NORGE

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningsskrift nr. 122023

Int. Cl. C 07 d 13/04 Kl. 12q-25
C 07 d 89/06 12q-28

Patentsøknad nr. 3615/68 Inngitt 13.IX 1968
Løpedag –
Søknaden alment tilgjengelig fra 16.IX 1969
Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 10.V 1971
Prioritet begjært fra: 15.III-68 Østerrike, nr. A 2591/68

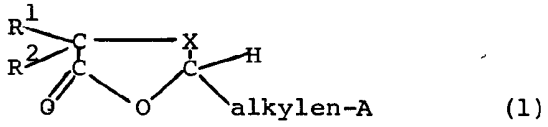
Rowa-Wagner K.G., Arzneimittelfabrik,
506 Bensberg, Tyskland.

Oppfinnere: Matthias Pailer, Pfeilgasse 23, A-1080, Wien,
Friedrich Takacs, Sonnenhofgasse 6/1/14,
A-1050 Wien og Wolfgang Streicher, Kaiser
Ebersdorferstrasse 208/5/8, A-1110 Wien,
Østerrike.

Fullmektig: Dr. ing. Harald Aarflot.

Fremgangsmåte til fremstilling av 1,3-dioksolaner eller 1,3-oksatiolaner eller salter derav.

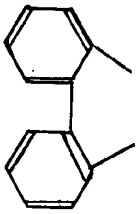
Den foreliggende oppfinnelse angår en kjemisk særegen fremgangsmåte til fremstilling av 1,3-dioksolaner eller 1,3-oksatiolaner med den generelle formel:



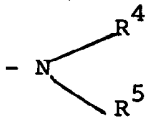
(1)

hvor R^1 og R^2 uavhengig av hverandre betyr en eventuelt med lavere alkyl- eller alkoksygrupper substituert fenylgruppe eller en lavere alkylgruppe eller en cykloalkylgruppe med inntil 8 karbonatomer, eller hvor R^1 og R^2 sammen betyr en difenylengruppe med formelen

Kfr. kl 12p-1/01, 12p-2, 12p-3

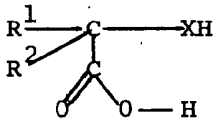


X betyr oksygen eller svovel, alkylen betyr en eventuelt med alkylgrupper med 1-4 karbonatomer substituert metylen-, 1,2-etylen-, 1,3-propylen- eller 1,4-butylengruppe, og A betyr halogen,

 eller S - R^4

hvor R^4 og R^5 uavhengig av hverandre betyr en alkylgruppe med høyst 8 karbonatomer, eller R^4 og R^5 danner sammen med nitrogenatomet en piperidino-, morfolino- eller pyrrolidinoring, eller salter av disse forbindelser, med utmerket utbytte.

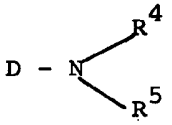
En fremgangsmåte til fremstilling av slike forbindelser ved omsetning av syrer med den generelle formel

 (II)

med forbindelser med den generelle formel

B - alkylen - A (III)

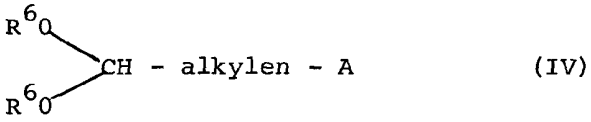
hvor R^1, R^2, X og alkylen har den ovenfor anførte betydning, B betyr en dihalogenmetylgruppe, en aldehydgruppe eller derivater herav, f.eks. en acetal, tioacetal eller bisulfitaddisjonsforbindelse, og A er som angitt ovenfor, idet det oppståtte produkt såfremt A betyr halogen, ytterligere omsettes med forbindelser med den generelle formel

 eller D - S - R^4

hvor R^4 og R^5 har den ovenfor anførte betydning, og D betyr hydrogen eller et alkalimetall, hvoretter de fremstilte forbindelser eventuelt ved behandling med syrer overføres til deres salter, er kjent fra norsk utlegningsskrift nr. 119.592.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte til fremstilling av forbindelser med den generelle formel I med vesentlig

forbedrede utbytter. Fremgangsmåten går ut på at syrer med den generelle formel II omsettes med acetaler med den generelle formel



hvor alkylen og A har den ovenfor anførte betydning, og R^6 betyr en metyl- eller etylgruppe, i nærvær av et acetyleringsmiddel, og fremgangsmåten er karakterisert ved at omsetningen foretas i nærvær av en molar mengde av eddiksyreanhydrid som er minst det dobbelte av den molare mengde acetal, og den dannede eddiksyremetyl- eller -etylester avdestilleres kontinuerlig, hvoretter de fremstilte produkter eventuelt overføres til sine salter ved behandling med syre.

Ved denne fremgangsmåte oppnås det utbytter på ca. 90% av det teoretiske, mens man ved å følge forskriftene i eksempel 1 i utlegningsskriftet oppnår ca. 40-60% av det teoretiske.

Det vesentlig forbedrede utbytte skyldes sannsynligvis at den ved omsetningen frigjorte metyl- eller etylalkohol straks overføres til den tilsvarende eddiksyreester, som på grunn av sitt lave kokepunkt kontinuerlig kan avdestilleres fra reaksjonsblandingen.

De ved fremgangsmåten fremstilte produkter er kjente spasmolytika og kan finne anvendelse som sådanne.

Følgende eksempler belyser oppfinnelsen.

EKSEMPEL 1.

I en 4-liters firhalset rundkolbe, forsynt med en god rører, et gasstilførselsrør, et termometer og en tilbakeløpskjøler med gassavledningsrør blandes 455 g (2,0 mol) benzilsyre, 376 g (2,0 mol) ß-N-piperidylpropionaldehyddimetylacetal, 408 g (4,0 mol) eddiksyreanhydrid og 1,0 liter iseddik intimt under omrøring. Blandingen oppvarmes derved lett av seg selv og blir homogen.

Til den godt omrørte oppløsning tilføres deretter en strøm av tørr HCl-gass, hvorved reaksjonsblandingen oppvarmes av seg selv til ca. 75°C. Metningen med HCl-gass ved denne temperatur andrar til noe mer enn den samme molare mengde av aminoacetalet og nås under de ovennevnte betingelser etter 2-3 timers forløp. Ved hjelp av en varmekappe og en reguleringstransformator forhøyes reaksjonsblandingens temperatur nå til ca. 110-120°C, og den ved reaksjonen oppståtte eddiksyremetylester fjernes kontinuerlig over en god fyll-legemskolonne. Herved unnviker også den oppløste salt-

syre. Eddiksyremetylestermengden og kokepunktet på 60°C svarer omtrent til en fullstendig forskyvning av likevekten i ovennevnte reaksjon til fordel for 1,3-dioksalanon-(5). Etter at eddiksyremetylesterutviklingen er avsluttet, fjernes iseddiken under kraftig vakuum på vannbad, og resten blandes under oppvarmning med absolutt dioksan i den samme kolbe, og etter avkjøling og lengre tids henstand utkrystalliserer det rå hydroklorid av ovennevnte forbindelse. På denne måte skilles eddiksyre, eddiksyreanhydrid, overskytende saltsyre samt de fleste harpikser fra ved avsugning.

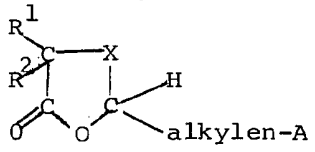
Hydrokloridet kan ytterligere renses ved to gangers omkrystallisering fra litt absolutt isopropanol/absolutt dietyleter, smeltepunkt (i kapillar-rør under spaltning) 207-209°C. Et infrarødt spektrum (KBr) viste alle karakteristiske bånd for et 2-(ß-N-piperidyletyl)-4,4-difenyl-1,3-dioksolanon-(5)-HCl. Utbytte 675 g (87% av det teoretiske).

EKSEMPEL 2.

Det gås frem som i eksempel 1, idet det dog i stedet for 2 mol benzilsyre anvendes 2 mol α-fenyl-α-cykloheksyl-α-hydroksyeddiksyre. Utbyttet andrar i dette tilfelle til 90% av det teoretiske av 2-(ß-N-piperidyletyl)-4-fenyl-4-cykloheksyl-1,3-dioksolanon-(5)-HCl.

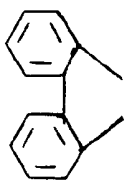
P a t e n t k r a v :

Fremgangsmåte til fremstilling av 1,3-dioksolaner eller 1,3-oksatiolaner med den generelle formel

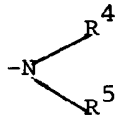


(I)

hvor R^1 og R^2 uavhengig av hverandre betyr en eventuelt med lavere alkyl- eller alkoksygrupper substituert fenylgruppe eller en lavere alkylgruppe eller en cykloalkylgruppe med inntil 8 karbonatomer, eller R^1 og R^2 betyr sammen en difenylengruppe med formelen

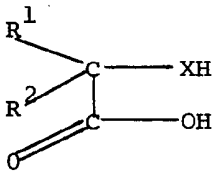


X betyr oksygen eller svovel, og alkylen betyr en eventuelt med alkylgrupper med 1-4 karbonatomer substituert metylen-, 1,2-etylen-, 1,3-propylen- eller 1,4-butylengruppe, og A betyr halogen,



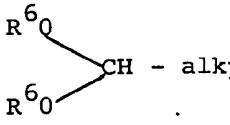
eller S - R^4,

hvor R^4 og R^5 uavhengig av hverandre betyr en alkylgruppe med høyst 8 karbonatomer, eller R^4 og R^5 danner sammen med nitrogenatomet en piperidino-, morfolino- eller pyrrolidinoring, ved omsetning av syrer med den generelle formel



(II)

med acetaler med den generelle formel



(IV)

i nærvær av et acetyleringsmiddel, hvor R^1, R^2, X, alkylen og A har den ovenfor anførte betydning, og R^6 betyr en metyl- eller etylgruppe, k a r a k t e r i s e r t v e d at omsetningen foretas i nærvær av en molar mengde av eddiksyreanhydrid som er minst det dobbelte av den molare mengde acetal, og den dannede eddiksyremetyl- eller -etylester avdestilleres kontinuerlig, hvoretter de fremstilte produkter eventuelt overføres til sine salter ved behandling med syre.

Anførte publikasjoner:

Norsk utl. skrift nr. 119.592 (12q-25)
Migrdichian, V. : Organic Synthesis, Vol. 1, New York 1960, p 194. p 202