

طريقة لتحضير بعض مركبات الهلوجين المستبدلة أحادية الكبريت ومكافئاتها من هيدروكسي أحادي الكبريت أو بروميد الأيزوثيرونيوم كمركبات وسيطة

Preparation process of some halogeno-substituted monosulfides and their hydroxy-monosulfide or isothiuronium bromide equivalents as intermediates

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

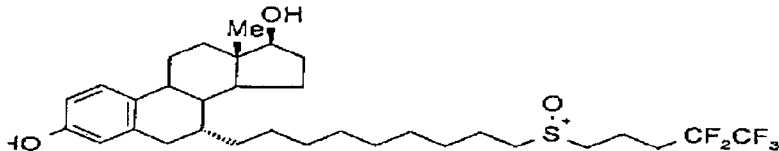
يتعلق هذا الاختراع بطرق جديدة مفيدة في تحضير مواد وسيطة لمركبات صيدلية مثل fulvestrant، كما يتعلق بالمواد الوسيطة الجديدة المستخدمة في الطريقة. تبين البراءة الأمريكية رقم ٤٦٥٩٥١٦ مجموعة من مشتقات steroid لها فاعلية مضادة للاوسترون (المودق).

ويعتبر الفولفيسترانت " (Faslodex™, ZD 9238, ICI 182.780)، مجلد ٣٧: صفحة ٧٧١-٧٧٥؛ Wakeling AE et al. J. Steroid Biochemistry 1990)، Wakeling AE et al. J. Steroid Biochemistry 1987; 112: R7-10 (واكلنج ايه اي وزملائه) صفحات ١٤١-١٤٧، مجلد ٣، ١٩٨٨) يعتبر مثال خاص من مشتق steroidal وهو الأول في فئة جديدة من مضادات الاوسترون النقية القوية التي تكون خالية تماما من المنشط الجزئي، والفاعلية المشابهة oestrogen، ومترابطة مع المضاد للاوسترون المتاح حاليا شبيهه tamoxifen.

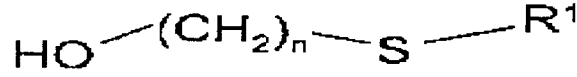
وقد أبدى الفولفيسترانت قدرة في محاولة الطور الثاني في المرأة التي زاد فيها سرطان الثدي بعد العلاج بالتاموكسيفين (Howell et al., The Lancet, 1995, 345. 92-30). كما أن الفولفيسترانت له ميكنة جديدة في تأثيره تبين كمنظم سفلي لمستقبل الاوسترون، مع بيان واضح لفاعليته المضادة للأورام في سرطان الثدي المتقدم.

والأسم الكيمائي للفولفيسترانت هو 7-alpha-19-(4,4,5,5,5-pentafluoropen

tylsulphinylnonyl]-estra-1,3,5(10)-triene-3,17B-diol. (I)



R² مجموعة هالو؛ وتتضمن الطريقة هلجنة مركب له الصيغة (III)



(III)

حيث n، R¹ لهما نفس التعريف السابق.

ومن المناسب ان تكون R² عبارة عن chloro، bromo، fluoro أو iodo، ويفضل bromo ومن ثم فإن الهلجنة تكون عملية bromination، ومن المناسب أن يتم ذلك باستخدام عامل هلجنة، وبالأخص عامل brominating، في مذيب عضوي مثل acetonitrile عند درجات الحرارة المتوسطة من صفر - ٤٠°م ويستحسن عند ٢٠°م. كما أن المذيبات العضوية مثل الخلونتريل المستخدم في تفاعل الهلجنة تجب أن تكون حافة (> ٠.١ % وزن/ وزن ماء)، لمنع تحلل عامل الهلجنة.

وبالأخص من عوامل البرومة المناسبة للاستخدام في التفاعل نجد dibromotriphenylphosphorane، ذلك الذي يحضر بطريقة مناسبة بواسطة إضافة bromine إلى triphenylphosphine في مذيب عضوي، ويستحسن نفس المذيب مثل المستخدم في تفاعل البرومة. وعليه يكون المثال الخاص للمذيب هو الاسيتونتريل. ويفضل استخدام كميات متساوية الجزئي جرارات من ثالث فنيل فوسفين وبروم.

ومن المناسب أن يستهلك أي مزيد من عامل البرومة المتبقي بعد عملية الهلجنة

بواسطة ماء أثناء التشغيل لإعطاء triphenylphosphine oxide و hydrogen bromide.

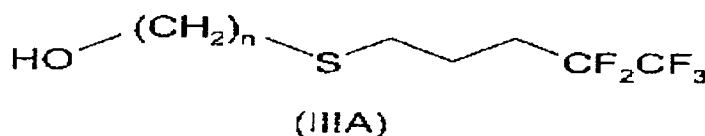
ويتم هذا بصفة خاصة بواسطة إضافة الماء إلى مخلوط التفاعل مع مزيد كافي من قاعدة ضعيفة مثل triethylamine. ومن المستحسن أن يضاف ١.٥ مكافئ على الأقل من القاعدة، لضمان تعادل كل من HBr الناتج كمنتج ثانوي من البرومة وكذلك HBr الناتج من تحلل أي عامل برومة زائد. وحالما يتم ذلك، يمكن أن يركز المخلوط بواسطة التقطير، ويستحسن تحت ضغط منخفض لضمان أن درجة الحرارة لا تؤدي إلى تحلل الناتج المطلوب.

وفي حالة fulvestrant bromide، تكون درجة الحرارة الأقل من ٤٠°م هي المناسبة.

ومن المناسب أن يستخلص الناتج من مخلوط التشغيل هذا بواسطة الاستخلاص في مذيب منخفض الغليان مثل isohexane. ويفضل أن يتم الاستخلاص عند درجات حرارة تزيد عن ٢٠°م من أجل منع بلورة أي ثالث فنيل فوسفين. ولكن يستحسن أن تظل درجة الحرارة

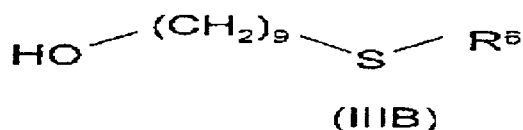
عند أقل من ٤٠°م لمنع تحلل بروميد الفولفيستراننت بصفة خاصة. وبعد الغسيل بخلونتريل مثلاً و/ أو خلونتريل مائي، يمكن عندئذ إزالة المذيب من الناتج بواسطة التركيز، فمثلاً باستخدام تقطير تحت ضغط منخفض، وذلك لضمان أن الحد الأقصى لدرجة الحرارة لا يزيد عن ٦٠°م. ويمكن أن تخضع مركبات الصيغة (II) الناتجة باستخدام هذه الطريقة لتقنية أكثر باستخدام الطرق المعروفة قبل استخدامها كمادة بداية لتحضير مركبات مثل الفولفيستراننت. وتتضمن الطرق المناسبة للتقطير، وبالأخص التقطير تحت ضغط منخفض، باستخدام مبخر ذي طبقة رقيقة منشفة بالمسح.

ومن الأمثلة الخاصة كمركبات الصيغة (III) نجد تلك التي فيها R^1 تمثل $haloC_1-10alkyl$ ، وبالأخص مجموعة له الصيغة $-(CH_2)_3CF_2CF_3$. وعليه تكون تلك المركبات لها الصيغة (IIIA).



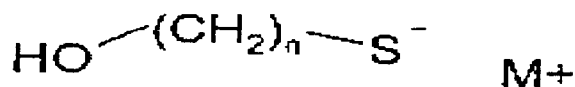
حيث n لها التعريف السابق، وبالأخص ٩.

وهناك مجموعة أخرى من المركبات ذات الصيغة (III) هي تلك المركبات التي لها الصيغة (IIIB)



حيث R^6 تمثل $haloC_1-10alkyl$ ،

وتعتبر المركبات ذات الصيغة (IIIA)، (IIIB) مركبات جديدة وبالتالي فإنها تكون صورة أخرى من صور الاختراع. ويمكن تحضير المركبات ذات الصيغة (III) بما فيها (IIIA)، (IIIB) بالطرق المعروفة. ومن المناسب أن تحضر بواسطة تفاعل مركب له الصيغة (IV)

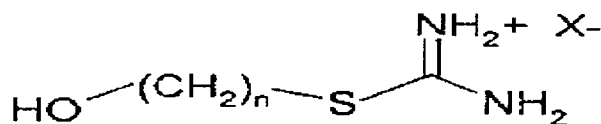


(IV)

حيث n لها نفس التعريف المذكور بالنسبة للصيغة (II)، M^+ ايون معدني، وبالأخص ايون معدن قلوي مثل الصوديوم أو البوتاسيوم ويفضل الصوديوم، مع مركب له الصيغة (V)



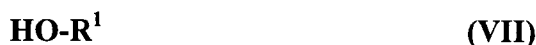
حيث R^1 لها نفس التعريف السابق في الصيغة (II)، Z مجموعة مهاجرة. ومن المجموعات المهاجرة المناسبة Z نجد المجموعات المعروفة مثل halo، tosylate، mesylate ولكن في تجسيم مفضل بصفة خاصة، تكون Z مجموعة مسيلات. ومن المناسب أن يتم التفاعل عند درجة حرارة مرتفعة فمثلا من ٣٠ إلى ٧٥°م، ويستحسن عند درجة حرارة ارتجاع المذيب، في وجود قاعدة قوية مثل alkali-metal hydroxide مثل هيدروكسيد الصوديوم، ومن المناسب أن يدخل مزيد من المركب ذي الصيغة (V) ضمن مخلوط التفاعل لضمان أن كل المركب ذي الصيغة (IV) قد استهلك في التفاعل. ويستحسن أن تستخلص المركبات ذات الصيغة (III) من مخلوط التفاعل بعد عملية تشغيل تتضمن الغسيل خاصة باستخدام الماء ثم التقطير لإزالة المذيب العضوي المتبقي. ومن المناسب أن تحضر المركبات ذات الصيغة (IV) في موقعها بواسطة تفاعل مركب له الصيغة (VI)



(VI)

حيث n لها نفس التعريف السابق في الصيغة (II)، X يمثل halide ion، وبالأخص البروم، مع قاعدة، ويستحسن أن يتم التفاعل في مذيب مائي. هذا مع العلم بأن القواعد المستخدمة في التفاعل تكون قواعد قوية مثل هيدروكسيدات المعادن القلوية وخاصة هيدروكسيد الصوديوم. ومن المناسب أن تتواجد القاعدة بكمية زائدة، فمثلا ٦ مكافئ. ويستحسن استخدام درجات حرارة مرتفعة من ٤٠ - ٧٥°م.

ومن المناسب أن يحضر المركب ذو الصيغة (V) عندما يراد استخدامه، بواسطة تفاعل
مركب له الصيغة (VII) مثلا



حيث R^1 لها نفس التعريف السابق، مع مركب له الصيغة (VIII)



٥

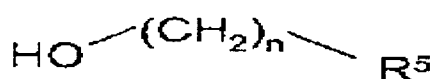
حيث Z لها نفس التعريف المذكور بالنسبة للصيغة (V)، R^7 عبارة عن هاليد مثل
الكلوريد. ويستحسن أن يتم التفاعل في وجود قاعدة ضعيفة مثل triethylamine ومن الأمثلة
الخاصة بالمركبات ذات الصيغة (VIII) نجد mesylhalides مثل كلوريد الميسيل. وفي هذه
الحالة، يستحسن أن يتم التفاعل في غياب تام أو كامل للماء، والكحولات التي تعمل على التحلل
المائي لهاليد الميسيل.

١٥

ومن المستحسن إدخال مزيد قليل من هاليد الميسيل في مخلوط التفاعل. وتستخدم
درجات حرارة متوسطة من صفر - ٣٠م مثلا والأنسب عند حوالي ٢٠م.
وتعتبر المركبات ذات الصيغة (VI) التي فيها X يمثل بروم مركبات جديدة وتكون
صورة أخرى من صور الاختراع.

ومن المناسب أن تحضر المركبات ذات الصيغة (VI) بواسطة تفاعل مركب له الصيغة
(IX)

١٥



(IX)

حيث R^5 تمثل هالو مثل كلورو، برومو، فلورو أو يودو ويستحسن البرومو، مع
.thiourea

ويستحسن أن يتم التفاعل في مذيب عضوي مثل toluene، و/ أو كحول مثل
.isopropanol

٢٠

وتستخدم درجات حرارة مرتفعة فمثلا من ٥٠ - ١٠٠م ويفضل درجة حرارة ارتجاع
المذيب. ومن المناسب أن يضاف مجرد مكافئ واحد من thiourea إلى مخلوط التفاعل لضمان
أنه لا توجد بقايا في الناتج، حيث أن ذلك يؤدي إلى مركبات متوسطة غير مرغوبة فيما بعد في
الطريقة.

ومن المناسب أن تستخلص المركبات ذات الصيغة (VI) من مخلوط التفاعل بواسطة الترشيح. ثم يجفف الناتج، مع أنه في بعض الحالات، يكون التجفيف الكامل غير مرغوب فيه حيث أن بعضا معينا من تلك النواتج يمكن أن يكون لها قابلية على أن تصبح مادة صلبة ترابية. ويمكن أن يكون من الأسهل تناول ذلك على شكل عجائن رطبة على قشور الجهاز (أو المنتج). وتعتبر المركبات ذات الصيغة (IX) مركبات معروفة ويمكن تحضيرها بواسطة الطرق المعروفة.

٥

ولقد وجد مقدم الاختراع أنه عند R^5 تكون هي المجموعة المفضلة من البرومو، فإنه من المناسب التحضير بواسطة تفاعل diol المناسب الذي له الصيغة (X)



مع بروميد هيدروجين، ومن أجل ضمان إنتاج كافي من ناتج أحادي البرومو المطلوب ذي الصيغة (IX)، ومن المناسب أن تتواجد كمية بروميد الهيدروجين بمقدار ٣.٠ مول مكافئ لضمان التفاعل الكامل للدايول. وعلاوة على ذلك، يستحسن أن يتم التفاعل في وجود مذيب عضوي مثل الطولوين، حيث يكون monobromoalcohol قابل للذوبان. وهذا يؤدي إلى تجزئي الناتج المطلوب إلى طور عضوي ويمنع من تكوين كمية كبيرة من ناتج البرومة الزائدة.

١٠

وبصفة خاصة نجد في المركبات أعلاه (II), (III), (IV), (V), (VII), R^1 يمثل مجموعة haloalkyl وبالأخص المجموعة ذات الصيغة $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$ ومن الأمثلة المناسبة فإن n أعداد صحيحة من ٦ إلى ١٢ وبالأخص ٩.

١٥

الوصف التفصيلي:-

يوضح هذا الاختراع بالأمثلة التي لا حصر لها التالية، التي تلخص في الشكل ٣ ويشار إليه فيما بعد.

٢٠

مثال ١

تحضير Fulvestrant Isothio (أنظر الشكل ٣) المرحلة ١

تم تحويل ١، ٩-nonanediol (١.٥ مول مكافئ) في ٩-bromononyalchoh (٠.٩٥ مول مكافئ) بواسطة المعالجة بحامض hydrobromic ٤٨ % (٣.٠ مول مكافئ) في طول (١١.٨ حجم نسبي). وسخنت المواد المتفاعلة إلى الارتجاع (٩٣م) لمدة ٧ ساعات لاستكمال التفاعل. ثم برد إلى ٧٥م. وفصل الطور المائي وغسل محلول الطولوين بالماء (٠.٨٩ حجم

٢٥

نسبي) عند ٧٥م. ثم ركز الطور العضوي بواسطة التقطير (إلى ٤.٧٥ حجم نسبي) ثم أضيف طولوين آخر (١.١٤ حجم نسبي).

أضيف محلول من ٩- برومونيول كحول في تولوين إلى محلول من ثيوبولينا (٠.٩٥ مول مكافئ) في isopropanol (٢.٥٢ حجم نسبي) عند ٧٠م. وسخت مواد التفاعل حتى الارتجاع (حوالي ٨٤م) لمدة ٢٠ ساعة لاستكمال تكوين بروميد isothiuronium. وبرد المخلوط إلى صفر إلى ٥٥م، ثم عزل الناتج بواسطة الترشيح وغسل بمذيب ٣٠ (٢.٠ حجم نسبي) (المذيب ٣٠ عبارة عن مذيب- هيدروكربون غير عطري، له درجة غليان قدرها حوالي ١٢٠م، متاحة من Multisol Limited, Cheshire, UK)، وجفف الناتج بنتروجين بارد إلى شدة عجينية قدرها حوالي ٩٠%. وكانت حصيلة الفولفيسترانت ايزوثيو ٩٠%.

١٠ تحضير Fulvestrant Alcohol

المرحلة ٢

أضيف محلول من كلوريد الميسيل (١.٢٥ مول مكافئ) في اسيتونتريل (١.٥ حجم نسبي) إلى pentafluoropentanol (١.١٠ مول مكافئ) وثالث اثيل امين (١.٤٠ مول مكافئ) في خلونتريل (٢.٠ حجم نسبي) عند ٢٠م. وظل المخلوط لمدة ٣٠ دقيقة لاستكمال الميسيلة. وأضيف محلول من ايزوثيو (١.٠ مول مكافئ) في الماء (٣.٠ حجم نسبي) عند ٤٠م ثم تلاه ٤٧% بالوزن/ وزن من سائل كاوي (٦.٠ مول مكافئ). وسخن المخلوط حتى الاتجاع (٧٥م) لمدة ٨ ساعات لاستكمال التفاعل. وتم فصل الطبقة السفلية عند ٤٠م.

أضيف المذيب ٣٠ (٥.٠ حجم نسبي) وغسل المستخلص بالماء (١.٠ حجم نسبي) ثم بحامض هيدروكلوريك مائي (١.٢٥ مول مكافئ) وماء (١.٠ حجم نسبي) (وكل عمليات الفصل عند ٤٠م). وسخن محلول المذيب ٣٠ وجمعت كمية صغيرة من ناتج التقطير (٦٠٠ مللي بار، إلى درجة حرارة التشغيل ٨٥م). برد المخلوط إلى ١٠م لبلورة الناتج، الذي عزل بواسطة الترشيح وغسل بمذيب ٣٠ (٢.٠ حجم نسبي). وجفف كحول الفولفيسترانت (درجة انصهار ٤٠-٤٢م) عند ٢٥م. وكانت حصيلة بروميد الفولفيسترانت حوالي ٨٠%.

المرحلة ٣

تحضير Fulvestrant Bromide

حضر dibromotriphenylphosphorane بواسطة إضافة البروم (١.٢٥ مول مكافئ) إلى عجينة من ثالث فنيل فوسفين (١.٢٥ مول مكافئ) في خلونتريل جاف (٢.٢٥ حجم نسبي) عند ٢٠°م. وقلب المخلوط لمدة ساعة واحدة لاستكمال التفاعل. وحضر محلول الكحول من المرحلة ٢ (١.٠ مول مكافئ) في خلونتريل (٢.٥ حجم نسبي) عند ٣٥°م، ثم أضيف إلى عامل البرومة عند ٢٠°م. وظل المخلوط عند ٢٠°م لمدة ساعة واحدة لاستكمال التفاعل. وأضيف ثالث اثيل امين (١.٦ مول مكافئ) وماء (١.٠ حجم نسبي) وركز المخلوط بواسطة التقطير (٢٠٠ مللي بار). واستخلص الناتج في ايزوهكسين (٤.٠ حجم نسبي) عند ٣٠°م، وغسل مرتين بخلونتريل (٢ × ٢ حجم نسبي من ١ : ١ MeCN : ماء) ومرة واحدة بخلونتريل (٠.٥ حجم نسبي) عند ٣٠-٠°م. وأعطيت إزالة المذيب بالتقطير الفراعي (مع درجة حرارة تشغيله لا تزيد عن ٦٠°م) الناتج على شكل زيت. وكانت حصيدا بروميد الفولفيسترانانت حوالي ٨٥%

عناصر الحماية

١ - ١ طريقة لتحضير مركب وسيط له الصيغة (II)



٣ حيث n عدد صحيح من ٣ إلى ١٤؛

٤ R¹ يمثل haloC₁₋₁₀alkyl، R² يمثل مجموعة هالو، وتتضمن الطريقة هلجنة مركب له

٥ الصيغة :

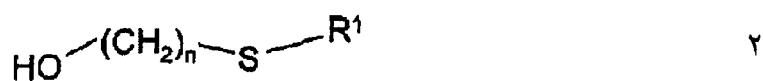


(III) ٧

٨ حيث n، R¹ لهما نفس التعريف السابق.

١ - ٢ طريقة طبقا للعنصر ١، وفيه R² يمثل برومو bromo.

١ - ٣ طريقة عنصر الحماية ١ تتضمن تحضير مركب له الصيغة :

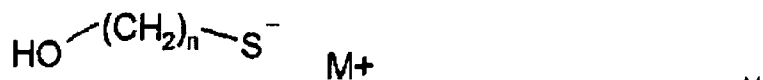


(III) ٣

٤ حيث n عدد صحيح من ٣ إلى ١٤؛

٥ R¹ يمثل haloC₁₋₁₀alkyl

٦ بواسطة تفاعل مركب له الصيغة:



(IV) ٨

٩ حيث n عدد صحيح من ٣ إلى ١٤؛ M^+ أيون معدني مع مركب له الصيغة :



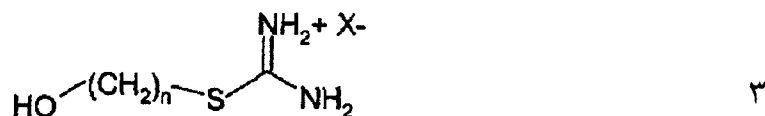
(V) 11

١٢ حيث R^1 يمثل $haloC_{1-10}alkyl$ ، Z مجموعة مهاجرة.

١ -٤ طريقة طبقا للعنصر ٣، حيث أن Z تمثل مجموعة mesylate.

١ -٥ طريقة طبقا للعنصر ٣، حيث أن مركب الصيغة (IV) يحضر بواسطة تفاعل

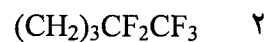
٢ مركب له الصيغة (VI)



(VI) ٤

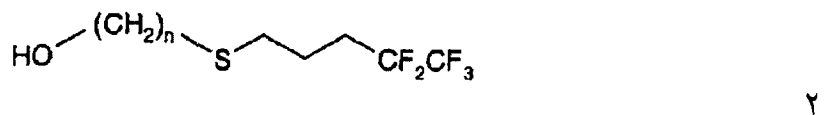
٥ حيث n عدد صحيح من ٣ إلى ١٤ ، X تمثل مجموعة هالو، مع قاعدة.

١ -٦ طريقة طبقا لأي من العناصر من ١-٤، حيث R^1 مجموعة لها الصيغة



١ -٧ طريقة طبقا لأي من العناصر من ١-٤، حيث n تساوي ٩

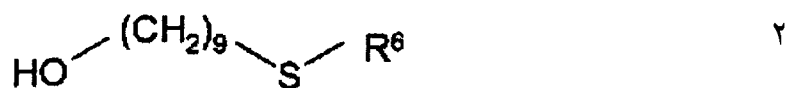
١ -٨ مركب له الصيغة (IIIA):



(IIIA) ٣

٤ حيث n تساوي ٩.

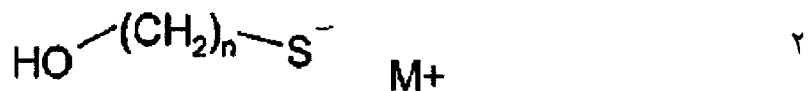
١ -٩ مركب له الصيغة (IIIB):



(IIIB) ٣

٤ حيث R^6 عبارة عن $\text{haloC}_{1-10}\text{alkyl}$.

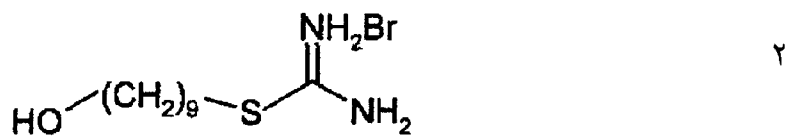
١ -١٠ مركب له الصيغة (IV)



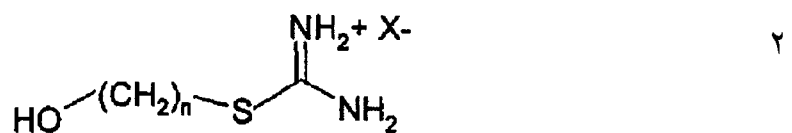
(IV) ٣

٤ حيث n تساوي ٩، M^+ ايون معدن alkali المختار من الصوديوم أو البوتاسيوم

١ -١١ مركب له الصيغة:



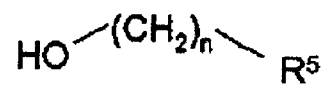
١ -١٢ طريقة لتحضير مركب له الصيغة (VI)



(VI) ٣

٤ حيث n تساوي ٩، X تمثل مجموعة هالو، تتضمن تلك الطريقة على تفاعل

٥ isothiurea مع مركب له الصيغة (IX)



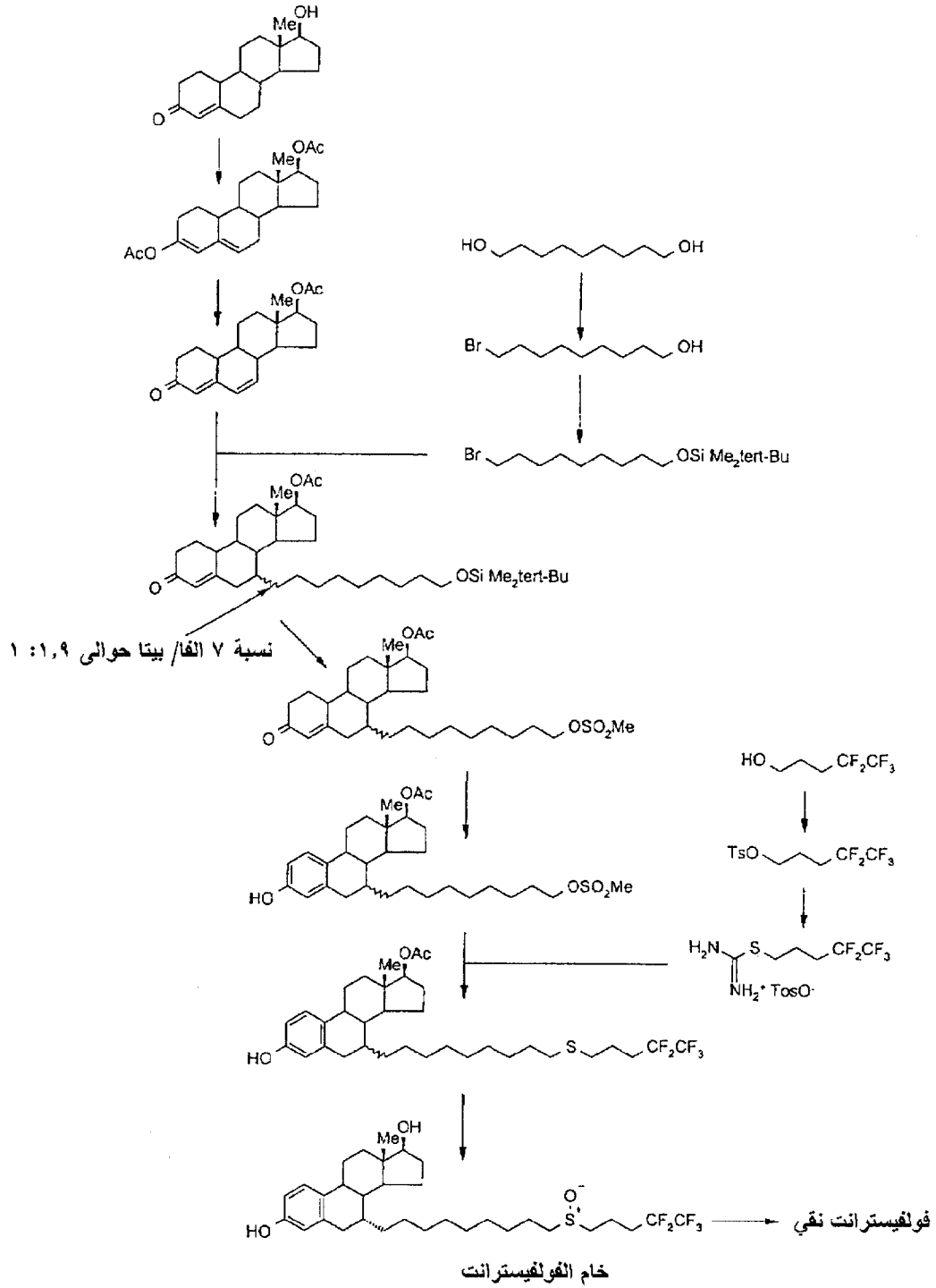
٦

(IX)

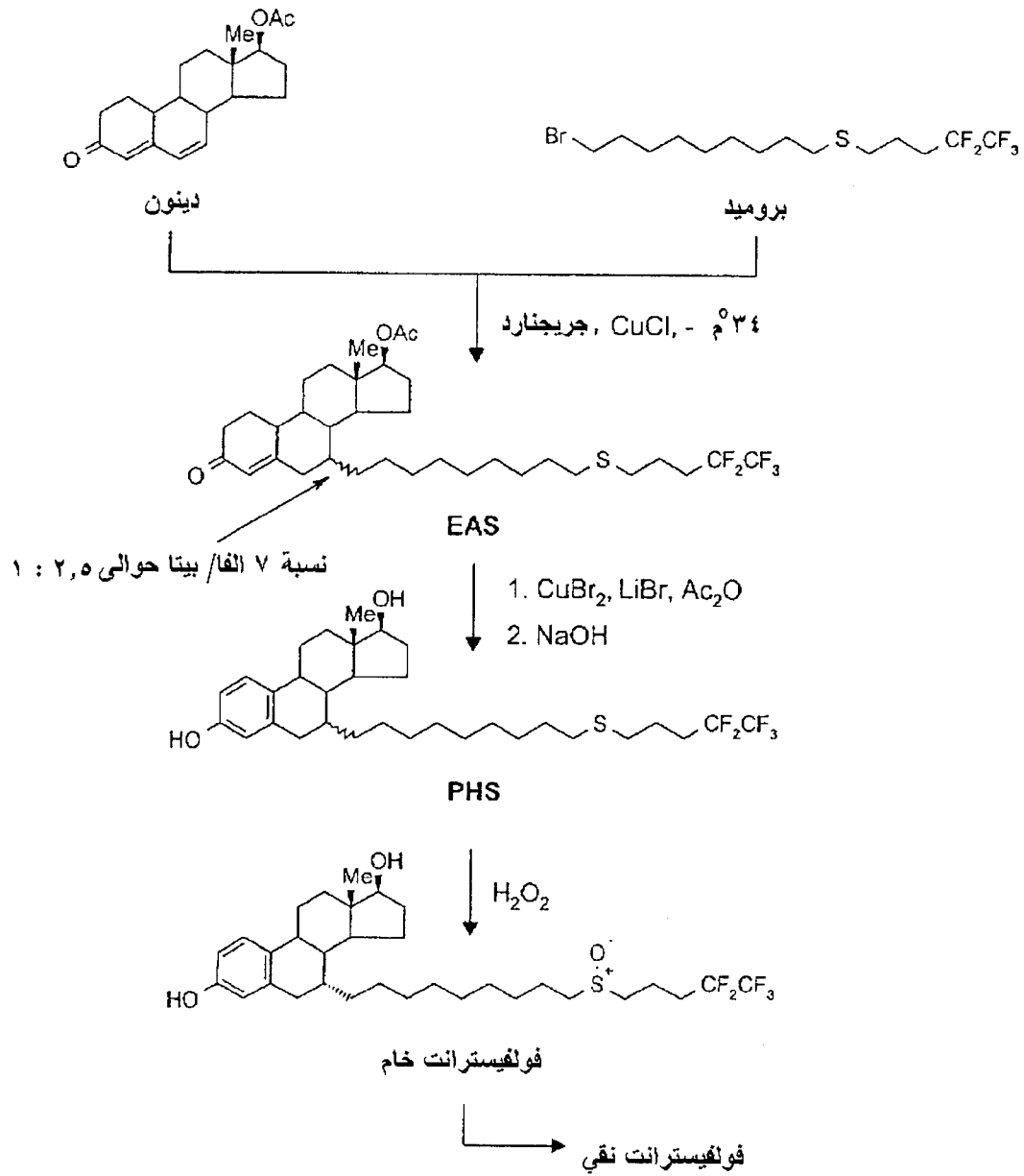
٧

حيث R^5 يمثّل هالو.

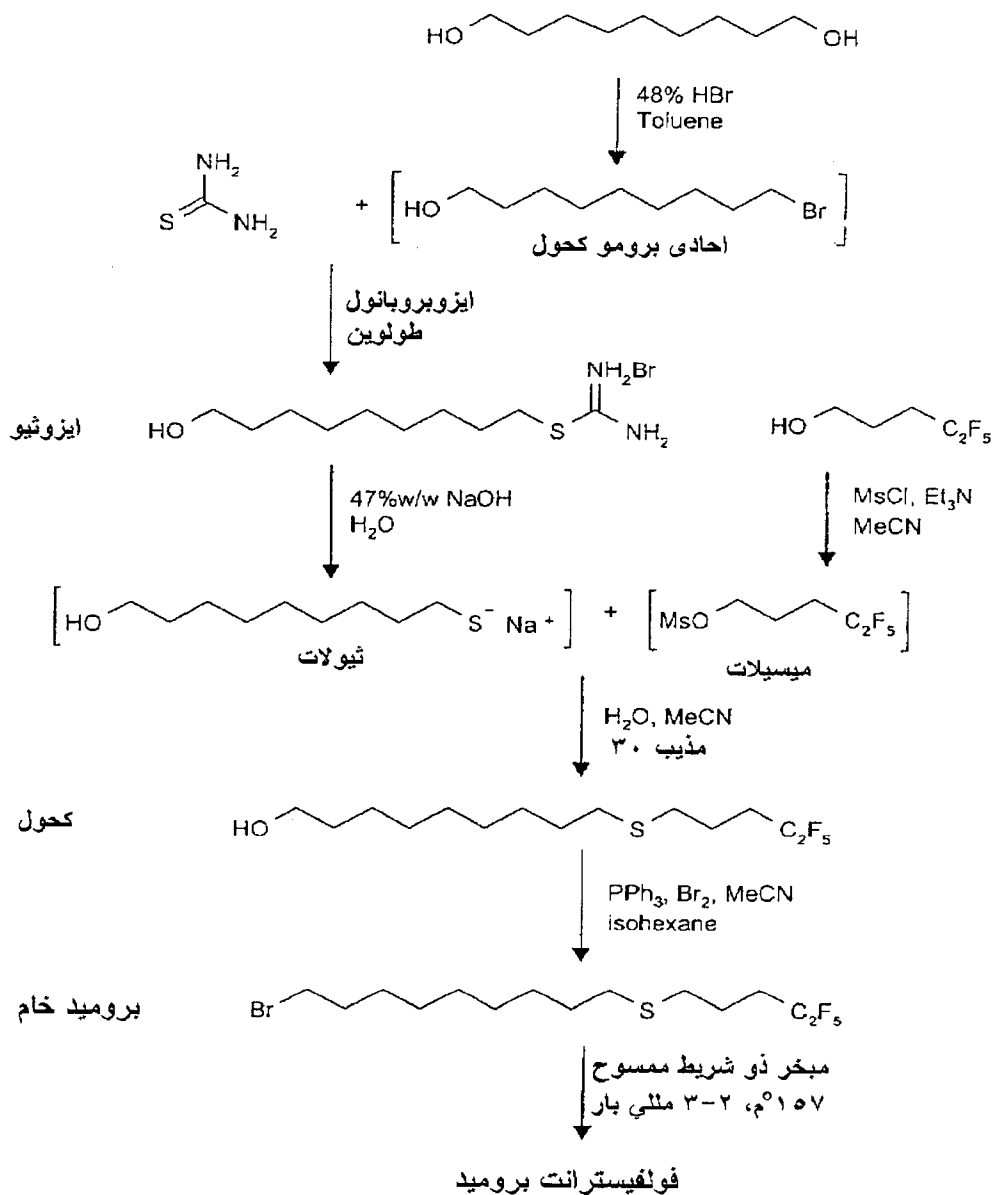
٨



الشكل ١



الشكل ٢



الشکل ۳