



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 28.07.77 (P.199892)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.79

Opis patentowy opublikowano: 15.01.1981

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego  
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.<sup>2</sup> C07F 9/65

Twórcy wynalazku: Ryszard Kinas, Krzysztof Pankiewicz, Wojciech J. Stec

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

**Sposób wytwarzania optycznie czynnego 2-tleno-3-(2-chloroetylo)-2-[(2-chloroetylo)-amino] tetrahydro-2H-1, 3, 2-oksazafosforinanu**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania optycznie czynnego 2-tleno-3-(2-chloroetylo)-2-[(2-chloroetylo)-amino] tetrahydro-2H-1,3,2-oksazafosforinanu, zwanego dalej izofosfamidem.

Izofosfamid jest znanym środkiem cytotoksycznym, stosowanym w leczeniu nowotworów, takich jak rak sutka, jajnika, białaczka limfatyczna, guz Burkitta i innych. Jest to lek szczególnie wartościowy w przypadkach nieoperacyjnych nowotworów rozsianych, a także jako środek uzupełniający leczenie pooperacyjne.

Znane sposoby wytwarzania izofosfamidów prowadzą do otrzymania produktu racemicznego. Produkt ten wytwarza się między innymi przez kondensację tlenochlorku fosforu z N-(2-chloroetylo)-N-(3-hydroksypropylo)-aminą lub jej chlorowodorkiem i reakcje wytworzonego 2-chloro-2-tlenku-3-(2-chloroetylo)-1,3,2-oksazafosforinanu z 2-chloroetyloaminą lub etylenoiminą. Można również prowadzić reakcję N-(hydroksypropylo)etylenoiminy lub N-(2-chloroetylo)-N-(3-hydroksypropylo) aminy z dwuchloro-2-chloroetyloamidem kwasu fosforowego w obecności trójetyloaminy.

Stosowane w leczeniu nowotworów alkilujące środki cytotoksyczne, do których należy izofosfamid, wykazują często wyższą aktywność w formie optycznie czynnej. Znanych jest wiele przykładów par enancjomerów posiadających zupełnie różną aktywność. Stosowany w terapii lek L-3-p-bis-(2-chloroetylo)aminofeniloalanina wykazuje wyso-

2

ki stopień aktywności, podczas gdy odmiana prawoskrętna nie jest czynna. S-(—)-cyklofosfamid posiada znacznie wyższy indeks terapeutyczny niż R-(+)-cyklofosfamid w odniesieniu do przeszczepialnych nowotworów zwierzęcych.

Celem wynalazku jest opracowanie prostej technologicznie syntezy izofosfamidów, która umożliwi otrzymanie izomerów optycznie czynnych tego leku.

Stwierdzono, że cel ten uzyskuje się, jeżeli aminę pierwszorzędową, optycznie czynną poddaje się kondensacji z 2-chloroetanolem i na otrzymaną optycznie czynną aminę drugorzędową działa się chlorkiem tionylu. W reakcji tej wytwarza się podstawioną przy azocie grupą 2-chloroetylową optycznie czynną aminę drugorzędową, którą kondensuje się z tlenochlorkiem fosforu, a następnie z etylenoiminopropanolem-1,3 lub z N-(2-chloroetylo)-aminopropanolem-1,3 ewentualnie w postaci chlorowodorku. Otrzymuje się mieszaninę diastereoizomerycznych, podstawionych przy egzocyklicznym azocie, izofosfamidów, którą rozdziela się przez krystalizację bądź chromatografię kolumnową. Następnie każdy z diastereoizomerów poddaje się katalitycznej wodorolizie, w celu usunięcia optycznie czynnego podstawnika przy egzocyklicznym azocie.

W sposobie według wynalazku można również otrzymać jak wyżej optycznie czynną aminę drugorzędową podstawioną przy azocie grupą 2-chloro-

etylową kondensować z 2-chloro-2-okso-3-(2-chloroetylo)-1,3,2-oksazafosforinam. Otrzymuje się mieszaninę diastereoizomerycznych izofosfamidów, którą rozdziela się, a następnie każdy z diastereoizomerów poddaje katalitycznej wodorolizie.

Przebieg reakcji w sposobie według wynalazku przedstawiono na załączonym schemacie. Występujący we wzorach podstawnik R oznacza korzystnie rodnik aryloalifatyczny lub alifatyczny z centrum chiralnym.

Przykładowo w sposobie według wynalazku, jako aminy optycznie czynne, stosowane do kondensacji z 2-chloroetanolem należy wymienić korzystnie  $\alpha$ -fenyloetyloaminę i  $\alpha$ -naftyloetyloaminę.

W sposobie według wynalazku katalityczną wodorolizę diastereoizomerów prowadzi się wobec palladu, bądź czerni platynowej w rozpuszczalniku organicznym lub w mieszaninie rozpuszczalnika organicznego z wodą.

Podane przykłady ilustrują sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Mieszaninę 2-chloroetanolu (8.0 g) i  $\alpha$ -fenyloetyloaminy (12.1 g),  $[\alpha]_D^{25} = 37.6^\circ$  (bez rozp.) ogrzewa się na łaźni olejowej w temperaturze  $120_S$  w czasie 8 godz. Po ochłodzeniu syropowaty olej rozpuszcza się w małej ilości wody i dodaje 30% roztwór NaOH w celu zobojętnienia chlorowodoru. Warstwę wodną ekstrahuje się chloroformem i suszy nad bezwodnym  $MgSO_4$ . Po destylacji otrzymuje się 10 g (60%) bezbarwnej cieczy o temperaturze wrzenia  $95^\circ/0.1$  mmHg,  $n_D = 1.5339$ ,  $[\alpha]_D^{25} = 38.0^\circ$  (c 6.2 benzen). Otrzymaną (-)- $\beta$ -hydroksyetylo- $\alpha$ -fenyloetaloaminę (10 g) rozpuszcza się w 50 ml chloroformu i dodaje do roztworu 14.3 g chlorku tionylu w 50 ml chloroform. Całość ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną 3 godz. i oddestylowuje rozpuszczalnik i nadmiar chlorku tionylu. Pozostałość krystalizuje się z układu acetonmetanol. Otrzymuje się 9.3 g (70%) chlorowodoru (-)-N-(2-chloroetylo)- $\alpha$ -fenyloetyloaminy, o temperaturze topnienia  $210-212^\circ$   $[\alpha]_D^{25} = -16.0^\circ$  (c 5.1 metanol). 2-chloro-2-okso-3-(2-chloroetylo)-1,3,2-oksazafosforinam (9.2 g) rozpuszcza się w 100 ml benzenu i wkrapla mieszaninę chlorowodoru (-)-N-(2-chloroetylo)- $\alpha$ -fenyloetyloaminy (9.3 g) i trójetyloaminy (8.5 g) w 100 ml benzenu. Ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 2 godziny, odsącza chlorowodorek trójetyloaminy i oddestylowuje benzen. Otrzymuje się produkt w postaci oleju, który rozdziela się w typowy sposób na kolumnie chromatograficznej z silica gelem (500 g) eluując mieszaniną eter etylowy-chloroform-tert-butanol w stosunku objętościowym 18:6:1.

Kontrolę rozdzielenia izomerów prowadzi się metodą chromatografii cienkowarstwowej i magnetycznego rezonansu jądrowego dla jądra fosforu. Otrzymuje się szybciej migrujący izomer (2.4 g, 31%) w postaci bezbarwnej oleistej cieczy,  $\delta_{31P} = -12.8$  ppm (benzen),  $R_f = 0.53$  (układ rozpuszczalników eluujących jak wyżej),  $[\alpha]_D^{25} = -41.0^\circ$  (c 5.3 metanol) i wolniej migrujący izomer w postaci bezbarwnej oleistej cieczy (2.3 g, 30%)  $\delta_{31P} = -13.4$  ppm (benzen),  $R_f = 0.49$ ,  $[\alpha]_D^{25} = +6.5^\circ$  (c 6.0 metanol). Otrzymany (-)-3-(2-chloroetylo)-

2-tleno-2-[(N-2-chloroetylo-N-1-fenyloetylo)-amino] tetrahydro-2H-1,3,2-oksazafosforinam, jako szybciej migrujący izomer (2.4 g) rozpuszcza się w etanolu i dodaje kroplami do zawiesiny 10% palladu na węglu aktywnym umieszczonej w atmosferze wodoru. Roztwór miesza się w temperaturze  $60-65^\circ$  przez 24-48 godz. w atmosferze wodoru.

Stopień debenzylacji kontroluje się metodą chromatografii cienkowarstwowej, stosując jako układ rozwijający chloroform-etanol w stosunku objętościowym 9:1. Katalizator odsącza się i oddestylowuje rozpuszczalnik. Oleistą pozostałość oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej (silica gel 50 g), stosując układ eluujący jak wyżej. Otrzymuje się bezbarwną oleistą ciecz, którą krystalizuje się z eteru etylowego uzyskując 0.85 g izofosfoamidu (50%) w postaci białych kryształów, o temperaturze topnienia  $62-63^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -39.4^\circ$  (c 5.0 metanol). Redukcja wolniej migrującego izomeru w sposób opisany wyżej daje 0.80 g (50%) izofosfamid, o temperaturze topnienia  $61-63^\circ$   $[\alpha]_D^{25} = +39.0^\circ$  (c 5.0 metanol).

Przykład II. Zawiesinę chlorowodoru (-)-N-2-chloroetylo-1-fenyloetyloaminy (21.9 g),  $[\alpha]_D^{25} = -16.0^\circ$ , wytworzonego jak w przykładzie I, trójetyloaminy (11.1 g) i  $POCl_3$  (15.3 g) w 150 ml benzenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 5 godzin. Odsącza się wydzielony chlorowodorek trójetyloaminy i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość ekstrahuje się trzykrotnie (po 30 ml) cykloheksanem. Ekstrakty zateża się i pozostałość krystalizuje z mieszaniny czterochlorek węgla-n-heksan. Uzyskuje się jasnożółty krystaliczny produkt (15 g, 58%), o temperaturze topnienia  $32^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -18.3^\circ$  (c 3.99 benzen),  $\delta_{31P} = -14.0$  ppm (benzen).

Otrzymany (-)-N-2-chloroetylo-N-1-fenyloetyloaminodwuchlorofosforan (15 g) rozpuszcza się w 40 ml dioksanu i dodaje roztwór etyloenoiminoopropanolu (5.0 g) i trójetyloaminy (5.0 g) w 40 ml dioksanu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 1 godz., odsącza wydzielony chlorowodorek trójetyloaminy i oddestylowuje rozpuszczalnik. Otrzymaną mieszaninę izomerów (-) i (+)-3-(2-chloroetylo)-2-tleno-2-[(N-2-chloroetylo-N-1-fenyloetylo)amino] tetrahydro-2H-1,3,2-oksazafosforinamów rozdziela się na kolumnie chromatograficznej w sposób opisany w przykładzie I, otrzymując tę samą wydajność. Redukcję rozdzielonych izomerów, przeprowadza się jak w przykładzie I, otrzymując optycznie czynny izofosfamid z taką samą wydajnością i o tych samych własnościach fizykochemicznych.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania optycznie czynnego 2-tleno-3-(2-chloroetylo)-2-[(2-chloroetylo)-amino] tetrahydro-2H-1,3,2-oksazafosforinam, **znamienny tym**, że pierwszorzędową, optycznie czynną aminę kondensuje się z 2-chloroetanolem, po czym działa się chlorkiem tionylu i produkt reakcji kondensuje się z tlenochlorkiem fosforu, a następnie z etyleniminopropanolem-1,3 lub z N-(2-chloroetylo)-aminopropanolem-1,3 ewentualnie w postaci chlorowodoru, po czym otrzymaną mieszaninę diaste-

