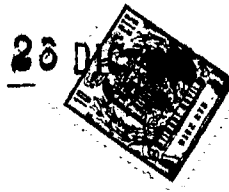


334921



PATENTE DE INVENCION

Case 5126/4/E.

Memoria Descriptiva

sobre:

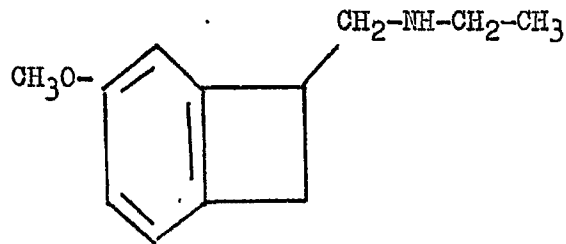
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-(ETILMETILAMINO)-5-METOXI-BENZOCICLOBUTENO".

..=..=..=..=.

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

..=..=..=..=.

Objeto del invento es la obtención del 1-(etilmetilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno de fórmula :



5.

10.

15.

20.

25.

El nuevo compuesto posee propiedades farmacológicas valiosas y se distingue de otras combinaciones de semejante estructura, por ejemplo de los derivados de benzociclobuteno descritos en la patente francesa nº 1 369 046. Así muestra, especialmente, una acción antitusiva en el gato así como una acción paralizadora selectiva sobre las actividades expiratorias, como se comprueba en experimentos en animales por ejemplo en la paloma narcotizada después de oclusión de la traquea. Además, en experimentos en animales, por ejemplo en conejos, posee una acción antimorfinica. Por lo tanto, el nuevo compuesto puede encontrar utilización como antitusivo, y analgésico. Por ejemplo, en la administración intravenosa del compuesto encontrado, en forma de clorhidrato, se muestra una acción antitusiva clara con dosis de 3-10 mg/kg suministradas a gatos, y en dosis de solo 0,3 mg/kg una notable acción paralizadora de las actividades expiratorias de la paloma. Dosis de 0,3 mg/kg, en conejos, muestran ya una acción antimorfinica clara.

30.

Las nuevas combinaciones son también productos intermedios de valor para la obtención de otras sustancias útiles, especialmente compuestos

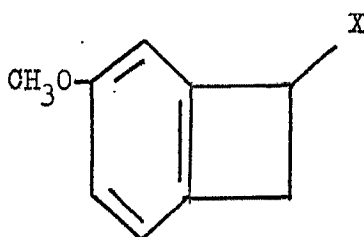


de actividad farmacológica.

El nuevo compuesto se obtiene según métodos conocidos.

Preferentemente se procede de forma que en una combinación de fórmula:

5.



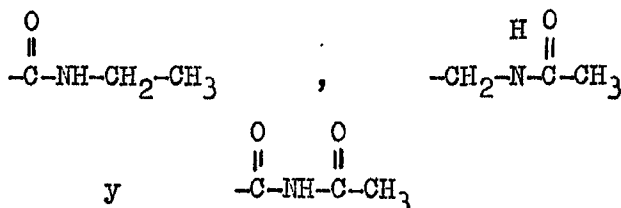
10.

X se transforma en el grupo etil-metilamino, significando X precisamente un resto convertible en el mencionado grupo.

15.

Por ejemplo, cumple esta condición un resto que por reducción se transforma en el grupo etilmetilamino. Estos restos pueden ser grupos con las fórmulas:

20.



25.

Por reducción según el procedimiento corriente, por ejemplo con un reductor del grupo amido, estos grupos se transforman en el etilmetilamino. Esta reducción puede efectuarse con dihidruros de metales ligeros, especialmente hidruro de aluminio y metal alcalino, como hidruro de aluminio y litio o aluminio y sodio- ó hidruro de aluminio y

30.



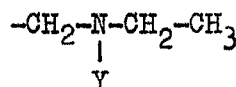
metal alcalinotérreo, -como hidruro de aluminio y magnesio-, ó bien el mismo hidruro de aluminio. En caso necesario, los reductores pueden utilizarse en unión con activadores, por ejemplo cloruro de aluminio. La reducción puede efectuarse también por electrolisis en cátodos con elevado sobrevoltaje, como cátodos de mercurio, amalgama de plomo o de plomo. Como catolito se emplea por ejemplo una mezcla de agua, ácido sulfúrico y un ácido alifático de bajo peso molecular, como acético o propiónico. Los ánodos pueden ser de platino, carbón o plomo y como anolito se utiliza preferentemente ácido sulfúrico.

5.

10.

Otro grupo transformable por reducción en el etilmetilamino es el que tiene por fórmula:

15.



en que Y es un resto que se desdobla por reducción, la cual se realiza según los métodos corrientes. Y

20.

puede ser un resto α -arilalquílico, como un resto bencílico, o un resto α -aralalcoxicarbonílico como un resto carbobenzoxi que puede ser desdoblado por hidrogenólisis (por ejemplo por reducción con hidrógeno activado, como hidrógeno en presencia de

25.

un catalizador de hidrogenación: paladio, o platino).

Y puede también ser un resto 2,2,2-tricloroetoxicarbonílico, separable por reducción. Como reductor se utiliza en primer lugar hidrógeno nascente, como se obtiene por ejemplo al tratar sustancias donadoras

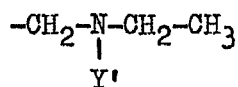
30.

de hidrógeno -ácidos carboxílicos, alcoholes o



5. agua- con metales o aleaciones metálicas. Generalmente se utiliza cinc o aleaciones de cinc en ácido acético. También pueden usarse combinaciones de cromo II, como cloruro o acetato. Y puede ser también un grupo arilsulfonilo, como el toluensulfonilo, que puede ser desdoblado en forma usual por reducción con hidrógeno nascente, por ejemplo sodio en amoniaco líquido.

10. Otro resto transformable al grupo etilmetilamino es por ejemplo uno transformable por hidrólisis como el que tiene por fórmula:

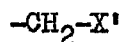


15. donde Y' es un resto separable por hidrólisis, como un resto acilo -por ejemplo un resto alcancilo, especialmente de bajo peso molecular como el grupo acetilo-, benzoilo, fenilalcancilo, carboalcoxi -por ejemplo el resto butiloxicarbonilo, carboetoxi o carbometoxi- o un resto arilalcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo carbobenzoxi.

20. La separación de Y' puede realizarse de forma corriente por hidrólisis, por ejemplo con medios hidrolizantes, como en presencia de medios ácidos, por ejemplo ácidos minerales diluidos: sulfúrico o halogenuros de hidrógeno, o bien en medios básicos: hidróxidos alcalinos como el hidróxido sódico.

25. Otro resto transformable en el grupo etilmetilamino es el de fórmula:

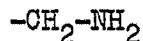
30.



5. en que X' es un resto intercambiable, como por ejemplo un grupo hidroxilo esterificado capaz de reacción. Esta condición la cumplen grupos hidroxilos esterificados con ácidos fuertes inorgánicos y orgánicos, preferentemente con halogenuros de hidrógeno -como ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico- o con ácidos arilsulfónicos -como ácido bencen- o toluenosulfónico. La transformación en el grupo etilmetilamino se realiza según los métodos usuales, por ejemplo por reacción con etilamina.
- 10.

15. Otro grupo transformable en el etilmetilamino es el formilo. Este puede reaccionar con etilamina y el producto de condensación resultante se reduce simultáneamente o a continuación. La reducción se realiza según el método usual, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador que puede ser platino, paladio o níquel. Pero la base de Schiff que se obtiene como producto de la condensación puede también ser reducida por medio de un dihidruro de metal ligero (por ejemplo un hidruro de metal alcalinometal terreo, como hidruro de sodio y boro o hidruro de litio y aluminio.).
- 20.

25. Otro grupo que se transforma en el etilmetilamino es el:

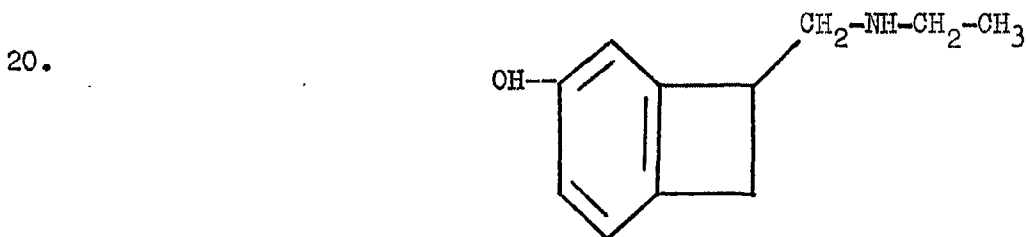


30. La transformación puede realizarse en forma corriente por etilación, pudiéndose utilizar, por ejemplo, ésteres del etanol. Como ésteres reac



5. cionables aparecen en primer lugar los ya menciona
dos, por ejemplo, los halogenuros de etilo, sulfa-
tos de etilo, o ésteres correspondientes en ácidos
sulfónicos (como bromuro o yoduro de etilo, sulfato
de etilo o p-toluensulfonato de etilo). La etilación
puede también efectuarse por reducción, es decir
por reacción con acetaldehilo y reducción subsiguien-
te o simultánea. La reducción se realiza según la
forma usual, por ejemplo, con hidrógeno en presen-
cia de un catalizador como platino, paladio o níquel.
10. La base de Schiff que resulta como producto de la
condensación puede, sin embargo, ser reducida por
medio de un dihidruro de metal ligero, por ejemplo
un hidruro de metal alcalino-metal térreo, como hi-
druro de sodio y boro o hidruro de litio y aluminio.
15.

Otro procedimiento para la obtención
de las nuevas combinaciones se basa en metilar en
el grupo OH la combinación de fórmula:



25. La metilación tiene lugar preferentemen-
te por reacción con medios metilantes, por ejemplo
con ésteres de metanol o diazometano. Como ésteres
reaccionables están indicados especialmente los ya
mencionados, por ejemplo halogenuros de metilo, sul-
fatos de metilo o ésteres correspondientes en ácidos
30.



- sulfónicos (como yoduro de metilo, sulfato de metilo ó p-toluensulfonato de metilo). Para la metilación con los ésteres a reaccionar, se añade el 1-(etilmetilamino)-5-hidroxi-benzociclobuteno en forma de sus sales metálicas, (preferentemente de las sales de metales alcalinos, por ejemplo sodio o potasio) o bien se lleva a cabo la reacción en presencia de medios de condensación que formen estas sales, como alcoholatos de metales alcalinos, hidruros de éstos o amidas.
- 5.
- 10.

Las mencionadas reacciones se realizan en la forma conocida, en presencia o ausencia de medios de dilución y/o medios de condensación, a temperatura baja, ordinaria o elevada, en recipientes abiertos o cerrados, bajo presión.

15.

Según las condiciones de trabajo y las materias primas las sustancias finales se obtienen en forma libre o en forma de sus sales de acuerdo al invento. Las sales de las sustancias finales pueden ser transformadas en las bases libres con álcalis o cambiadores de iones de acuerdo a métodos conocidos. De las bases libres pueden obtenerse sales por tratamiento con ácidos orgánicos o inorgánicos especialmente con los apropiados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como ejemplo de estos ácidos podemos mencionar: los hidrácidos de los halógenos, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos, ácido nítrico, ácido perclórico; ácidos carbónicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, como ácido fórmico, acético, propió

20.

25.

30.



5. nico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico o piroracémico; ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o p-aminosalicílico, metilsulfónico, etilsulfónico, hidroxietilsulfónico, etilensulfónico; ácidos halogenobencensulfónicos, toluensulfónicos, naftalinsulfónico o ácido sulfanílico; metionina, triftofano, lisina o arginina.
10. Estas u otras sales de las nuevas combinaciones, como por ejemplo los picratos, pueden servir también para la purificación de las bases obtenidas, transformando las bases en sales, separando éstas y liberando de nuevo las bases. Debido
15. a la relación estrecha entre las bases libres y en forma de sales, en lo que precede y en lo que sigue bajo bases libres se entiende también en casos dados las correspondientes sales.
20. El invento se refiere también a aquellas formas de realización del proceso según las cuales se parte de una combinación obtenida como producto intermedio en un estado cualquiera de este proceso y se realizan los pasos restantes, o se interrumpe el proceso en un estadio cualquiera,
25. o se forma una materia prima bajo las condiciones de reacción o, en ciertos casos, se presenta un componente de la reacción en forma de una sal.
30. Parás las reacciones a que se refiere el invento se utilizan principalmente materias primas que dan lugar a las combinaciones mencionadas.

26 DIC



Las materias primas son conocidas o pueden obtenerse según métodos ordinarios.

- La nueva combinación puede encontrar aplicación como medicamento, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que la contienen, bien en forma libre o en forma de sus sales, mezclada con un vehículo sólido o líquido, orgánico o inorgánico, apropiado para uso entérico o parentérico.
5. Para la obtención del vehículo se requieren sustancias que no reaccionen con las nuevas combinaciones, como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcohol bencílico, goma, propilenglicol, vaselina, colesteroína u otros excipientes conocidos. Los preparados farmacéuticos pueden presentarse por ejemplo como tabletas, grageas, cápsulas o en forma líquida como disolución, suspensión o emulsión. En casos dados, se esterilizan y/o contienen adyuvantes, como agentes de conservación, estabilización, humectantes o emulsionantes, favorecedores de la disolución, o sales para regular la presión osmótica o soluciones amortiguadoras. Pueden contener también otras sustancias de valor terapéutico. Estos preparados farmacéuticos se obtienen según los métodos ordinarios.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Los nuevos productos pueden también encontrar aplicación en veterinaria, por ejemplo en una de las formas mencionadas o como forrajes o aditamentos de los mismos, utilizándose los diluyentes ordinarios.

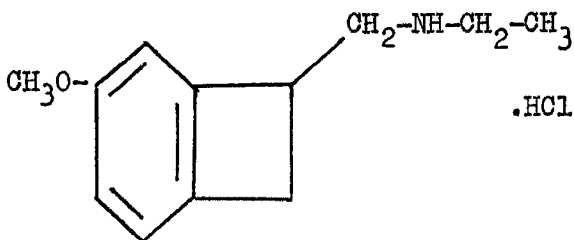
30.



El invento se describe detalladamente en los siguientes ejemplos. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1 -

5. Se diluyen con cuidado, bajo agitación y enfriamiento, 27 grs de hidruro de litio y aluminio con 600 cc de tetrahidrofurano absoluto. Después se añade a los 600 cc de tetrahidrofurano absoluto 69 g de 1-(acetilmetilamino)-5-metoxibenzociclobuteno con agitación y, ocasionalmente, enfriamiento. Se hierve entonces la mezcla reaccionante durante 10 horas bajo atmósfera de nitrógeno seco. A la mezcla enfriada se le añade gota a gota con cuidado, y bajo enfriamiento y fuerte agitación, 10. 27 cc de agua, a continuación 27 cc de sosa al 15% y, finalmente, 81 cc de agua. Para eliminar el precipitado obtenido se filtra en celite. El residuo se lava con tetrahidrofurano. El filtrado se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se deseca al vacío. El aceite obtenido como residuo se disuelve en acetato de etilo y se mezcla con ácido clorhídrico disuelto en ácido acético, precipitando entonces como sal incolora el clorhidrato de 15. 1-(etilmetilamino)-5-metoxibenzociclobuteno, de fórmula:
- 20.
- 25.





Por recristalización a partir de etanol-acetato de etilo se obtienen cristales incoloros de punto de fusión 169-171°C.

5. El 1-(acetilmetilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno utilizado como producto de partida, puede obtenerse como sigue:

10. A una mezcla de 62 g de 1-(aminometil)-5-metoxi-benzociclobuteno y 30 g de piridina absoluta se añaden con enfriamiento y agitación 300 cc de anhídrido acético recién destilado, en forma que la temperatura no sobrepase los 40-50°C. Se deja reposar 4 horas a la temperatura ambiente y se evapora al vacío a 60-70°. El residuo se recoge en éter y se agita varias veces con disolución de bicarbonato sódico. La disolución etérea se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora. El 1-(acetilmetilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno que queda como residuo se seca en alto vacío y se utiliza sin posterior purificación en el proceso de reducción con hidruro de litio y aluminio.

15.

20.

Ejemplo 2 -

25. A 8,8 grs de hidruro de litio y aluminio en 175 cc de tetrahidrofurano absoluto se le añaden gota a gota, bajo agitación y enfriamiento con hielo 19,0 grs de N-etil-5-metoxi-benzociclobuteno-1-carboxiamida en 175 cc de tetrahidrofurano absoluto. La mezcla se hierve a continuación durante 20 horas a reflujo. A continuación y enfriando con hielo se añaden gota a gota 8,8 cc de agua,

30. 8,8 cc de disolución acuosa de sosa al 15% y 26,4 cc



5. de agua. Se elimina el precipitado inorgánico. La disolución en tetrahydrofurano se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora. El aceite pardo que se obtiene se disuelve en acetato de etilo y se mezcla con ácido clorhídrico en el mismo disolvente. Se separan así cristales incoloros de clorhidrato de 1-(etilmetilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno, que pueden purificarse por recristalización en isopropanol y es idéntico al producto descrito en el Ejemplo 1.

La amida utilizada como materia prima puede obtenerse como sigue:

15. Se calientan doce horas a reflujo 20 grs de 1-ciano-5-metoxi-benzociclobuteno y 300 cc de disolución acuosa de sosa al 20%. Se añade poco a poco, con enfriamiento por hielo ácido clorhídrico concentrado, precipitando ácido 5-metoxi-benzociclobuten-1-carbónico. Este se separa y se disuelve en cloruro de metileno. La disolución orgánica se lava cuatro veces con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora. Se obtiene así ácido 5-metoxi-benzociclobuten-1-carboxílico cristalino que puede utilizarse sin purificar para la reacción posterior. Punto de fusión 93-96° (a partir de etanol-agua).

25. Se calientan 20 grs de este ácido con 100 cc de cloruro de tionilo durante 3 horas a ebullición. La mezcla se evapora a 40° en un evaporador rotatorio. El residuo oleoso por destilación en alto vacío da lugar al cloruro del ácido
- 30.



5-metoxi-benzociclobuten-1-carbónico en forma de aceite incoloro de punto de ebullición $P_{e0,08}$ 110-115°.

5. Se forma una preparación con 5,4 grs de etilamina anhidra, 8 cc de piridina absoluta y 250 cc de cloruro de metileno libre de alcohol. Se añaden gota a gota, a 15°, 19,7 grs de cloruro del ácido 5-metoxi-benzociclobuten-1-carboxílico en 100 cc de cloruro de metileno libre de alcohol
10. y se agita durante 30 minutos. La mezcla se lava con ClH 2N y solución de sosa 2N, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora. Se obtiene como residuo N-etil-5-metoxi-benzociclobuten-1-carboxiamida, que puede utilizarse sin más purificación.

15. Ejemplo 3 -

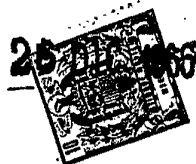
- Se desbencilan, en presencia de 160 mg de negro de paladio al 10% e hidrógeno gas, 1,6 g de clorhidrato de 1-(N-bencil-etilmetilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno disuelto en 25 cc de etanol. Después de 1,5 horas se ha absorbido 1,0 equivalentes de hidrógeno. La disolución que es separada del catalizador por filtración se evapora al vacío a 40°, cristalizándose así el residuo. El residuo sólido se recristaliza primero en etanol-acetato de etilo y después en isopropanol y se obtiene así el clorhidrato de 1-(etilmetilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno, que es idéntico al producto descrito en el Ejemplo 1.
- 20.
- 25.

30. El clorhidrato de 1-(N-bencil-etilmetilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno que se utiliza



como producto de partida puede obtenerse como sigue:

5. Se añaden poco a poco a 10,3 g de hidruro de litio y aluminio en 340 cc de tetrahidrofurano absoluto, bajo enfriamiento a 0° y agitación, 38 g de ácido 5-metoxi-benzociclobuten-1-carboxílico bruto. La mezcla es agitada 5 horas a la temperatura ambiente en atmosfera de nitrógeno. A continuación se añade lentamente, enfriando y con agitación fuerte, 10,3 cc de agua, 10,3 cc de disolución acuosa de sosa al 15% y finalmente 30,9 cc de agua. Se separa el precipitado inorgánico. Se seca la disolución en tetrahidrofurano sobre sulfato sódico y a continuación se filtra y evapora. La destilación del residuo oleoso a alto vacío nos proporciona el 1-(hidroximetil)-5-metoxi-benzociclobuteno en forma de aceite incoloro de punto de ebullición $P_{0,2}$ 100-101°.
- 10.
15. Se disuelven 31,9 g de 1-(hidroximetil)-5-metoxi-benzociclobuteno en 200 cc de piridina absoluta y bajo enfriamiento a 0° y poco a poco se mezclan con 37,2 g de cloruro de p-toluensulfonilo finamente pulverizado. La temperatura no debe sobrepasar los 15°. La mezcla se deja durante 24 horas a la temperatura ambiente y entonces se vierte sobre hielo..Se separa el éster del ácido p-toluen sulfónico que se extrae con éter. La fase etérea se extrae con ácido clorhídrico 2N, se lava con disolución de bicarbonato sódico al 5% y con agua,
- 20.
- 25.
30. se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se



obtiene así el 1-(p-toluensulfonyloximetil)-5-metoxi-benzociclobuteno, como residuo cristalino, que puede transformarse sin posterior purificación (punto de fusión 64-67° en etanol/agua).

5. Por reacción del 1-(p-toluensulfonyloximetil)-5-metoxi-benzociclobuteno con N-etilbenzocilamina se obtiene el clorhidrato de 1-(N-bencil-etilmetilamino)-5-metoxibenzociclobuteno, de punto de fusión 185-188°:

10. Ejemplo 4 -

- Se hierve durante 36 horas 1,0 g de 1-(N-acetil-etilmetilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno en 10 cc de alcohol etílico al 90% que contienen 1,3 g de hidróxido sódico. Se lleva la mezcla a 20° y se recoge en éter. La fase etérea es lavada tres veces con agua y se extrae la amina con ácido clorhídrico 2N. Por medio de sosa 2N se alcaliniza la fase acuosa y se extrae con éter la amina obtenida y a continuación se seca y evapora la disolución etérea. Por disolución del residuo con acetato de etilo y mezcla posterior con cloruro de hidrógeno en este disolvente se obtiene el clorhidrato del 1-(etilmetilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno que puede recristalizarse en etanol/acetato de etilo y es idéntico al producto descrito en el Ejemplo 1.

25. Ejemplo 5 -

30. Se ponen en un tubo, que se cierra, 10,0 g de 1-(p-toluensulfonyloximetil)-5-metoxi-benzociclobuteno (véase Ejemplo 3) y 100 cc de etilamina.



5. absoluta y se calienta dos horas a 160-170°. A continuación se enfría la mezcla y se vierte sobre hielo. Se extrae con éter el producto de la reacción. Después de lavar varias veces con agua la fase etérea, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora. El aceite pardo que queda como residuo es disuelto en acetato de etilo y mezclado con cloruro de hidrógeno disuelto en el mismo. Cristaliza así el clorhidrato de 1-(etilmetilamino)-
10. 5-metoxi-benzociclobuteno que es idéntico al producto descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 6 -

15. Se disuelven 100 mg de clorhidrato de 1-(etilmetilamino)-5-hidroxi-benzociclobuteno en 20 cc de alcohol absoluto y después de dejarlo 24 horas a la temperatura ambiente, se mezcla poco a poco con 4,0 cc de una disolución etérea de diazometano 0,5 molar. La mezcla se evapora, se recoge en cloruro de metileno y se lava con disolución
20. acuosa de sosa 2N. La disolución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se mezcla con cloruro de hidrógeno en el mismo disolvente. El producto precipitado funde a 155-
25. 159°. Por recristalización en isopropanol se obtiene clorhidrato de 1-(etilmetilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno que es idéntico al producto descrito en el Ejemplo 1.

30. El clorhidrato de 1-(etilmetilamino)-5-hidroxi-benzociclobuteno, utilizado como material



de partida, puede ser obtenido como sigue:

- Se enfrían a -75° 77 g de β -(3-bromo-4-metoxifenil)-propanonitrilo en 380 cc de cloruro de metileno libre de agua y alcohol. A esta temperatura se le añade poco a poco, bajo agitación, una disolución enfriada también a -75° de 152 g de tribromuro de boro en 480 cc de cloruro de metileno libre de agua y alcohol. A continuación se deja alcanzar a la mezcla la temperatura ambiente y reposar durante la noche. Entonces se descompone cuidadosamente la mezcla con agua helada y se diluye con cloruro de metileno hasta que el producto sólido pasa a la disolución. La disolución orgánica se lava cinco veces con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora. Se obtiene así un aceite rojo parduzco que empieza a cristalizar. Se recoge en éter y se extrae tres veces con sosa 2N helada. Se acidifica la disolución alcalina de fenolato con una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y agua (1:1), bajo enfriamiento, y el fenol libre se extrae con éter. La disolución etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora. Se obtiene así el β -(3-bromo-4-hidroxifenil)-propanonitrilo, de punto de fusión $82-87^{\circ}$.
5. Se hierve a reflujo y con agitación, 5 horas, una disolución de 57,6 g de β -(3-bromo-4-hidroxifenil)-propanonitrilo, 52,3 g de bromuro de bencilo y 38,0 g de potasa anhidra en 150 cc de isopropanol. La mezcla se filtra y evapora, y se destila el residuo en alto vacío. Se obtiene así el
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



β - [3-bromo-4-(oxibencil)-fenil] -propanonitrilo de punto de ebullición $P_{e_{0,05}}$ 170-182°, que cristaliza con el tiempo.

5. En una disolución de amida sódica, obtenida a partir de 28,0 g de sodio metálico, 150 mg de nitrato férrico y 800 cc de amoniaco líquido, se añaden, en 3 minutos, 69 g de β - [3-bromo-4-(oxibencil)-fenil] -propanonitrilo. A continuación se agita aproximadamente 30 minutos a la temperatura
10. de ebullición del amoniaco líquido y entonces se añaden poco a poco y con cuidado, 88 g de cloruro amónico y se deja que el amoniaco se evapore. Se añaden unos 700 cc de agua al residuo sólido, se agita bien y se extrae con éter. Se lava cinco veces con agua la disolución etérea, se seca sobre
15. sulfato sódico, se filtra y evapora. La masa cristalina parda que constituye el residuo se recristaliza en etanol al 95%, con lo que se obtiene el 1-ciano-5-oxibencil-benzociclobuteno en forma de cristales amarillos de punto de fusión 107-109°.
- 20.

- En un autoclave de dos litros, en 500 cc de alcohol absoluto y 500 cc de amoniaco líquido, a 80-90° y una presión de hidrógeno de 80 at. se hidrogena amina, en dos horas, 30,6 g de 1-ciano-5-oxibencil-benzociclobuteno. Después de enfriar, se deja evaporar el amoniaco y se filtra por tierra de diatomeas. Se evapora a vacío a 40° el filtrado y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se mezcla con ácido clorhídrico disuelto también en él.
- 25.
30. Cristaliza así el clorhidrato de 1-(metilamino)-5-



oxibencil-benzociclobuteno, de punto de fusión 152º-155º.

5. Se acetilan, con 30 cc de anhídrido acético y 3 cc de piridina, 6,4 g de 1-(metilamino)-5-oxibencil-benzociclobuteno. El 1-(acetilmetilamino)-5-oxibencil-benzociclobuteno se separa por cristalización y puede ser recristalizado de alcohol. Punto de fusión 111-113º.

10. 7,2 g de 1-(acetilmetilamino)-5-oxibencil-benzociclobuteno bruto se reducen a 1-(etilmetilamino)-5-oxibencil-benzociclobuteno con 2,7 g de hidruro de litio y aluminio en 120 cc de tetrahidrofurano absoluto. El clorhidrato de 1-(etilmetilamino)-5-oxibencil-benzociclobuteno funde a 181-185º.

15. 1,5 g de clorhidrato de 1-(etilmetilamino)-5-oxibencil-benzociclobuteno se desbencilan en 25 cc de etanol con hidrógeno en presencia de 150 mg de negro de paladio al 10% y a la temperatura ambiente. Después de 4 horas es absorbido un equivalente de hidrógeno. La mezcla se filtra y evapora. El residuo vítreo cristaliza al diluirlo con cloruro de metileno y puede ser recristalizado en alcohol-acetato de etilo. Se obtiene así el clorhidrato de 1-(etilmetilamino)-5-hidroxi-benzociclobuteno, de punto de fusión 181-185º.

25.

Ejemplo 7 -

30. Se añaden, poco a poco y bajo enfriamiento, en un espacio de 2 horas, 1,56 g de yoduro de etilo en 10 cc de isopropanol a una disolución de 1,6 g de 1-(metilamino)-5-metoxibenzociclobuteno y



- 4,8 g de potasa anhidra en 10 cc de isopropanol. Se agita 12 horas a la temperatura ambiente, se filtra y se evapora el filtrado. Se recoge en éter el residuo parcialmente sólido y se separa por filtración
5. la sal cuaternaria insoluble. Se evapora el filtrado, que contiene 1-(metilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno, 1-(etilmetilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno y 1-(dietilmetilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno. El residuo es separado en sus componentes por cromatografía de gases en una columna SE 30 al 3% (goma de silicona sobre chromoport XXX 60/80 mallas silanizado). Se obtiene así el 1-(etilmetilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno, cuyo clorhidrato es idéntico con el producto descrito en el Ejemplo 1.
- 10.
15. Ejemplo 8 -
- Se disuelven 500 mg de 1-formil-5-metoxi-benzociclobuteno bruto en 5 cc de alcohol absoluto, se mezcla con 2 g de etilamina anhidra bajo enfriamiento con hielo y se calienta dos horas a 40°-50°. A continuación, enfriando con hielo, se añaden 500 mg de hidruro de boro y sodio en 2 cc de agua. La mezcla se mantiene unos 15 minutos a 0°, después 15 minutos a la temperatura ambiente y, finalmente, se diluye con agua. Se extrae la amina con éter y
20. la disolución etérea se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora. El residuo disuelto en acetato de etilo dá con cloruro de hidrógeno en acetato de etilo el clorhidrato de 1-(etilmetilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno en forma cristalina, producto idéntico al descrito en el Ejemplo 1.
- 25.
- 30.



26

El 1-formil-5-metoxi-benzociclobuteno utilizado como material de partida puede ser obtenido como sigue:

5. Se añade gota a gota en un intervalo de 45 minutos, a -75° con agitación y en atmósfera de nitrógeno, 90 cc de una disolución, al 20%, de hidruro de isobutilo y aluminio en tolueno a 2,0 g de 1-ciano-5-metoxibenzociclobuteno en 200 cc de tolueno absoluto. A continuación se agita durante 2 horas
10. a -75° y a la misma temperatura se le añaden, entonces, 29 cc de isopropanol. Se lleva la mezcla a 0° y se diluye con 400 cc de éter.

15. 175 cc de esta mezcla se agitan fuertemente durante una hora con 50 cc de ácido clorhídrico 2N. Se separa la disolución etérea, se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora. Se obtiene así como residuo el 1-formil-5-metoxi-benzociclobuteno que en el espectro infrarrojo presenta las bandas típicas de aldehidos a 3,75 y 5,82 μ .
- 20.

Ejemplo 9 -

25. Tabletetas con un contenido de 10 mg de clorhidrato de 1-(etilmetilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno pueden obtenerse por ejemplo con la siguiente composición.



por tableta

	clorhidrato de 1-(etilmetilamino)-	
	5-metoxi-benzociclobuteno	10,0 mg
	almidón de trigo	40,0 mg
5.	lactosa	60,0 mg
	ácido silícico coloidal	5,0 mg
	almidón maranta	15,0 mg
	talco	9,0 mg
	estearato magnésico	1,0 mg
		<hr/>
10.		140,0 mg

Obtención:

Se mezcla el clorhidrato de 1-(etilmetilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno con una parte del almidón de trigo, con la lactosa y el ácido silícico coloidal, y se pasa la mezcla por un tamiz. El almidón de trigo restante se mezcla con una cantidad cinco veces mayor de agua al baño María y se amasa con esta pasta la mezcla en polvo, hasta que se forme una masa ligeramente plástica. Se hace pasar esta masa por un tamiz de unos 3 mm de anchura de malla, se seca y se pasa otra vez por un tamiz el granulado seco. Entonces se mezcla con el almidón de maranta, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla obtenida se prensa en tabletas de 140 mg de peso.

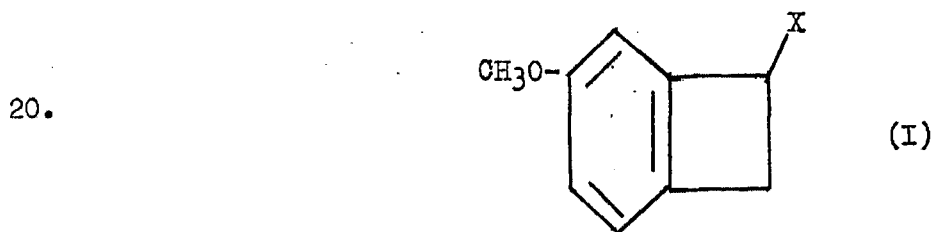
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposicio-

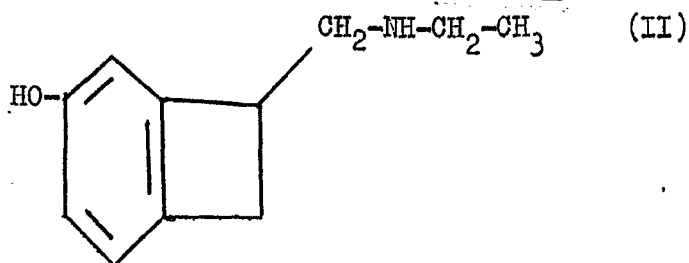


5. nes anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Suiza con fechas, 28 de diciembre de 1.965, nº 17971/65, y 16 de noviembre de 1.966, nº 16442/66, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-(ETILMETILAMINO)-5-METOXI-BENZOCICLOBUTENO"; caracterizándose por lo siguiente:

10. 15. 1ª.- Procedimiento para la obtención de 1-(etilmetilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno, caracterizado porque en una combinación de la fórmula I



25. donde X es un resto transformable en el grupo etilmetilamino, se realiza esta transformación, o una combinación de la fórmula II



se metila en el grupo hidroxilo y, si se desea, se transforman las bases libres obtenidas en sus sales o las sales obtenidas en las bases libres.

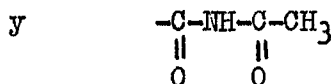
10.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se reduce una combinación de fórmula I, en donde X significa un resto transformable por reducción en el grupo etilmetilamino.

15.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque son reducidos a grupos metilenos los grupos carbonilos en una combinación de fórmula I, en donde X representa uno de los grupos:

20.



25.

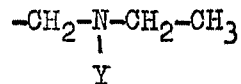
4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque se emplea como reductor hidruro de litio y aluminio.

30.

5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se reduce una



combinación de la fórmula I, en donde X significa el resto:



5.

siendo Y un resto desdoblable por reducción.

6^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a, 2^a y 5^a, caracterizado por la hidrogenación de combinaciones en donde Y es un resto

α -arilalquílico o α -arilalcoxicarbonilo.

10.

7^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a, 2^a y 5^a, caracterizado por la reducción de combinaciones en que Y representa un resto 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo.

15.

8^a.- Procedimiento según la reivindicación 7^a, caracterizado porque la reducción se efectúa con cinc en ácido acético.

20.

9^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a, 2^a y 5^a, caracterizado porque se reducen combinaciones en que Y es un grupo oxi-toluen-sulfonilo.

25.

10^a.- Procedimiento según la reivindicación 9^a, caracterizado porque se emplea, como reductor, sodio en amoniaco líquido.

11^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se hidroliza una combinación de fórmula I, en donde X significa un resto transformable en el grupo etilmetilamino por hidrólisis.

30.

12^a.- Procedimiento según las reivindi-



caciones 1ª y 11ª, caracterizado por la hidrólisis de una combinación con fórmula I, donde X representa el grupo:



siendo Y' un resto hidrolizable.

10.

13ª.- Procedimiento según la reivindicación 12ª, caracterizado porque se hidroliza una combinación en que Y' representa un resto acilo.

15.

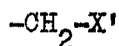
14ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 12ª y 13ª, caracterizado porque se hidroliza una combinación en donde Y' significa un resto alcancilo, benzoilo, fenilalcancilo, carboalcoxi o arilalcoxicarbonilo.

15.

15ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11ª a 14ª, caracterizado porque la hidrólisis se lleva a cabo con medios básicos.

20.

16ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en una combinación de la fórmula I, donde X es el resto:

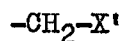


25.

y X' es transformable, se cambia X' en el grupo etilmetilamino.

30.

17ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 16ª, caracterizado porque se hace reaccionar con etilamina una combinación de la fórmula I, donde X representa el grupo:

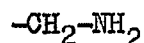


y X' es un grupo hidroxilo esterificado capaz de reacción.

5. 18ª.- Procedimiento según la reivindicación 17ª, caracterizado por ser X' un átomo de halógeno o un grupo oxiarilsulfonilo.

10. 19ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hace reaccionar con etilamina una combinación de la fórmula I, en donde X representa el resto formilo y el producto de condensación obtenido se reduce simultánea o subsiguientemente.

15. 20ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se etila una combinación con la fórmula I, en donde X prepresenta el resto:



20. 21ª.- Procedimiento según la reivindicación 20ª, caracterizado porque la etilación se verifica por reacción con acetaldehído y reducción, simultánea o ulterior, del producto de condensación obtenido.

25. 22ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 19ª y 21ª, caracterizado porque la reducción se efectúa con hidrógeno en presencia de un catalizador.

30. 23ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19ª y 21ª, caracterizado porque



la base de Schiff que se obtiene como producto de condensación se reduce con un dihidruro de metal alcalino.

5. 24^a.- Procedimiento según la reivindicación 20^a, caracterizado porque se lleva a cabo la etilación por reacción con un éster de etanol reaccionable.

10. 25^a.- Procedimiento según la reivindicación 24^a, caracterizado porque se utiliza como éster de etanol sulfato o halogenuro de etilo.

26^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se sustituye la combinación de fórmula II por una de sus sales metálicas.

15. 27^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se hace reaccionar la combinación de la fórmula II en presencia de medios de condensación que forman sales metálicas.

20. 28^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a, 26^a y 27^a, caracterizado porque se lleva a cabo la metilación con un éster de metanol.

25. 29^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26^a - 28^a, caracterizado porque la metilación se efectúa con sulfato de metilo o un halogenuro de metilo.

30^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque la combinación de fórmula II se metila con diazometano.

30. 31^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a - 30^a, caracterizado porque

26 DIC. 1966

se parte de una combinación que se obtiene como pro
ducto intermedio en un estadio cualquiera del proce
so y se realizan los pasos restantes, o se interrum
pe el proceso en un estadio cualquiera, o se obtie
nen las sustancias de partida bajo las condiciones
de reacción, o en casos dados se utilizan los comp
o nentes en forma de sus sales.

5.

32ª.- "Procedimiento para la obtención
de 1-(etilmetilamino)-5-metoxi-benzociclobuteno",
tal y como queda substancialmente descrito en la
presente Memoria.

10.

Esta Memoria consta de treinta hojas es
critas a máquina por una sola cara.

26 DIC. 1966

Madrid,

CIBA SOCIEDAD ANONIMA.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
Firmado: F. Hernández Rutz