 0,26 mola) umieszczono w chloroformie (500 ml) i wkropiono do niej w temperaturze około 8°C roztwór trójetyloaminy (60 g, 0,59 mola) w chloroformie (100 ml).

Mieszaninę ogrzewano przez 1 godzinę, oddestylowano chloroform, pozostałość umieszczono w benzenie (500 ml), odsączono chlorowodorek trójetyloaminy i oddestylowano benzen. Otrzymaną w postaci jasnożółtej cieczy pozostałość (30 g) rozpusz-

czono w koniecznej ilości mieszaniny chloroform-etanol (stosunek objętościowy 19:1) i naniesiono na żel krzemionkowy (120 g). Wymywano mieszaniną chloroform-etanol (19:1, 500 ml). Po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymano N, N', N''-trój-β-chloroetylotiofosforamid w postaci gęstej, bezbarwnej cieczy.

Wydajność 23 g (96%) ^{31}P MRJ, $\delta_{31\text{P}} = -62,4$ ppm (benzen). Widmo masowe m/e 44 (100%), 86 (15,5%), 219 (74,8%), 221 (51,6%), 261 (15,6%), 262 (12,0%), 263 (12,0%), brak jonu molekularnego. Chromatografia cienkowarstwowa: $R_f = 0,54$, układ rozwijający chloroform-benzen-etanol (19:8:1).

N, N', N''-trój-β-chloroetylotiofosforamid (23,0 g, 0,12 mola) rozpuszczono w tetrahydrofuranie (160 ml) i wkroplono do zawiesiny wodoru sodu (8,7 g, 0,36 mola) w tetrahydrofuranie (700 ml) w temperaturze około 35°C. Zawiesinę mieszano w temperaturze pokojowej przez 5 godzin, przesączono, osad przemywano tetrahydrofuranem i oddestylowano rozpuszczalnik.

Otrzymano bezbarwną ciecz, krystalizującą podczas przechowywania w temperaturze pokojowej. Produkt krystalizowano z eteru naftowego (300 ml) otrzymując bezbarwną krystaliczną substancję.

Wydajność 9 g, 61%, temperatura topnienia 54–55°C, ^{31}P MRJ: $\delta_{31\text{P}} = -115$ ppm (benzen). Widmo masowe m/e 42 (93,5%), 44 (14,2%), 46 (12,6%), 56 (15,8%), 63 (38,6%), 104 (21,3%), 106 (14,2%), 147 (100%), 189 (87,9%). Chromatografia cienkowarstwowa $R_f = 0,39$ układ rozwijający chloroform-benzen-etanol (19:8:1).

Przykład II. Chlorowodorek β-chloroetyloaminy (7,3 g, 0,064 mola) umieszczono w mieszaninie chlorku metylenu (35 ml) i roztworu wodorotlenku sodu (11 g) w wodzie (11 ml), a następnie w temperaturze około –7°C wkroplono roztwór P/S/ Cl_3 (3,4 g, 0,02 mola) w chlorku metylenu (10 ml) w trakcie intensywnego mieszania. Miesza-

nie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę, a następnie w temperaturze 40°C również przez 1 godzinę. Warstwę organiczną przemywano wodą i suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymano pozostałość w postaci jasnożółtej cieczy (3,0 g), którą rozpuszczono w koniecznej ilości mieszaniny chloroform-metanol (9:1) i oczyszczono na żelu krzemionkowym jak podano w przykładzie I. Otrzymano N, N', N''-trój-β-chloroetylotiofosforamid (2,2 g, 37%) o identycznych właściwościach ze związkiem otrzymanym w przykładzie I. Syntezę Tiotepa prowadzono jak w przykładzie I otrzymując produkt z tą samą wydajnością i o identycznych właściwościach.

Przykład III. N, N', N''-trój-β-chloroetylotiofosforamid (6,0 g, 0,02 mola) otrzymany jak w przykładzie I rozpuszczono w tetrahydrofuranie (70 ml) i wkroplono do zawiesiny sodu (1,8 g, 0,078 mola) w tetrahydrofuranie (170 ml) w temperaturze około 32°C a następnie zawiesinę mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Mieszaninę reakcyjną przesączono, oddestylowano rozpuszczalnik i pozostałość krystalizowano z eteru naftowego. Wydajność 1,8 g, 47%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania N, N', N''-trójetylotiofosforamidu, **znamienny tym**, że chlorowodorek β-chloroetyloaminy w środowisku rozpuszczalnika organicznego lub mieszaniny rozpuszczalnika organicznego i wody poddaje się kondensacji z tlenkiem chloru fosforu wobec zasad wiążących chlorowodor, po czym produkt kondensacji wyodrębnia się przez oddestylowanie rozpuszczalnika, oczyszcza przez filtrację na żelu krzemionkowym i następnie poddaje cyklizacji w rozpuszczalniku aprotycznym za pomocą sodu lub korzystniej wodorotlenkiem sodu.