



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

256 431

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita  
(22) Přihlášeno 15 07 85  
(21) PV 5245-85

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 07 D 241/08

(40) Zveřejněno 17 09 87  
(45) Vydáno 01 05 89

(75)  
Autor vynálezu

JARÝ JIŘÍ prof. ing. DrSc., KOSTKAN JAN ing., PRAHA,  
GROSSMANN VOJTĚCH prof. MUDr., HRADEC KRÁLOVÉ, MATERNOVÁ MILUŠE ing.,  
POTÁČOVÁ MILOSLAVA, TOMÁŠEK VÁCLAV ing.,  
ŠMIDEK JOSEF ing., SAJVERA JIŘÍ RNDr.,  
ČAPEK KAREL ing., MAREK MIROSLAV ing. CSc., PRAHA

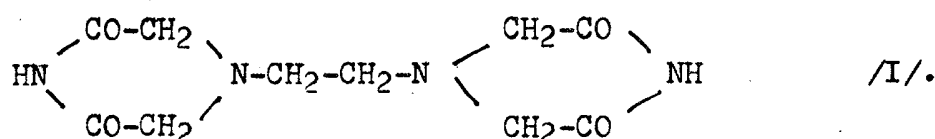
(54)

Způsob výroby 1,2-bis-/3,5-dioxo-1-piperaziny/-ethanu

Řešení se týká způsobu výroby 1,2-bis-/3,5-dioxo-1-piperaziny/-ethanu. Podstata vynálezu spočívá v tom, že se titulární látka vyrábí působením močoviny na kyselinu ethylendiaminotetraoctovou v prostředí, tvořeném látkou s relativní permitivitou 30 až 109 a teplotou varu 100 až 200 °C.

256 431

Vynález se týká nového způsobu výroby 1,2-bis-/3,5-dioxo-1-piperaziny/-ethanu vzorce I



Látka vzorce I je svými kanceroterapeutickými účinky farmakologicky velmi zajímavou.

Známé výrobní postupy vycházejí z kyseliny ethylendiaminotetraoctové. Na tuto látku se působí formamidem, močovinou nebo karbamátem ethylnatým. Reakce se provádí při teplotě 160 až 170 °C. Uvedené postupy mají řadu nevýhod. Základní nevýhoda syntézy z formamidu spočívá v tom, že formamidu se používá značný nadbytek a tím rostou výrobní náklady. Dalším nedostatkem je poměrně velká rozpustnost produktu vzorce I ve formamidu, čímž se snižuje výtěžek. Výroba z močoviny sice tyto problémy řeší, ale na druhé straně tato reakce neposkytuje produkt požadované čistoty. Syntéza se provádí v tavenině. Výroba z karbamátu je z hlediska hygieny a bezpečnosti práce velmi náročná, neboť vychází látkou pro syntézu karbamátu je fosgen.

Uvedené nedostatky odstraňuje postup podle předkládaného vynálezu. Podle vynálezu se diketopiperazin vzorce I připravuje z močoviny a kyseliny ethylendiaminotetraoctové v prostředí látky, mající relativní permitivitu 30-109, s teplotou varu 100 až 200 °C, jako je například 1,2-propylenglykol, 1,3-propylenglykol, glycerol, nebo směsi uvedených rozpouštědel s vodou, při teplotě 80 až 200 °C. Tímto postupem se připraví látka vzorce I v čistém stavu a izoluje se filtrací. Další výhodou výroby lát-

ky vzorce I podle vynálezu je nízká technická náročnost na zařízení a poměrně malá pracnost.

Vynález je blíže osvětlen na následujících příkladech.

#### Příklad 1

Do 2 000 ml trojhrdlé baňky, opatřené míchadlem, teploměrem, chladičem a topným hnízdem, bylo naváženo 100 g kyseliny ethylendiaminotetraoctové a 150 mg močoviny a 5 ml vody. Směs byla 30 min. míchána s 500 ml 1,3-propylenglykolu a poté zahřívána k varu 3 hodiny. Po ochlazení na 80 °C byla reakční směs zředěna 1 000 ml vody. Po tříhodinovém míchání byl vyloučený diketopiperazin vzorce I odfiltrován. Bylo získáno 50 g látky vzorce I, t.t. 285 °C /57,5 %/.

#### Příklad 2

Do téže aparatury jako v předchozím příkladu bylo vneseno 100 g kyseliny ethylendiaminotetraoctové, 150 mg močoviny, reakční směs byla po zředění 30 ml vody 30 min. míchána a poté bylo přidáno 500 ml 1,2-propylenglykolu a potom zahříváno 3 hodiny k varu. Po ochlazení a zředění 1 000 ml vody bylo získáno 64 g látky vzorce I /73 %/ t.t. 280 až 285 °C.

#### Příklad 3

Do dříve popsané aparatury bylo naváženo 100 g kyseliny ethylendiaminotetraoctové, 200 g močoviny. Po přidání 500 ml dibromethanu a 10 ml vody byla reakční směs míchána 30 min. a potom zahřívána 6 hodin k varu. Po ochlazení na 20 °C bylo filtrační získáno 20 g látky vzorce I /23 %/ t.t. 279 až 285 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

256 431

Způsob výroby 1,2-bis-/3,5-dioxo-1-piperazinyl/-ethanu z kyseliny ethylendiaminotetraoctové a močoviny, vyznačený tím, že se reakce provádí v prostředí látky mající relativní permisivitu 30-109 a teplotu varu 100 až 200 °C, jako je například 1,2-propylenglykol, 1,3-propylenglykol, glycerol nebo směs těchto látek s vodou, při teplotě 80 až 200 °C.