



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 78 11 06 (P. 230918)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 80 06 16

Opis patentowy opublikowano: 1985 09 30

Int. Cl³
C07F 9/65

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

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

Sposób wytwarzania optycznie czynnej pochodnej 1,3,2-oksazafosforinanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania optycznie czynnej pochodnej 1,3,2-oksazafosforinanu o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ i R² są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę alkilową, arylową, aryloalkilową lub acylową, a zwłaszcza grupę 2-chloroetylową.

Wytwarzane według wynalazku enancjomeryczne pochodne 1,3,2-oksazafosforinanu oprócz cyklofosfamidu są związkami nowymi. Cykliczny układ 1,3,2-oksazafosforinanu jest z farmakologicznego punktu widzenia istotnym elementem budowy grupy cytotoksycznych leków alkilujących, takich jak 2-[bis-(2-chloroetylo)amino]-2-okso-1,3,2-oksazafosforinan (cyklofosfamid), 2-(2-chloroetyloamino)-2-okso-3-(2-[bis-(2-chloroetylo)amino]-2-okso-3-(2-chloroetylo)-1,3,2-oksazafosforinan (Trofosfamid).

Szereg nowych połączeń wprowadzonych do lecznictwa bądź znajdujących się w stadium badań klinicznych, jak np. 2-(2-metanosulfonoksyetyloamino)-2-okso-3-(2-chloroetylo)-1,3,2-oksazafosforinan (sulfosfamid) równie charakteryzuje się obecnością układu 1,3,2-oksazafosforinanowego. Znane są przykłady leków, których enancjomery wykazują zróżnicowaną aktywność farmakologiczną. Stosowany w terapii nowotworów lek L-3-p-bis-(2-chloroetylo)-aminofenyloalanina wykazuje wysoki stopień aktywności, podczas gdy odmiana prawoskrętna nie jest czynna. Wstępne badania enancjomerów cyklofosfamidu prowadzone na przeszczepialnych nowotworach zwierzęcych wykazały większą aktywność

2

cytotoksyczną jednego z enancjomerów tego leku.

Znane są z opisów patentowych nr 100390, 109108 metody wytwarzania optycznie czynnych enancjomerycznych związków pochodnych 1,3,2-oksazafosforinanu polegające na syntezie optycznie czynnych diastereoizomerycznych pochodnych 1,3,2-oksazafosforinanu zawierających chiralny podstawnik przy egzo- lub endocyklicznym atomie azotu, który jest usuwany po rozdzieleniu optycznie czynnych diastereoizomerycznych związków. Optycznie czynne diastereoizometryczne pochodne 1,3,2-oksazafosforinanu wytwarza się w tym przypadku w reakcjach dwuchlorobezwodników kwasu fosforowego z optycznie czynnymi N-podstawionymi 3-aminopropanolami. W każdej z tych reakcji otrzymuje się po rozdzieleniu równe ilości optycznie czynnych diastereoizomerów, z których jeden jest niepożądanym produktem ubocznym, ponieważ wytwarzany z niego optycznie czynny enancjomer posiada niższą wartość farmakologiczną.

Celem wynalazku jest opracowanie nowej stereoselektywnej metody syntezy optycznie czynnych związków zawierających układ 1,3,2-oksazafosforinanu pozwalającej na zwiększenie zawartości pożądanego optycznie czynnego diastereoizomeru, w mieszaninie poreakcyjnej do 60% w porównaniu do dotychczasowych stosowanych metod, w których osiąga się do 50% zawartości tego produktu. Badanie aktywności przeciwnowotworowej na przeszczepialnym nowotworze ADJ/PC6 u myszy wykazały, że

lewoskrętna forma (–)-[bis(2-chloroetylo)amino]-1,3,2-oksazafosforinanu [(–)Cyklofosfamid] posiada dwukrotnie większą aktywność od formy prawoskrętnej.

Stwierdzono, że według wynalazku otrzymuje się enancjomery o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie poprzez reakcję optycznie czynnego związku o wzorze 2, gdzie R^* oznacza chiralny podstawnik ulegający wodorolizie, np. 1-(2-naftylo)-etylowy, 1-(1-naftylo)etylowy najkorzystniej podstawnik metylo-benzylowy z PCl_3 , wobec zasady wiążącej chlorowódor, po czym na tak otrzymaną mieszaninę optycznie czynnych diastereoizomerów o wzorze 3, gdzie R^* ma wyżej podane znaczenie, działa się chlorowodorkiem aminy lub aminą o wzorze ogólnym HNR^1R^2 , w której R^1 i R^2 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę alkilową, arylową, aryloalkilową lub acylową a zwłaszcza 2-chloroetylową. Tak otrzymany związek poddaje się reakcji utleniania za pomocą wodoronadtlenku t-butylu według znanych zasad, a następnie po wyodrębnieniu optycznie czynnego diastereoizomeru występującego w przewodzie poddaje się go katalitycznej redukcji wodorem w znany sposób. Izolowanie optycznie czynnego diastereoizomeru występującego w przewodzie prowadzi się jedynie w przypadku, gdy konieczne jest aby wytworzony związek posiadał 100% czystości optycznej. W przypadku redukcji mieszaniny optycznie czynnych diastereoizomerów otrzymuje się enancjomery o stopniu czystości optycznie zależnej od stosunku diastereoizomerów w mieszaninie.

Sposób według wynalazku charakteryzuje się występowaniem zjawiska indukcji asymetrycznej. W wyniku reakcji otrzymuje się mieszaninę optycznie czynnych diastereoizomerów, z których jeden występuje w przewodzie co prowadzi do otrzymania zwiększonej ilości pożądanego enancjomery w porównaniu do znanych metod. Otrzymane według wynalazku związki można poddać alkilowaniu, acylowaniu lub acylowaniu i redukcji w sposób analogiczny jak to opisano w patencie nr 119971, co umożliwia otrzymanie szeregu optycznie czynnych związków charakteryzujących się wysoką aktywnością cytotoksyczną lub immunosupresyjną między innymi, takich jak enancjomery cyklofosfamidu, izofosfamidu, trofosfamidu i sulfosfamidu.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można poddać redukcji, acylowaniu, alkilowaniu, reakcji z diboranem lub otwarciu pierścienia etylenoiminowego, w celu otrzymania dalszych optycznie czynnych pochodnych 1,3,2-oksazafosforinanu.

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

Przykład I. Do mieszanego roztworu trójkloru fosforu (13,6 g) w chlorku metylenu (200 ml) wkroplono w temperaturze 0–5° roztwór (–)-N-(1)S(-fenyloetylo)-3-aminopropanolu-1 [17,9 g $[\alpha]_D^{25} = -41,5^\circ$ (c 5,9 benzen)] i trójetiloaminy (20,2 g) w chlorku metylenu (100 ml). Mieszanie kontynuowano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Odsączono chlorowodorek trójetiloaminy a przesącz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Dodano n-heksan (100 ml), ponownie odsączono chlorowodorek trójetiloaminy i oddestylowano rozpuszczalnik

pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt destylowano otrzymując 2-chloro-3-(1)S(-fenyloetylo)-1,3,2-oksazafosforinan bezbarwną ciecz: 15,9 g, 65%, t.w. 117–120°C/13,3–0,67 Pa (diastereoizomery w stosunku a : b = 6 : 4, $\delta_{31P} = 155,6$ ppm benzen), $\delta_{31P} = 158,7$ ppm (benzen).

Widmo masowe: m/e 228 (100%), 243 (25% jon molekularny). Pobrano 4,85 g 2-chloro-3-(1)S(-fenyloetylo)-1,3,2-oksazafosforinanu, który umieszczono w chlorku metylenu (50 ml) dodano chlorowodorek bis-(2-chloroetylo)aminy (3,54 g) i wkroplono trójetiloaminy (5,5 ml). Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę i odsączono chlorowodorki amin. Roztwór zatężono, dodano n-heksan (25 ml), odsączono ponownie chlorowodorki amin i zatężono. Pozostałość rozpuszczono w benzenie (25 ml) i powoli wkraplano wodorotlenek t-butylu aż do momentu zmętnienia roztworu. Mieszaninę zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt, który oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (silica gel, benzen-aceton-chloroform 8 : 2 : 1). Zebrano frakcję zawierającą szybciej migrujący diastereoizomer otrzymując (–)-2-2(bis-)2-chloroetyloamino-2-okso 3-(1)S(-fenyloetylo)-1,3,2-oksazafosforinan po oddestylowaniu rozpuszczalników bezbarwną oleistą substancję 2,9 g 65% $[\alpha]_D^{25} = -62,0^\circ$ (c 4,0 benzen), $R_f = 0,28$, $\delta_{31P} = 13,0$ ppm (benzen).

Widmo masowe: m/e 105 (100%), 364 (5%, jon molekularny). (–)-2[bis-(2-chloroetylo(amino))-2-okso-3-(-(S)fenyloetylo)-1,3,2-oksazafosforinan 2,9 g, $[\alpha]_D^{25} = -62^\circ$ (c 4,0, benzen) rozpuszczono w etanolu (20 ml) i wkroplono do mieszaniny w atmosferze wodoru zawiesiny katalizatora (0,4 g, 10% pallad na węglu aktywnym) w etanolu (50 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszało w temperaturze 50–60°C kontrolując postęp reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji odsączono katalizator, przesącz zatężono. Otrzymano krystaliczny produkt (+)-2-[bis(2-chloroetylo)amino]-2-okso-1,3,2-oksazafosforinan (cyklofosfamid) 1,6 g (88%) t.t. 65°C $[\alpha]_D^{25} = +2,2^\circ$ (c 7,2 metanol), $\delta_{31P} = 13,2$ ppm (metanol).

Przykład II. Do mieszanego roztworu trójkloru fosforu (13,6 g) w chlorku metylenu (200 ml) wkroplono w temperaturze 0–5° roztwór (–)-N-(1)S(-fenyloetylo)-3-aminopropanolu-1 17,9 g, $[\alpha]_D^{25} = -41,5^\circ$ (c 5,9 benzen) i trójetiloaminy (20,2 g) w chlorku metylenu (100 ml). Mieszanie kontynuowano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Odsączono chlorowodorek trójetiloaminy a przesącz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Dodano n-heksanu (100 ml), ponownie odsączono chlorowodorek trójetiloaminy i oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt destylowano otrzymując 2-chloro-3-(1)S(-fenyloetylo)-1,3,2-oksazafosforinan bezbarwną ciecz: 15,9 g, 65%.

Pobrano: 4,9 g 2-chloro-3-(1)S(fenyloetylo)-1,3,2-oksazafosforinanu, który umieszczony w benzenie (50 ml) i do tak sporządzonego roztworu dodano roztwór etylenoiminy (0,85 g) i trójetiloaminy (2,1 g) w benzenie (10 ml). Mieszanie kontynuowano przez 1 godzinę, odsączono chlorowodorek trójetiloaminy,

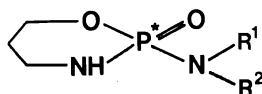
przesącz zateżono i pozostałość rozpuszczono w benzenie (50 ml).

Do roztworu benzenowego wkroplono w trakcie mieszania wodoronadtlenek t-butylu w ilości powodującej zmętnienie roztworu. Mieszaninę zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt (diastereoizomery w stosunku a:b = 6:4 $\delta_{a31p} = 17,1$ ppm (benzen), $\delta_{b31} = 16,6$ ppm (benzen) Surowy produkt krystalizowano z mieszaniny czterochlorek węgla — n-heksan. Otrzymano (–)-2-Etylenoimino-2-okso-3-(1S(-fenyloetylo)-1,3,2-oksazafosforinan 1,5 g (50%) bezbarwnego krystalicznego związku o t.t. 121–123°C, $[\alpha]_D^{25} = -30,1^\circ$ (c 4,1 metanol) $\delta_{31p} = 17,1$ ppm (benzen). Widmo masowe: m/e 251 (100%), 266 (20%, jon molekularny). (–)-2-Etylenoimino-2-okso-3-(1S(fenyloetylo)-1,3,2-oksazafosforinan (1,5 g) rozpuszczono w etanolu (20 ml) i wkroplono do mieszaney w atmosferze wodoru zawiesiny katalizatora (0,4 g, 10% pallad na węglu aktywnym) w etanolu (50 ml). Mieszaninę reakcyjną utrzymywano w temperaturze 50–60°C, kontrolując postęp reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Otrzymano krystaliczny produkt (–)-2-Etyloamino-2-okso-1,3,2-oksazafosforinan 0,78

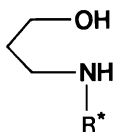
g (85%, $[\alpha]_D^{25} = -16,3^\circ$ (c 3,2 metanol). Widmo masowe: m/e 44 (100%), 164 (21%, jon molekularny).

Zastrzeżenie patentowe

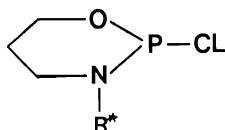
Sposób wytwarzania optycznie czynnych pochodnych 1,3,2-oksazafosforinanu o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 i R^2 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę alkilową, aryłową, aryloalkilową lub acylową a zwłaszcza 2-chloroetylową, **znamienny tym**, że optycznie czynny związek o wzorze 2, w którym R^* oznacza chiralny podstawnik ulegający wodorolizie, najkorzystniej podstawnik metylobenzylowy, poddaje się reakcji z PCl_3 wobec zasady wiążącej chlorowodór, po czym na tak otrzymaną mieszaninę optycznie czynnych diastereoizomerów o wzorze 3 działa się aminą lub chlorowodorkiem aminy o wzorze ogólnym HNR^1R^2 , gdzie R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie a następnie poddaje się go reakcji utleniania za pomocą wodoronadtlenku t-butylu według znanych zasad, po czym po wyizolowaniu diastereoizomeru występującego w przewodzie poddaje się go katalitycznej redukcji wodorem w znany sposób.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3