

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

111963

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 28.11.77 (P. 202492)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.07.79

Opis patentowy opublikowano: 15.01.1982

Int. Cl.²

C07D 295/18

C07D 241/04

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Stefan Groszkowski, Lilian Najman

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Łódź (Polska)

Sposób otrzymywania nowych estrów kwasu 1,4-piperazyno-3-dwukarboksylowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych pochodnych piperazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy i izobutylowy lub cykloheksylowy lub benzyłowy lub allilowy, R¹, R² oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy.

Związki te wykazują działanie antymitotyczne i mogą charakteryzować się korzystnym wskaźnikiem terapeutycznym.

Znane dotychczas cytostatyki z grupy pochodnych piperazyny np. Pipobroman (Vercyte), otrzymano kondensując piperazynę z chlorkiem kwasu 3-bromopropionowego wobec środków wiążących wydzielający się chlorowódor.

Sposobem według wynalazku, nowe pochodne piperazyny o ogólnym wzorze 1 przedstawionym na rysunku, w którym R, R¹, R² mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się kondensując sześciowodną piperazynę albo 2-metylopiperazynę albo 2,5-dwumetylopiperazynę z chlorkami jednoestrów kwasu maleinowego o wzorze 2, w którym R oznacza rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy lub allilowy. Reakcję przeprowadza się w temperaturze 0—5°C wobec bezwodnego węgla potasowego w środowisku rozpuszczalników organicznych korzystnie w środowisku chlorku metylenu, chloroformu. Jednoestry kwasu maleinowego o wzorze 2, w któ-

2

rym R oznacza rodnik cykloheksylowy i benzyłowy reagują szybciej z sześciowodną piperazyną lub 2-metylopiperazyną lub 2,5-dwumetylopiperazyną w temperaturze pokojowej (18—25°C), w tym samym środowisku. Produkt końcowy wydobywa się z przesączu po usunięciu rozpuszczalnika, a następnie krystalizuje.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku posiadają działanie antymitotyczne i mogą znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze o działaniu przeciwnowotworowym. W badaniach fitobiologicznych określono wpływ nowych pochodnych piperazyny otrzymanych według wynalazku na mitozę komórek merystemu korzeniowego pszenicy. Zastosowane testy wykazały zahamowanie wzrostu korzeni oraz zaburzenia mitozy, wyrażające się różnego typu zmianami w strukturze chromosomów. Ponadto oznaczono zawartość kwasów nukleinowych DNA i RNA, białka oraz aktywność dezoksyrybonukleazy, posługując się tym samym materiałem roślinnym i związkiem najbardziej mitostatycznym 1,4-bis(3-karboetoksyakryloilo)-2-metylopiperazyną. Stwierdzono, że aktywności cytostatycznej towarzyszy spadek zawartości DNA i RNA, zawartość białka zmniejsza się, natomiast wzrost aktywności enzymatycznej nie jest statystycznie znamienny. Otrzymane związki sposobem według wynalazku poddano badaniom farmakologicznym.

Ocenę działania przeciwnowotworowego przeprowadzono na myszach. Ustalono LD_{50} i LD_{10} dla podań jednorazowych i wielokrotnych, a następnie wpływ na średnie przeżycie i wzrost nowotworów Sa-180, L_{1210} i NK/Ly. Poddane badaniom nowe związki hamują wzrost nowotworów, a w porównaniu z Pipobromanem — znanym cytostatykiem z grupy pochodnych piperazyny są mniej toksyczne.

Następujące przykłady ilustrują sposób według wynalazku. Gramy (g) oznaczają części wagowe, centymetry sześciennie (cm^3) — części objętościowe, stopnie temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. W kolbie trójszyjnej zaopatrzonej w mieszkadło, wkraplacz i termometr umieszczono 19,4 g piperazyny, $6H_2O$, 100 cm^3 chlorku metylenu i 20,7 g bezwodnego węgla potasowego. Mieszając, do całości wkraplano w temp. $0-5^\circ C$ chlorek maleinianu metylu w ilości równej porcji: na 1 mol piperazyny 2,2 mole chlorku. Po dodaniu chlorku maleinianu metylu zaprzestano chłodzenia i mieszano 1 godzinę. Następnie dodano 15 g bezwodnego siarczany magnezu i pozostawio-

no do następnego dnia, po czym odsączono, a pozostałość ekstrahowano trzykrotnie 20 cm^3 bezwodnego chlorku metylenu. Z przesączu i ekstraktów oddestylowano rozpuszczalnik, a surowy produkt oczyszczano przez krystalizację z izopropanolu. Otrzymano 14 g 1,4-bis(3-karbometoksyakryloilo)piperazyny o temperaturze topnienia $178-180^\circ C$. Wydajność procesu 45%.

Przykład II—XV. Postępując sposobem opisanym w przykładzie I, wychodząc każdorazowo z 1 mola sześciowodnej piperazyny lub 2-metylopiperazyny lub 2,5-dwumetylopiperazyny i 2,2 mola związku o wzorze 2, w którym R oznacza rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy i allilowy otrzymano związki o wzorze 1 przedstawione w tabeli.

Przykład XVI i XVII. 1 mol sześciowodnej piperazyny kondensowano w temperaturze pokojowej ($18-25^\circ C$) z 2,2 molami związku o wzorze 2, w którym R oznacza rodnik cykloheksylowy lub benzylowy. Pozostałe warunki reakcji i sposób postępowania jak w przykładach I—XV. Przykłady ilustruje tabela, w której omówiono R, R^1 i R^2 podane we wzorze 1.

Tabela

Przykład	R, R^1 , R^2 we wzorze 1	Wydajność % surowego produktu	Temperatura topnienia
1	2	3	4
II	R = rodnik etylowy R^1 , R^2 = atom wodoru	98	145—147
III	R = rodnik propylowy R^1 , R^2 = atom wodoru	95	125—127
IV	R = rodnik izopropylowy R^1 , R^2 = atom wodoru	54	172—173
V	R = rodnik butylowy R^1 , R^2 = atom wodoru	81	92—93
VI	R = rodnik izobutylowy R^1 , R^2 = atom wodoru	81	139—140
VII	R = rodnik allilowy R^1 , R^2 = atom wodoru	49	87—88
VIII	R, R^1 = rodnik metylowy R^2 = atom wodoru	68	152—154
IX	R = rodnik etylowy R^1 = rodnik metylowy R^2 = atom wodoru	71	86—88
X	R = rodnik propylowy R^1 = rodnik metylowy R^2 = atom wodoru	65	85—87
XI	R = rodnik allilowy R^1 = rodnik metylowy R^2 = atom wodoru	37	77—79
XII	R, R^1 , R^2 = rodnik metylowy	64	162—164
XIII	R = rodnik etylowy R^1 , R^2 = rodnik metylowy	85	162—164
XIV	R = rodnik propylowy R^1 , R^2 = rodnik metylowy	42	150—152

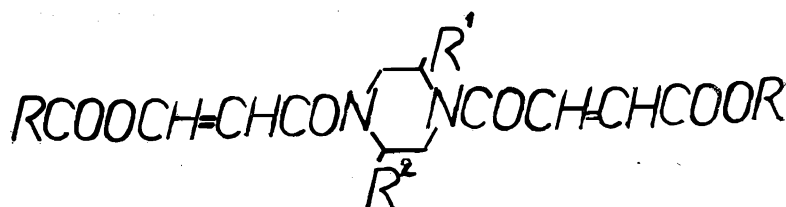
1	2	3	4
XV	R = rodnik allilowy R ¹ , R ² = rodnik metylowy	37	155—157
XVI	R = rodnik cykloheksylowy R ¹ , R ² = atom wodoru	77	181—183
XVII	R = rodnik benzyłowy R ¹ , R ² = atom wodoru	65	130—132

Surowe produkty otrzymane w przykładach II—XVII oczyszczano przez krystalizację z mieszaniny octanu etylu z eterem naftowym.

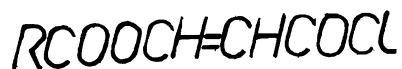
Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania nowych estrów kwasu 1,4-piperazyno-3-dwukarboksylowego o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik metylowy, ety-

10 lowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy lub cykloheksylowy lub benzyłowy lub allilowy; R¹, R² oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, **znamienny tym**, że sześciowodną piperazynę lub 2-metylopiperazynę lub 2,5-dwumetylopiperazynę kondensuje się z chlorkami jednoestrów 15 kwasu maleinowego o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie.



WZÓR 1



WZÓR 2