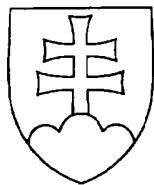


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 18. 7. 2001
(31) Číslo prioritnej prihlášky: MI2000A001734
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 28. 7. 2000
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: IT
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 11. 9. 2003
Vestník ÚPV SR č.: 9/2003
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP01/08304
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO02/10149

(11), (21) Číslo dokumentu:

89-2003

(13) Druh dokumentu: A3

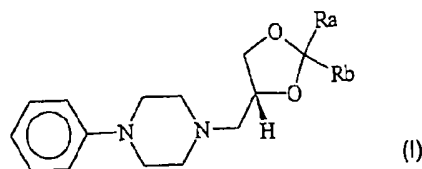
(51) Int. Cl.7 :

C07D317/28

- (71) Prihlasovateľ: **DOMPÉ S. p. A., L'Aquila, IT;**
(72) Pôvodca: **Allegretti Marcello, L'Aquila, IT;**
Cesta Maria Candida, L'Aquila, IT;
Curti Roberto, L'Aquila, IT;
Pellegrini Luigi, L'Aquila, IT;
Melillo Gabriella, L'Aquila, IT;
(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **(S)-2,2-Substituované-1,3-dioxolány, spôsob ich prípravy, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:
Sú opísané (S)-3-(4-fenyl-piperazin-1-yl)-1,2-propándiolové cyklické acetály všeobecného vzorca (I) užitočné ako antitusiká a ako medziprodukty na prípravu levodropropizínu a jeho solí. Ďalej je opísaný aj spôsob prípravy uvedených acetálov.



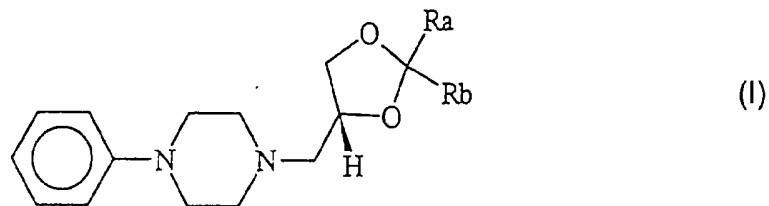
(S)-2,2-Substituované-1,3-dioxolány, spôsob ich prípravy, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka (S)-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-1,2-propándiolových cyklických acetálov užitočných ako antitusiká a ako medziproduktov na prípravu levodropizínu a jeho solí. Vynález sa týka tiež spôsobu prípravy uvedených acetálov.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú (S)-2,2-substituované-1,3-dioxolány všeobecného vzorca I



v ktorom

Ra a Rb, ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, každé znamená vodík, C₁-C₆-alkyl, fenyľ, alebo

Ra a Rb spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané tvoria voliteľne substituovaný 4- až 7- členný karbocyklický kruh.

Je výhodné, ak v zlúčeninách všeobecného vzorca I Ra a Rb sú alkylové skupiny, obsahujúce menej ako 6 atómov uhlíka. Ra a Rb sú výhodne rovnaké; výhodnejšie Ra a Rb sú metyl alebo etyl, alebo spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané vytvárajú kruh obsahujúci 5 až 6 uhlíkových atómov.

Vynález sa ďalej týka enantiomérne čistých monobázických solí (S)-2,2-substituovaných-1,3-dioxolánov všeobecného vzorca I s farmaceuticky prípustnými kyselinami. Výhodné farmaceuticky prípustné kyseliny sú najmä kyselina octová,

propiónová, jantárová, fumárová, maleínová, L-jablčná, D- a L-vínna, D- a L-hydroxyfenyloctová a L- a D-gáforsulfónová.

Veľmi výhodné zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú:

(S)-(-)-1,2-cyklopentylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol;

(S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol;

(S)-(-)-1,2-(2-propylidén)-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol;

(S)-(-)-1,2-(3-pentylidén)-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol;

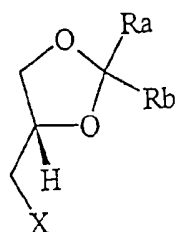
(S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol, L-maleát;

(S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol, L-vínan;

(S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol, fumarát;

(S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol, D-10-gáforsulfonát;

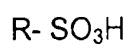
Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sa pripravujú pôsobením fenylpiperazínu na (*R*)-1,2-glyceryldioxolán všeobecného vzorca II



v ktorom X je vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa Cl, Br, I a vhodný sulfónový ester ($R-SO_3-$), pričom R je vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa C_1-C_3 -alkyl, trifluórmetyl, fenyl, *p*-tolyl a *p*-metoxyfenyl.

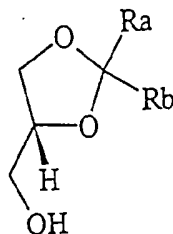
Dioxolány všeobecného vzorca II sú známe zlúčeniny a/alebo môžu sa pripraviť známymi spôsobmi.

Uvedené sulfónové estery všeobecného vzorca II ($X = R-SO_3-$) sa pripravujú bežnými spôsobmi s použitím anhydridu alebo chloridu alkyl- alebo aryl-sulfónovej kyseliny všeobecného vzorca III



(III)

a esterifikáciou (*R*)-2,2-substituovaného-1,3-dioxolán-4-metanolu všeobecného vzorca IV



(IV)

v ktorom Ra a Rb majú význam uvedený vyššie.

Uvedené 1,3-dioxolán-4-metanoly všeobecného vzorca IV sú tiež známe zlúčeniny a ich príprava sa široko opisuje v literatúre. Napríklad ich možno získať fermentatívnym štiepením racemátov všeobecného vzorca IV spôsobom, ktorý sa opisuje v patente USA [5 190 867 (02.03.1993)], alebo, výhodne, oxidačným odbúravaním D-manitol-1,2:5,6-bis-dioxolánov, v podstate podľa spôsobu opísaného Borsom a ďalšími v EP 147 847 (07.03.1990), použitom na prípravu (+)-1,2-izopropylidén-sn-glycerolu (všeobecný vzorec IV, v ktorom Ra a Rb sú metylové skupiny) a jeho tosilátu (všeobecný vzorec III, v ktorom Ra a Rb sú metylové skupiny a R je *p*-tolyl).

Vhodné spôsoby prípravy D-manitol-1,2:5,6-bis-dioxolánov a zodpovedajúcich D-glycerylaldehydových acetálov možno nájsť tiež v J. Org. Chem. 56, 4056 (1991) a v Synthesis 587 (1992), kde sa špecificky opisuje príprava 2,2-O-(3-pentylidén)-D-glyceraldehydu z D-manitolu s 55%-ným výťažkom.

Uvedené 4-halogénmetyl-dioxolány všeobecného vzorca II, v ktorých X je Cl, Br alebo I možno pripraviť z príslušných sulfónových esterov všeobecného vzorca II (kde X = RSO₃⁻, pričom R je určené hore) reakciou s halogenidom alkalických kovov alebo halogenidom kovov alkalických zemín (Na, K alebo Ca) v prostredí inertného rozpúšťadla, vybraného zo skupiny, ktorá zahŕňa acetón, metyletylketón, tetrahydrofurán, dioxán, dimetylsulfoxid, acetonitril, C₁-C₄-alkohol a ich zmesi.

Dioxolány všeobecného vzorca II, v ktorých X je Cl, Br alebo I možno alternatívne pripraviť dioxolanáciou zodpovedajúcich 3-halogén-1,2-propándiolov ako sa opisuje v EP 0 930 311 (21.07.1999). Výhodný je najmä 3-chlór-propándiol. Výhodné acetalizačné činidlá sú formaldehyd, acetaldehyd a benzaldehyd, acetón,

dietylketón, benzofenón, cyklohexanón, ich acetály alebo enolétery ako je 2,2-dimetoxypropán, 2,2-dimetoxyetán a 2-metoxypropén.

Dioxolány všeobecného vzorca II (X = Cl alebo Br) možno alternatívne pripraviť tiež acetalizovaním chirálnych epichlórhydrínov alebo epibrómhydrínov alebo zodpovedajúcich chirálnych 3-halogénpropándiolov s cykloalkanómom spôsobom, ktorý sa opisuje na prípravu (\pm)-2-chlórmetyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dekánu vo FR 1 522 153 alebo viac všeobecne F. F. Blickeom a ďalšími v J. A. C. S., 74, 1735 (1972) a 76, 1226 (1974).

Uvedené chirálne epichlórhydríny alebo epibrómhydríny a zodpovedajúce 3-halogénpropándioly sú na druhej strane ľahko dostupné medziprodukty, ktoré možno získať napríklad kinetickým rozlíšením príslušných racemátov [podľa Forrowa a ďalších, J. Org. Chem., 63, 6776 (1998) alebo alternatívne podľa T. Takeichiho a ďalších, Tetrahedron 36, 3391 (1980)], alebo enzymatickým delením (pozri Kasai N. a ďalší JP 02 257 895 (1990); CA 114, 41064q, 1991).

Alkylačná reakcia fenylpiperazínu s 1,2-gliceryldioxolánom všeobecného vzorca II sa uskutoční v reakčných podmienkach bežne používaných na premenu sekundárneho amínu na terciárny amín; na každý mol alkylačného činidla všeobecného vzorca II sa použije najmenej jeden mol, alebo mierny molový nadbytok fenylpiperazínu v prítomnosti najmenej jedného molu vhodnej protibázy.

Protibáza je vybraná zo skupiny, ktorá zahŕňa jemne rozotreté anorganické zásady ako uhličitaný alebo hydrogenuhličitaný alkalických kovov a kovov zásaditých zemín (Na, K, Mg, Ca), alebo oxidy Ca alebo Mg, alebo terciárne amíny ako trietylamín, dimetyl- alebo dietyl-anilín, aromatické amíny ako pyridín, pikolín a kolidín a, ak sa vyžaduje, samotný fenylpiperazín, ktorý možno následne recyklovať a použiť v nasledujúcom výrobnom cykle.

Alkylačnú reakciu možno uskutočniť za tepla, voliteľne v prítomnosti inertných rozpúšťadiel ako je toluén a/alebo xylén a ak sa alkylácia uskutočňuje pri teplote varu pod spätným chladičom, výhodne sa skracujú reakčné časy.

Po ukončení alkylačnej reakcie sa prípadný nerozpustný podiel odfiltruje alebo odstredí, potom na odstránenie nečistôt a vedľajších produktov sa organické fázy opakovane premyjú vodou a rozpúšťadlo sa oddestiluje, čím sa získa vysoký výťažok zvyšku, pozostávajúceho z v podstate čistého 1,3-dioxolánu všeobecného

vzorca II podľa tohto vynálezu. Produkt sa získa alebo priamo rekryštalizáciou alebo až po vytvorení soli s požadovanou farmaceuticky prípustnou kyselinou.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli neočakávane ľahko kryštalizujú z prostredia bežných rozpúšťadiel; spôsob podľa tohto vynálezu preto minimalizuje riziko možných znečistení v dôsledku prítomnosti stôp glycidolov a/alebo epihalogénhydrínov ako potenciálnych znečistenín.

Monobázické soli zlúčenín všeobecného vzorca I sa pripravujú bežnými spôsobmi ako je vytvorenie solí s ekvimolovými množstvami vhodných kyselín vo vhodnom rozpúšťadle a nasledujúcou kryštalizáciou výslednej soli.

Ďalej, uvedené zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa tohto vynálezu a ich soli s kyselinami sú v podstate bez chuti a nemajú horkú pachuť typickú pre levodropropizín. Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú výhodné prekurzory levodropropizínu tým, že vodné roztoky 1,3-dioxolánov všeobecného vzorca I a ich solí sa premenia na levodropropizín hydrolýzou za tepla, katalyzovanou molovým nadbytkom zriedenej anorganicko-kyseliny ako je kyselina chlorovodíková, alebo nadbytkom vo vode rozpustnej karboxylovej kyseliny ako je kyselina octová, malónová alebo citrónová.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a vodné roztoky ich solí s kyselinami sú celkom stále aj pri fyziologickom pH.

Uvedené zlúčeniny podľa tohto vynálezu a ich soli sú *per se* užitočné ako antitusiká, čo je zrejmé z výsledkov porovnávacích skúšok, uskutočnených intravenóznym podávaním na porovnanie ich účinku s levodropropizínom samotným. Uvedený účinok proti kašľu nie je spôsobený premenou na levodropropizín.

Skúšky sa uskutočnili na samčekoch morčiat Dunkin-Hartley (4 až 6 zvierat v skupine), ktoré boli 5 minút po intravenóznom podaní 0,5 ml roztoku fumarátu (-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diolu (DF 1689A, 10 mg na kilogram) vystavené účinku aerosólu 0,0045%-ného (p/v) vodného roztoku kapsaicínu [Lavezzo A., *Pulm. Pharmacol.* **5**, 143 až 147 (1992); Gallico L. a ďalší, *Br. J. Pharmacol.* **112**, 795 až 800 (1994)] v porovnaní s 0,5 ml roztoku levodropropizínu, pH 4,5 (10 mg na kilogram) a s rovnakým objemom roztoku chloridu sodného (kontrolná skupina). Záchvaty kašľa sa zaznamenávali v priebehu

4 minút podávania aerosólu kapsaicínu pričom sa preukázala významná inhibícia (47,3 %) odozvy na tusigénny stimulus v porovnaní so 43,6%-nou inhibíciou, vypočítanou pre kontrolnú skupinu.

Zaznamenané počty záchvatov kašľa boli nasledujúce:

9,17 ± 1,01 v kontrolnej skupine zvierat,

5,17 ± 0,54 v skupine zvierat po podaní levodropropizínu,

4,83 ± 0,54 v skupine zvierat po podaní zlúčeniny DF 1689A podľa tohto vynálezu.

Antitusívny účinok sa ďalej vyznačuje svojím dlhodobým trvaním: po 15 a po 30 minútach po intravenóznom podaní zlúčenín boli hodnoty inhibície tusigénneho stimulu (vyvolaného aerosólovým podaním roztoku kapsaicínu) 24,6 % a 27,3 %.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa tohto vynálezu a ich soli možno vhodne podávať aerosólom; morčatá-samččky Dunkin-Hartley s 1 % (hmotnosť/-objem) vodného roztoku DF 1689A a levodropropizínu, vystavené 10 minút účinku tusigénneho aerosólu skutočne preukázali významné zníženie počtu záchvatov kašľa; zníženie počtu záchvatov uvedenými dvoma zlúčeninami v porovnaní s kontrolnou skupinou (aerosól roztoku soli) bolo na úrovni 35 % pre obidve liečivá.

Na použitie zlúčenín všeobecného vzorca I ako látky proti kašľu sa tieto zlúčeniny formulujú bežnými technikami a bežnými pomocnými látkami ako farmaceutické prostriedky na perorálne podávanie, parenterálne podávanie alebo podávanie aerosólom. Formulujú sa napríklad ako kapsuly, gastro-rezistentné tablety, sirupy, ako formulácie s riadeným uvoľňovaním účinnej látky.

Priemerná denná dávka závisí od mnohých faktorov ako je početnosť a úpornosť záchvatov kašľa, všeobecne zdravotný stav pacienta (vek, pohlavie a hmotnosť). Denná dávka pre dospelého s hmotnosťou 60 kg bude približne od 10 do 1500 mg zlúčeniny všeobecného vzorca I denne, voliteľne rozdelená na viac podávaní. Vďaka nízkej toxickosti zlúčenín podľa tohto vynálezu možno ich podávať aj deťom, aj dlhší čas vo vhodne nastavených dávkach.

Uvedené zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú užitočné aj ako medziprodukty na prípravu levodropropizínu a jeho solí.

Vynález sa ďalej objasňuje v nasledujúcich príkladoch.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Do roztoku 13,8 g vlhkého 1,2:5,6-di-O-(3-pentylidén)-D-manitolu (pripraveného spôsobom, ktorý sa opisuje v Synthesis, 587 (1992)) v tetrahydro-furáne (THF), chladeného na 20 až 25 °C sa v priebehu 10 minút pridala suspenzia jodistanu draselného (7,95 g) a hydrogenuhličitanu sodného (0,32 g) vo vode (50 ml). Zmes sa 3 hodiny intenzívne miešala, ochladila na 5 °C a filtrovala. Vyzrážaný jodičnan sa premyl octanom etylnatým a uvedené dve fázy sa spojili sa nechali zahriať na teplotu miestnosti. Do vodnej fázy sa pridala chlorid sodný; vodná fáza sa opakovane extrahovala octanom etylnatým. Do spojených organických fáz sa za silného miešania pridala roztok 3,2 g NaB₄ a 1,88 g tetrabutylamóniumbromidu v 120 ml vody. Zmes sa nechala 3 hodiny reagovať pri teplote miestnosti. Po oddelení fáz sa vodná fáza extrahovala octanom etylnatým (2 x 30 ml), organická fáza sa filtrovala, sušila nad bezvodým síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu. Olejovitý zvyšok sa destiloval pri zníženom tlaku a získalo sa 7,12 g 2,3-O-(3-pentylidén)-D-glycerolu; $[\alpha]_D = +17,2^\circ$ (EtOH).

Do roztoku tohto alkoholu (6,45 g) v octane etylnatom (18 ml) sa postupne pridalo 6 ml trietylamínu, potom za stáleho miešania a vonkajšieho chladenia roztok 7,76 g *p*-toluénsulfonylchloridu v AcOEt (18 ml). Zmes sa 12 hodín miešala pri teplote miestnosti, potom sa zriedila vodou (10 ml) a organická fáza sa opakovane premyla vodou (3 x 10 ml), sušila nad bezvodým síranom sodným, filtrovala a odparila do sucha pri zníženom tlaku. Získalo sa 11,98 g tosilátu 2,3-O-(3-pentylidén)-glycerolu, $[\alpha]_D = -4^\circ$ (DMF).

Do roztoku 11,98 g tosilátu 2,3-O-(3-pentylidén)-glycerolu v *n*-butanole (70 ml) sa za silného miešania pridalo v uvedenom poradí 4,5 g jemne rozotretého uhličitanu sodného a potom 6 ml fenylpiperazínu. Zmes sa zahrieva 20 hodín na teplotu varu pod spätným chladičom za stáleho miešania. Potom sa pri zníženom tlaku odparil butanol, zvyšok sa rozmiešal vo vode a opakovane extrahoval octanom etylnatým. Spojené organické vrstvy sa sušili a filtrovali, rozpúšťadlo sa potom odparilo vo vákuu a výsledný zvyšok sa kryštalizoval z prostredia vodného metanolu; získalo sa 8,95 g (S)-(-)-1,2-(3-pentylidén)-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-

propán-1,2-diolu, nazývaného tiež 4-fenylpiperazín, 1-(2,2-dietyl-1,3-dioxolán-4-yl-metyl).

Príklad 2

Spôsobom opísaným v Príklade 1, vychádzajúc z 2,3-O-(2-propylidén)-D-glycerol tosilátu sa pripravil (S)-(-)-1,2-(2-propylidén)-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol, označovaný tiež ako 4-fenylpiperazín,1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl-metyl).

Príklad 3

Do roztoku 3,1 g 2,3-O-(3-cyklohexylidén)-D-glycerolu, $[\alpha]_D = +15,6^\circ$ (EtOH) v dichlórmetáne (10 ml) sa v ochrannej atmosfére inertného plynu pridalo 2,8 ml trietylamínu a potom, po ochladení na približne 15°C , po kvapkách roztok 1,44 ml metánsulfonylchloridu v 2 ml dichlórmetánu pričom teplota v reakčnej zmesi nemá byť vyššia ako 30°C . Výsledná suspenzia sa hodinu miešala pri teplote miestnosti a potom sa zriedila zmesou ľadu a vody. Organická fáza sa oddelila, premyla vodou, odfarbila aktívnym uhlím a odparila pri zníženom tlaku. Získalo sa 4,3 g zvyšku, 2,3-O-(3-cyklohexylidén)-D-glycerol mesilátu, $[\alpha]_D = -3,3^\circ$ (CHCl_3).

^1H NMR δ : 4,37 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,1 (dd, 1H, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 6,4$ Hz), 3,8 (dd, 1H, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 5,4$ Hz), 3,1 (s, 3H), 1,7, 1,3 (m, 10H).

Do roztoku mesilátu z predchádzajúceho reakčného kroku v toluéne (16 ml) sa pridalo 5,45 ml fenylpiperazínu, zmes sa potom zahrievala na teplotu varu pod spätným chladičom až do ukončenia reakcie (približne osem hodín). Reakčná zmes sa ochladila na približne 50°C , pridalo sa 10 ml vody a 10 minút sa intenzívne miešala. Fázy sa oddelili, organická fáza sa opakovane premyla vodou. Rozpúšťadlo sa odparilo a získala sa hustá olejovitá látka, ktorá sa rozpustila v horúcom izopropanole (15 ml). Výsledný roztok sa pomaly ochladil a kryštalický (S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenylpiperazín-1-yl)-propán-1,2-diol sa oddelil od rozpúšťadla. Produkt mal teplotu topenia 63 až 64°C . $[\alpha]_D = -7,8^\circ$ (1 % MeOH).

^1H NMR: δ 7,26 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 6,95 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 6,85 (t, 1H, $J = 7,28$ Hz), 4,3 (m, 1H, $J = 6,1$ Hz), 4,1 (dd, 1H, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 6,1$ Hz), 3,65 (dd, 1H, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 7,1$ Hz), 3,2 (t, 4H, $J = 5,05$ Hz), 2,9 - 2,55 (m, 6H), 1,7 - 1,3 (m, 10H).

Príklad 4

Spôsobom opísanom v Príkladoch 1 a 3, reakciou 1,3-dioxolánu vybraného zo skupiny, ktorá zahŕňa:

(2S)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonán-2-metanol, *p*-toluénsulfonát;

(2S)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonán-2-chlórmetyl;

(2S)-1,4-dioxaspiro[4,5]dekán-2-metanol, trifluórmétánsulfonát;

(2S)-1,4-dioxaspiro[4,5]dekán-2-chlórmetyl;

(2S)-1,3-dioxolán-4-chlórmetyl-2,2-dimetyl;

(2S)-1,3-dioxolán-4-jód-metyl-2,2-dimetyl;

s fenylpiperazínom sa získali nasledujúce zlúčeniny:

(S)-(-)-1,2-cyklopentylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol;

(S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol;

(S)-(-)-1,2-(2-propylidén)-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol.

Príklad 5

Do roztoku (S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diolu (0,632 g) v absolútnom etanole (8 ml) sa za miešania pridalo 0,232 g kyseliny fumarovej. Zmes sa miešala až do úplného rozpustenia kyseliny. Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu a tuhý zvyšok sa kryštalizoval z prostredia acetónu. Získala sa biela tuhá látka, fumarát (S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diolu (DF 1689A, 0,52 g). Produkt mal teplotu topenia 162 až 164 °C.

$[\alpha]_D = -15,7^\circ$ ($c = 1\%$, CH_3OH).

^1H NMR: δ 7,5 (dd, 2H, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 7,3$ Hz), 7,2 (m, 3H), 6,75 (s, 2H), 4,8 (m, 1H), 4,35 (dd, 1H, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 6,7$ Hz), 3,86 (dd, 1H, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 5,8$ Hz), 3,6 - 3,4 (m, 10H), 1,8 - 1,48 (m, 10H).

Príklad 6

Vytvorením solí z (S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)propán-1,2-diolu reakciou s kyselinou L-vínnou, maleínovou, D-(+)-10-gáforsulfónovou a L- α -hydroxyfenyloctovou sa pripravili nasledujúce zlúčeniny:

L-vínan (S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diolu; teplota topenia 130 až 132 °C, $[\alpha]_D = -9,7^\circ$ (c = 1 % MeOH).

maleát (S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diolu; teplota topenia 160 až 162 °C, $[\alpha]_D = -23,6^\circ$ (c = 1 % MeOH);

D-(+)-10-gáforsulfonát (S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diolu; teplota topenia 110 až 115 °C, $[\alpha]_D = -3,9^\circ$ (c = 1 % MeOH);

(S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol L- α -hydroxyfenylacetát; $[\alpha]_D = +26,8^\circ$ (c = 1 % MeOH).

Príklad 7

Suspenzia 3,5 g (S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diolu v 70 ml zriedenej kyseline octovej (10 %, hmotnosť/objem) sa 2 hodiny zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Potom sa zmesou prebublávala para na oddestilovanie cyklopentánu, ktorý sa tak oddelil. Vodná fáza sa neutralizovala na pH 7,5 prídavkom 10%-ného roztoku NaOH, roztok sa potom ochladil na 5 až 10 °C, čím sa získalo 2,05 g (-)-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propándiolu, ktorý mal teplotu topenia 102 až 103 °C. $[\alpha]_D = -23,5^\circ$ (c = 2,8 %, CH₂Cl₂).

Príklad 8

Alternatívne sa 0,35 molového ekvivalentu jedného z 1,3-dioxolánových derivátov, opísaných v Príkladoch 1 až 4:

(S)-(-)-1,2-(2-propylidén)-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diolu,

(S)-(-)-1,2-cyklopentylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diolu,

(S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)propán-1,2-diolu,

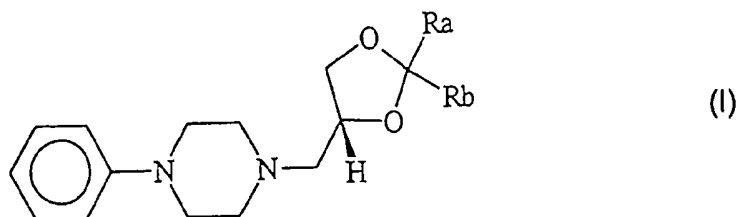
(S)-(-)-1,2-(2-propylidén)-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diolu,

po malých dávkach a za miešania postupne pridalo do 36%-ného roztoku kyseliny chlorovodíkovej (36 ml) v 45 ml vody. Suspenzia sa zahrieva na 80 °C až sa zmenila na čirý roztok. Roztok sa pri uvedenej teplote udržiaval ešte 30 minút. Roztok sa potom ochladil na 20 až 25 °C a vodná fáza sa opakovane extrahovala dichlórmetánom (3 x 15 ml); potom sa pridala *n*-butanol (0,5 litra). Dvojfázová zmes sa zahrieva na teplotu varu a oddestilovalo sa približne 300 ml azeotropickej zmesi vody s *n*-butanolom. Destilát sa chladil aby sa urýchlila kryštalizácia hydrochloridu (-)-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)propán-1,2-diolu (85 g).

Roztok uvedeného hydrochloridu v 125 ml vody sa odfarbil 15 minútovým zahrievaním pri 50 °C s aktívnym uhlím (2,2 g), filtroval a potom sa neutralizoval pridaním vodného roztoku hydroxidu amónneho (30%-ný, hmotn.). Po krátkom zahriatí na 50 °C sa kryštalizácia zahájila pridaním kryštálov (-)-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)propán-1,2-diolu. Suspenzia sa nechala prirodzene chladnúť a udržiavala sa 2 hodiny pri +2 až +4 °C. Nakoniec sa filtrovala a získalo sa 70 až 72 g (-)-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)propán-1,2-diolu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. (S)-2,2-Substituované-1,3-dioxolány všeobecného vzorca I



v ktorom

každý z Ra a Rb, ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, je vodík, C₁-C₆-alkyl, fenyľ; alebo

Ra a Rb spolu aj s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané tvoria voliteľne substituovaný 4- až 7-členný karbocyklický kruh.

2. (S)-2,2-Substituované-1,3-dioxolány podľa nároku 1, kde Ra a Rb sú rovnaké.

3. (S)-2,2-Substituované-1,3-dioxolány podľa nároku 1, kde Ra a Rb sú metyl alebo etyl.

4. (S)-2,2-Substituované-1,3-dioxolány podľa nároku 1, ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

(S)-(-)-1,2-cyklopentylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol;

(S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol;

(S)-(-)-1,2-(2-propylidén)-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol;

(S)-(-)-1,2-(3-pentylidén)-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol;

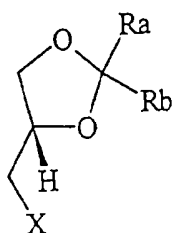
(S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol, maleát;

(S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol, L-vínan;

(S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol, fumarát;

(S)-(-)-1,2-cyklohexylidén-3-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-propán-1,2-diol, D-10-gáfor-sulfonát.

5. Spôsob prípravy (S)-2,2-substituovaných-1,3-dioxolánov všeobecného vzorca I, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že na fenylpiperazín sa pôsobí (R)-1,2-glyceryl-dioxolánom všeobecného vzorca II



v ktorom X je vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa Cl, Br a I a vhodný sulfónový ester (R-SO₃-), pričom R je vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa C₁-C₃-alkyl, trifluórmetyl, fenyl, *p*-tolyl a *p*-metoxyfenyl.

6. Spôsob podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti bázy a s použitím toluénu alebo xylénu ako rozpúšťadiel.

7. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje (S)-2,2-substituovaný-1,3-dioxolán podľa nárokov 1 až 4 v zmesi s vhodnými nosičmi.

8. Použitie (S)-2,2-substituovaných-1,3-dioxolánov podľa nárokov 1 až 4 na výrobu liekov účinných proti kašľu.