



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 27.XII.1966 (P 118 192)

Pierwszeństwo: 28.XII.1965 dla zastrz.
1—10
Szwajcaria

Opublikowano: 20.VIII.1971

Kl. 12 o, 25

MKP C 07 c, 13/06

UKD

Właściciel patentu: CIBA S.A., Bazylea, Szwajcaria

Sposób wytwarzania 1-(etyloaminometylo)-5-metoksy-benzocyklobu- tenu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-(etyloaminometylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu o wzorze 1, i/lub jego soli, który stanowi nowy związek o cennych właściwościach farmakologicznych.

Wykazuje on szczególnie działanie przeciwkaszlowe u kota, jak również wybiórczo hamujące działanie na aktywność wydechową. Wskazują na to doświadczenia przeprowadzone na zwierzętach, np. u narkotyzowanego gołębia po zamknięciu tchawicy. Inne doświadczenia ze zwierzętami, np. przeprowadzone na królikach, wykazują działanie antymorfinowe. Nowy związek może dlatego znaleźć zastosowanie jako środek przeciwkaszlowy i przeciwbólowy. Np. przy dożylnym podawaniu związku według wynalazku w postaci jego chlorowodoru w dawkach 3—10 mg/kg przejawia się u kota wyraźne działanie przeciwkaszlowe, a już w dawkach 0,3 mg/kg u gołębia występuje widoczne hamowanie wydechu, jak również już w dawkach 0,3 mg/kg u królika wyraźne działanie morfinoantagonistyczne.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku są również cennymi produktami pośrednimi do wytwarzania innych użytecznych substancji, zwłaszcza związków farmakologicznie czynnych.

Sposób według wynalazku prowadzi się w oparciu o znane reakcje.

Sposób ten polega na tym, że albo związek o wzorze 2, w którym X oznacza rodnik o wzorze 3, 4 lub 5 poddaje się redukcji w celu przeprowadzenia grupy karbonylowej lub grup karbonylowych w grupę metylenową lub w grupy metylenowe, albo redukuje się związek

2

o wzorze 6, w którym Y oznacza dający się odszczepić rodnik taki jak α -aryloalkilowy, α -aryloalkoksykarbonylowy, 2,2,2-trójkloroetoksykarbonylowy albo grupę toluenosulfonyloksylową, albo związek o wzorze 7, w którym Y' oznacza dający się odszczepić rodnik, taki jak rodnik acylowy, alkanoilowy, benzoilowy, fenyloalkanoilowy, karbalkoksyloxy albo aryloalkoksykarbonylowy, poddaje się hydrolizie, albo związek o wzorze 8 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze X''-CH₂-CH₃, przy czym jeden z rodników X' i X'' występujących w wymienionych substratach oznacza rodnik wymienny, taki jak zestryfikowaną grupę hydroksylową, lub atom chlorowca albo grupę arylosulfonyloksylową, a drugi grupę NH₂, lub też w związku o wzorze 9, w którym X₀ oznacza rodnik o wzorze -CH=N-CH₂-CH₃ albo -CH₂-N=CH-CH₃, poddaje się redukcji wiązanie azometynowe, albo metyluje się związek o wzorze 10 lub jego sól z metalem, po czym ewentualnie otrzymaną wolną zasadę przeprowadza się w jej sól lub otrzymaną sól, uzyskaną w przypadku użycia substratów w postaci soli, przeprowadza się w wolną zasadę.

W przypadku redukcji związku o wzorze 2, zawierającego jako podstawnik X grupy o wzorze 3, 4 i 5, redukcję do grupy etyloaminometylowej prowadzi się w znany sposób, np. za pomocą środka redukującego amid, jak podwójny wodorek metali lekkich. Redukcję można np. przeprowadzić korzystnie przez działanie wodorkiem glinu i metalu alkalicznego, np. wodorkiem litowo-glinowym lub sodowo-glinowym, albo wodorkiem glinu i metalu ziem alkalicznych, np. wodorkiem magnezowo-

-glinowym lub samym wodorkiem glinu. W razie potrzeby można również stosować środki redukujące razem z aktywatorami, np. z chlorkiem glinu.

Redukcję można np. przeprowadzić także elektrolitycznie przy zastosowaniu katod o wysokim nad napięciu, np. rtęciowych, z amalgamatu ołowiu lub ołowio-
wych. Jako ciecz katodową stosuje się np. mieszanie wody, kwasu siarkowego i kwasu niskoalkilokarboksylo-
wego, np. kwasu octowego albo propionowego. Zastoso-
wane anody mogą być wykonane z platyny, węgla lub
ołowiu, a jako ciecz anodową stosuje się korzystnie
kwas siarkowy.

W przypadku odszczepiania na drodze redukcji rod-
nika Y ze związku o wzorze 6 przez redukcję korzystnie
stosuje się związek, w którym Y oznacza rodnik α -ary-
loalkilowy, np. rodnik benzyłowy, albo rodnik α -arylo-
alkoksylowy, np. rodnik karbobenzoksylowy. Rodniki
te można odszczepić np. przez hydrogenolizę, np. przez
redukcję katalitycznie pobudzanego wodoru, jak np.
wodoru w obecności katalizatora uwodorniania, np. ka-
talizatora palladowego lub platynowego. Y w wyżej wy-
mienionym związku może jednak oznaczać również rod-
nik 2,2,2-tróchloroetoksykarbonyłowy, który odszczepia
się przez redukcję, stosując jako środek redukujący ko-
rzystnie wodór in statu nascendi, otrzymany np. przez
działanie metali albo stopów metali np. na kwasy karbo-
ksylowe, alkohole lub wodę.

Korzystnie stosuje się cynk lub stopy cynku w kwasie
octowym. Można również stosować związki chromu
dwuwartościowego, np. chlorek lub octan. Y w związku
o wzorze 6 może również oznaczać grupę arylosulfony-
lową, np. grupę toluenosulfonylową, którą odszczepia się
w znany sposób przez redukcję wodorem in statu nas-
cendi, otrzymanym np. przy użyciu sodu w ciekłym
amoniaku.

W przypadku, kiedy w związku o wzorze 7 Y' ozna-
cza rodnik acylowy, np. rodnik alkanoilowy, przede
wszystkim niższy rodnik alkanoilowy, jako rodnik ace-
tyłowy, benzoilowy, fenyloalkanoilowy, karbalkoksyl-
owy, np. rodnik trzeciorzędowy butyloksykarbonyłowy,
karbocetoksylowy albo karbometoksylowy, lub rodnik
aryloalkoksykarbonyłowy, np. rodnik karbobenzoksyl-
owy, rodnik ten odszczepia się na drodze hydrolizy.

Hydrolityczne odszczepianie rodnika Y' można prze-
prowadzić znany sposóbem za pomocą środków hydrol-
izujących, np. w obecności rozcieńczonych kwasów mi-
neralnych, jak kwas siarkowy albo kwasy chlorowco-
wodorowe, albo korzystnie w obecności środków zasa-
dowych, np. wodorotlenków alkaliów, jak wodorotlenek
sodowy.

W przypadku prowadzenia reakcji związku o wzorze
8 ze związkiem o wzorze $X''-CH_2-CH_3$, w których to
związkach jeden z podstawników X' i X'' ma wyżej
podane znaczenie, a drugi oznacza reaktywnie zestryfi-
kowaną grupę hydroksylową, korzystnie stosuje się tak-
że związki, w których grupy hydroksylowe zestryfiko-
wane są silnymi kwasami nieorganicznymi lub organicz-
nymi, korzystnie kwasami chlorowcowodorowymi, np.
kwasem chlorowodorowym, bromowodorowym, jodowo-
dorowym, siarkowym, albo kwasami arylosulfonyowymi,
np. kwasem benzenosulfonyowym albo toluenosulfony-
wym.

W przypadku redukcji związku o wzorze 9, w którym
X₀ zawiera rodnik azometynowy, redukcję prowadzi się
w znany sposób, np. przy użyciu wodoru w obecności

katalizatora, np. palladowego lub niklowego. Redukcję
można jednak przeprowadzić również za pomocą po-
dwojnego wodorku metali lekkich, np. wodorku metalu
alkalicznego i metalu ziem alkalicznych, jak wodorek
sodowo-borowy lub glinowo-litowy. Stosowane w tym
przypadku jako materiał wyjściowy zasady Schiff'a moż-
na wytwarzać również in situ.

Można np. poddać 1-formylo-5-metoksybenzocyklobu-
ten reakcji z etyloaminą albo 1-(aminometylo)-5-meto-
ksybenzocyklobuten z aldehydem octowym w warun-
kach redukujących, np. w obecności wodoru i kataliza-
torów uwodornienia, np. katalizatorów platynowych,
palladowych lub niklowych. Tworzy się przy tym bez-
pośrednio odpowiednia podana wyżej zasada Schiff'a,
którą następnie według wynalazku poddaje się redukcji.

W przypadku metylowania związku o wzorze 9 prze-
prowadza się korzystnie reakcję ze związkami metyłu-
jącymi, np. z reaktywnymi estrami metanolu lub dwu-
azometanem. Jako reaktywne estry stosuje się korzystnie
wyżej wymienione, np. halogenki metylu, siarczany me-
tylu albo odpowiednie estry kwasów sulfonowych, tak
jak np. jodek metylu, siarczan metylu albo ester metylo-
wy kwasu p-toluenosulfonowego.

Metylowaniu reaktywnymi estrami poddaje się 1-(ety-
loaminometylo)-5-hydroksy-benzocyklobuten korzystnie
w postaci jego soli z metalami, zwłaszcza z metalami
alkalicznymi, np. w postaci soli sodowej lub potasowej,
albo przeprowadza się reakcję w obecności środków
kondensacyjnych tworzących takie sole, np. w obecności
alkoholanów i wodorków metali alkalicznych albo ami-
dów.

Wymienione reakcje przeprowadza się w znany spo-
sób, ewentualnie w obecności środków rozcieńczających
i/albo zagęszczających, w niskiej, normalnej albo pod-
wyższonej temperaturze w otwartym albo zamkniętym
naczyniu pod ciśnieniem.

Zależnie od warunków procesu i substancji wyjścio-
wych otrzymuje się produkty końcowe w postaci wolnej
albo w objętej także wynalazkiem postaci ich soli. Sole
produktów końcowych można przeprowadzić znany
sposobem, np. za pomocą alkaliów lub wymieniaczy jo-
nowych, w wolne zasady. Z tych ostatnich można otrzy-
mać sole przez wymianę z kwasami organicznymi albo
nieorganicznymi, zwłaszcza z takimi, które nadają się
do tworzenia soli terapeutycznie użytecznych.

Jako takie kwasy można stosować np.: kwasy chlorow-
cowodorowe, kwasy siarkowe, kwasy fosforowe, kwas
azotowy, kwas nadchlorowy; alifatyczne, alicykliczne,
aromatyczne albo heterocykliczne kwasy karboksylowe,
np. kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy,
glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy,
askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy, hydroksy-
maleinowy albo pirogronowy; kwas fenylooctowy, ben-
zoesowy, p-aminobenzoesowy, antranilowy, p-hydroksy-
benzoesowy, salicyłowy albo p-aminosalicyłowy, kwas
embonowy, albo kwasy sulfonowe, np. kwas metanosul-
fonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, ety-
lenosulfonowy, kwasy chlorowcobenzenosulfonowe, to-
luenosulfonowe, naftalenosulfonowe albo kwas sulfani-
lowy; metioninę, tryptofan, lizynę albo arginę.

Te lub inne sole nowych związków, otrzymanych spo-
sobem według wynalazku, jak np. pikryniany, mogą słu-
żyć także do oczyszczania otrzymanych zasad, przy czym
zasady przeprowadza się w sole, oddziela je i z soli
ponownie uwalnia się wolne zasady. Stosowane w spo-

sobie według wynalazku substancje wyjściowe są znane albo otrzymuje się je znanymi metodami.

Nowy związek otrzymany sposobem według wynalazku można stosować jako środek leczniczy, np. w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają go w wolnej postaci albo w postaci jego soli, w mieszaninie z farmaceutycznym nośnikiem organicznym albo nieorganicznym, stałym albo ciekłym, nadającym się do zastosowania dojelitowego albo pozajelitowego.

Do sporządzania środka leczniczego można stosować takie substancje, które nie reagują z tymi nowymi związkami, jak np. wodę, żelatynę, laktozę, skrobię, alkohol stearylowy, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, gumę, glikole propylenowe, wazelinę, cholesterinę albo inne znane nośniki środków leczniczych. Otrzymane preparaty farmaceutyczne można stosować np. w postaci tabletek, drażetek, opłatków albo w postaci płynnej jako roztwory, zawiesiny lub emulsje. Mogą one być ewentualnie wyjałowione i/albo zawierać substancje pomocnicze, np. środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające albo emulgujące, pośredniki rozpuszczania lub sole zmieniające ciśnienie osmotyczne albo środki buforujące. Mogą także zawierać inne substancje wartościowe pod względem terapeutycznym. Preparaty farmaceutyczne otrzymuje się znanymi metodami.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku można także stosować w weterynarii, np. w jednej z wyżej wymienionych postaci, albo w postaci paszy lub dodatków do paszy dla zwierząt. Stosuje się przy tym np. znane środki rozrzedzające i rozcieńczające albo pasze.

Sposób według wynalazku objaśniono bliżej w następujących przykładach. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Do 27 g wodoru glinowo-litowego, mieszając i oziębiając lodem, dodaje się ostrożnie 600 ml absolutnego czterowodorofuranu. Następnie dodaje się 69 g 1-(acetyloaminometylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu w 600 ml absolutnego czterowodorofuranu, mieszając i oziębiając. Mieszaninę reakcyjną gotuje się następnie pod suchym azotem w ciągu 10 godzin, po czym do oziębionej mieszaniny wkrapla się ostrożnie, oziębiając lodem i silnie mieszając, 27 ml wody, potem 27 ml 15% roztworu sodowego i w końcu 81 ml wody.

Wytrącony osad odsącza się w próżni przez cellit. Pozostałość na naczey przemycza się czterowodorofuranem. Przesącz suszy się nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje w próżni. Otrzymany jako pozostałość olej rozpuszcza się w octanie etylu i zadaje chlorowodorem rozpuszczanym w kwasie octowym, przy czym wytrąca się chlorowodorek 1-(etyloaminometylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu o wzorze II w postaci bezbarwnej soli. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i octanu etylu otrzymuje się bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 169—171°.

Zastosowany jako substancja wyjściowa 1-(acetyloaminometylo)-5-metoksybenzocyklobuten można otrzymać następująco:

Do mieszaniny 62 g 1-(aminometylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu i 30 g absolutnej pirydyny dodaje się, oziębiając i mieszając, 300 ml świeżo destylowanego bezwodnika kwasu octowego w taki sposób, aby temperatura wewnętrzna nie przekroczyła 40—50°C. Następnie pozostawia się w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej i odparowuje pod próżnią w temperaturze

60—70°. Pozostałość pobiera się w eterze i wytrąsa kilkakrotnie z roztworem wodorowęglanu sodowego. Eterowy roztwór suszy się nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Otrzymany w postaci osadu 1-(acetyloaminometylo)-5-metoksy-benzocyklobuten suszy się w wysokiej próżni. Stosuje się go bez dalszego oczyszczania do redukcji wodorkiem glinowo-litowym.

Przykład II. Do 8,8 g wodoru glinowo-litowego w 175 ml absolutnego czterowodorofuranu wkrapla się, mieszając i oziębiając lodem, 19,0 g amidu kwasu N-etylo-5-metoksy-benzocyklobuteno-1-karboksyłowego w 175 ml absolutnego czterowodorofuranu. Mieszaninę reakcyjną gotuje się następnie w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie oziębiając lodem wkrapla się 8,8 ml wody, 8,3 ml 15% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 26,4 ml wody. Nieorganiczny osad odsącza się przez naczey.

Otrzymany w przesączu roztwór czterowodorofuranu suszy się nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Pozostały brunatny olej rozpuszcza się w octanie etylu i dodaje chlorowodor w octanie etylu. Wykrystalizowuje przy tym chlorowodorek 1-(etyloaminoetylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu w postaci bezbarwnych kryształów. Można go dalej oczyścić przez przekrystalizowanie z izopropanolu, otrzymując produkt identyczny z opisanym w przykładzie I.

Zastosowany jako materiał wyjściowy amid kwasu N-etylo-5-metoksy-benzocyklobuteno-1-karboksyłowego można otrzymać np. następująco:

20 g 1-cyjano-5-metoksy-benzocyklobutenu i 300 ml 20% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewa się w ciągu 12 godzin pod chłodnicą zwrotną. Chłodząc lodem, wkrapla się stężony kwas solny, przy czym wytrąca się kwas 5-metoksy-benzocyklobutenu-1-karboksyłowy. Odsącza się go przez naczey i następnie ekstrahuje w chlorku metylenu. Organiczny roztwór przemycza się czterokrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Otrzymuje się w ten sposób surowy, krystaliczny kwas 5-metoksy-benzocyklobutenu-1-karboksyłowy, który można użyć do następnej reakcji bez oczyszczania. Temperatura topnienia wynosi 93—96° (z etanolu/wody).

20 g tego kwasu ogrzewa się do wrzenia ze 100 ml chlorku tionylu w ciągu 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się w wyparce rotacyjnej w temperaturze 40°. Oleista pozostałość daje po destylacji w wysokiej próżni chlorek kwasu 5-metoksy-benzocyklobuteno-1-karboksyłowego w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 0,08 110—115°.

Do 5,4 g bezwodnej etyloaminy, 8 ml absolutnej pirydyny i 250 ml wolnego od alkoholu chlorku metylenu w temperaturze 15° wkrapla się 19,7 g chlorku kwasu 5-metoksy-benzocyklobuteno-1-karboksyłowego w 100 ml wolnego od alkoholu chlorku metylenu i miesza następnie w ciągu 30 minut. Mieszaninę reakcyjną przemycza się następnie 2n kwasem solnym i 2n roztworem sody, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Otrzymuje się w ten sposób jako pozostałość amid kwasu N-etylo-5-metoksy-benzocyklobuteno-1-karboksyłowego, który można dalej przerabiać bez dalszego oczyszczania.

Przykład III. 1,6 g chlorowodoru 1-(N-benzyl-etyloaminometylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu w 25 ml etanolu poddaje się redukcji w obecności 160 mg 10% węgla palladowego i gazowego wodoru, podczas której

ulega odszczepieniu benzyl. Po upływie 1,5 godziny zostaje pobrany 1,0 równoważnik wodoru i pobieranie wodoru jest zakończone. Roztwór po oddzieleniu od katalizatora przez odsączenie, odparowuje się w próżni w temperaturze 40°, przy czym z pozostałości wykryszalizowuje osad. Stałą pozostałość przekryszalizowuje się najpierw z etanolu-octanu etylu, a następnie z izopropanolu. Otrzymuje się w ten sposób chlorowoderek 1-(etyloaminometylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu, który jest identyczny z produktem opisanym w przykładzie I.

Zastosowany jako materiał wyjściowy chlorowoderek 1-(N-benzylometylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu można otrzymać np. następująco:

38 g nieoczyszczonego kwasu 5-metoksy-benzocyklobuteno-1-karboksyowego (porównaj przykład II) w 230 ml absolutnego czterowodorofuranu wkrapla się, oziębiając lodem i mieszając, do 10,3 g wodoru glinowo-litowego w 340 ml absolutnego czterowodorofuranu. Mieszaninę reakcyjną miesza się pod azotem w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie wkrapla się, oziębiając lodem i silnie mieszając, 10,3 ml wody, 10,3 ml 15% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i wreszcie 30,9 ml wody, po czym mieszaninę reakcyjną odsącza się przez naczynie od osadu nieorganicznego. Roztwór czterowodorofuranowy suszy się nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Destylacja oleistej pozostałości w wysokiej próżni daje 1-(hydroksymetylo)-5-metoksy-benzocyklobuten w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 0,2 100—101°.

31,9 g 1-(hydroksymetylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu rozpuszcza się w 200 ml absolutnej pirydyny i chłodząc lodem dodaje się porcjami 37,2 g drobno sproszkowanego chlorku p-toluenosulfonylu. Temperatura wewnętrzna nie powinna przy tym przekroczyć 15°. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się następnie w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie wylewa się mieszaninę reakcyjną na lód. Wydzielony ester kwasu p-toluenosulfonowego poddaje się ekstrakcji eterem. Fazę eterową ekstrahuje się 2n kwasem solnym, przemycia 5% roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Otrzymuje się w ten sposób 1-(p-toluenosulfonyloksymetylo)-5-metoksy-benzocyklobuten jako krystaliczną pozostałość, którą można dalej stosować bez dalszego oczyszczania. Temperatura topnienia 64—67° (z etanolu/wody).

Przez reakcję 1-(p-toluenosulfonyloksymetylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu z N-etylobenzylaminą otrzymuje się chlorowoderek 1-(N-benzylometylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu o temperaturze topnienia 185—188°.

Przykład IV. 1,0 g 1-(N-acetyloetyloaminometylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu gotuje się w 10 ml 90% etanolu, zawierającego 1,3 g wodorotlenku sodowego w ciągu 36 godzin. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się następnie w temperaturze 20° i ekstrahuje eterem. Fazę eterową przemycia się trzykrotnie wodą. Aminę ekstrahuje się 2 n kwasem solnym. Wodną fazę alkaliczy się 2n ługiem sodowym i uwolnioną aminę ekstrahuje się eterem, eterowy roztwór suszy i odparowuje. Po rozpuszczeniu pozostałości w octanie etylu i dodaniu chlorowodoru w estrze octowym otrzymuje się chlorowoderek 1-(etyloaminometylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu, który można przekryszalizować z etanolu-octanu etylu i jest identyczny z produktem opisanym w przykładzie I.

Przykład V. 10,0 g 1-(p-toluenosulfonyloksymetylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu (porównaj przykład III) i 100 ml absolutnej etylaminy zamyka się w temperaturze 0° w rurze do zatapiania i następnie ogrzewa w ciągu 2 godzin do temperatury 160—170°. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się i wylewa na lód. Produkt reakcji ekstrahuje się eterem. Wymytą kilkakrotnie wodą fazę eterową suszy się nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Pozostały brunatny olej rozpuszcza się w octanie etylu i dodaje chlorowodór w octanie etylu. Wykryszalizowuje przy tym chlorowoderek 1-(etyloaminometylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu, który jest identyczny z opisanym w przykładzie I.

Przykład VI. 100 mg chlorowodoru 1-(etyloaminometylo)-5-hydroksy-benzocyklobutenu rozpuszcza się w 20 ml absolutnego etanolu i dodaje porcjami w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej 4,0 ml 0,5-molowego eterowego roztworu dwuazometanu. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się, ekstrahuje chlorkiem metylenu i przemycia 2n wodnym roztworem sody. Roztwór w chlorku metylenu suszy się nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i traktuje chlorowodorem w octanie etylu. Wytrącający się produkt topi się w temperaturze 155—159°. Po dalszym przekryszalizowaniu z izopropanolu otrzymuje się chlorowoderek 1-(etyloaminometylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu, który jest identyczny z produktem opisanym w przykładzie I.

Zastosowany jako materiał wyjściowy chlorowoderek 1-(etyloaminometylo)-5-hydroksy-benzocyklobutenu można otrzymać np. następująco:

77 g nitrylu kwasu β-(3-bromo-4-metoksyfenylo)-propionowego w 380 ml bezwodnego i wolnego od alkoholu chlorku metylenu oziębia się do temperatury —75°. W tej temperaturze wkrapla się mieszając oziębiony do temperatury —75° roztwór 152 g trójbromku boru w 480 ml bezwodnego i wolnego od alkoholu chlorku metylenu. Następnie doprowadza się mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i pozostawia przez noc. Potem rozkłada się mieszaninę ostrożnie wodą z lodem i rozcieńcza chlorkiem metylenu dotąd, aż stały produkt przejdzie do roztworu. Organiczny roztwór przemycia się pięciokrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Otrzymuje się w ten sposób czerwono-brunatny olej, który zaczyna kryształizować. Ekstrahuje się go eterem i poddaje trzykrotnej ekstrakcji lodowato zimnym 2n ługiem sodowym.

Alkaliczny roztwór fenolanu zakwasza się, chłodząc, mieszaniną stężonego kwasu solnego i wody (1:1) i wydzielony fenol poddaje się ekstrakcji eterem. Eterowy roztwór przemycia się wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Otrzymuje się w ten sposób nitryl kwasu β-(3-bromo-4-hydroksyfenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 82—87°.

Roztwór 57,6 g nitrylu kwasu β-(3-bromo-4-hydroksyfenylo)-propionowego, 52,3 g bromku benzylu i 38,0 bezwodnego potażu w 150 ml izopropanolu gotuje się, mieszając, w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną sączy się i odparowuje. Pozostałość oddestylowuje się w wysokiej próżni. Otrzymuje się w ten sposób nitryl kwasu β-[3-bromo-4-(benzyloksy)fenylo]-propionowego o temperaturze wrzenia 0,05 170—182°, który pozostawia się do wykryszalizowania.

Do roztworu amidku sodowego, sporządzonego z

28,0 g sodu metalicznego, 150 mg azotanu żelazowego i 800 ml ciekłego amoniaku, wprowadza się w ciągu 3 minut 69 g nitrylu kwasu β -[3-bromo-4-(benzyloksy)-fenylo]-propionowego. Następnie miesza się jeszcze około 30 minut w temperaturze wrzenia ciekłego amoniaku. Potem wprowadza się ostrożnie porcjami 88 g chlorku amonowego i odparowuje się amoniak. Do suchej pozostałości dodaje się około 700 ml wody, dokładnie miesza i poddaje ekstrakcji eterem. Eterowy roztwór przemywa się pięciokrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Pozostałą brunatną krystaliczną masę przekrystalizowuje się z 95% etanolu, otrzymując 1-cyano-5-benzyloksy-benzocyklobuten w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 107–109°.

30,6 g 1-cyano-5-benzyloksy-benzocyklobutenu uowadnia się do aminy w 2-litrowym autoklawie w 500 ml absolutnego etanolu i 500 ml ciekłego amoniaku w temperaturze 80–90° i pod ciśnieniem wodoru 80 at w ciągu 2 godzin. Po oziębieniu odparowuje się amoniak i sączy przez ziemię okrzemkową. Przesącz odparowuje się w próżni w temperaturze 40°, a pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i traktuje chlorowodorem w octanie etylu. Krystalizuje przy tym chlorowoderek 1-(aminometylo)-5-benzyloksybenzocyklobutenu o temperaturze topnienia 152–155°.

6,4 g 1-(aminometylo)-5-benzyloksy-benzocyklobutenu acetyluje się za pomocą 30 ml bezwodnika kwasu octowego i 3 ml pirydyny. 1-(acetyloaminometylo)-5-benzyloksy-benzocyklobuten wykrystalizowuje i można go przekrystalizować z alkoholu. Temperatura topnienia 111–113°.

7,2 g nieoczyszczonego 1-(acetyloaminometylo)-5-benzyloksy-benzocyklobutenu redukuje się za pomocą 2,7 g wodoru glinowolitifowego w 120 ml absolutnego czterowodorofuranu do 1-(etyloaminometylo)-5-benzyloksy-benzocyklobutenu. Chlorowoderek 1-(etyloaminometylo)-5-benzyloksy-benzocyklobutenu topi się w temperaturze 181–185°.

1,5 g chlorowodoru 1-(etyloaminometylo)-5-benzyloksy-benzocyklobutenu odbenzylowuje się w 25 ml etanolu z wodorem w obecności 150 mg 10% węgla palladowego w temperaturze pokojowej. Po upływie około 4 godzin jest pobrany równoważnik wodoru. Mieszaninę reakcyjną sączy się i odparowuje. Szklista pozostałość krystalizuje przez zacieranie z chlorkiem metylenu, po czym przekrystalizowuje z mieszaniny alkoholu i octanu etylu. Otrzymuje się w ten sposób chlorowoderek 1-(etyloaminometylo)-5-hydroksy-benzocyklobutenu. Temperatura topnienia 181–185°.

Przykład VII. Do roztworu 1,6 g 1-(aminometylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu i 4,8 g bezwodnego potażu w 10 ml izopropanolu wkrapla się, oziębiając lodem, w ciągu 2 godzin 1,56 g jodku etylu w 10 ml izopropanolu. Miesza się dalej w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej, odsącza i odparowuje przesącz. Pozostałość, częściowo stałą, podejmuje się w eterze i odsącza nierozpuszczalną czwartorzędową sól. Przesącz zawierający 1-(aminometylo)-5-metoksy-benzocyklobuten, 1-(etyloaminometylo)-5-metoksy-benzocyklobuten i 1-(dwuetyloaminometylo)-5-metoksybenzocyklobuten odparowuje się i pozostałość rozdziela na składniki metodą chromatografii gazowej na kolumnie —30 3% SE (guma silikonowa silanowana na Chromport XXX 60/80 mesh). Otrzymuje się w ten sposób 1-(etyloamino-

metylo)-5-metoksy-benzocyklobuten, którego chlorowoderek jest identyczny z produktem opisanym w przykładzie I.

Przykład VIII. 500 mg nieoczyszczonego 1-formylo-5-metoksy-benzocyklobutenu rozpuszcza się w 5 ml absolutnego etanolu, dodaje 2 g bezwodnej etyloaminy, oziębiając lodem, i ogrzewa w ciągu 2 godzin do temperatury 40–50°. Następnie dodaje się, oziębiając lodem, 500 mg wodoru borowo-sodowego w 2 ml wody. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w ciągu 15 minut w temperaturze 0°, 15 minut w temperaturze pokojowej i następnie rozcieńcza wodą. Aminę ekstrahuje się eterem. Roztwór eterowy suszy się siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Na pozostałość, rozpuszczoną w octanie etylu, działa się chlorowodorem w octanie etylu otrzymując chlorowoderek 1-(etyloaminometylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu w postaci krystalicznej, który jest identyczny z produktem opisanym w przykładzie I.

Zastosowany jako materiał wyjściowy 1-formylo-5-metoksy-benzocyklobuten można otrzymać następująco:

Do 2,0 g 1-cyano-5-metoksy-benzocyklobutenu w 200 ml absolutnego toluenu wkrapla się w temperaturze —75° w atmosferze azotu, mieszając, 90 ml 20% roztworu wodoru dwuizobutyloglinowego w toluenie w ciągu 45 minut. Doprowadza się mieszaninę reakcyjną do temperatury 0° i rozcieńcza za pomocą 400 ml eteru. 175 ml tej mieszaniny reakcyjnej wytrząsa się silnie w ciągu 1 godziny z 50 ml 2n kwasu solnego. Fazę eterową oddziela się, przemywa trzykrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Otrzymuje się w ten sposób jako pozostałość 1-formylo-5-metoksy-benzocyklobuten, który w widmie podczerwieni wykazuje typowe dla aldehydów pasma przy 3,75 i 5,82 cm⁻¹.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1-(etyloaminometylo)-5-metoksy-benzocyklobutenu o wzorze 1, lub jego soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym X oznacza rodnik o wzorze 3, 4 lub 5, poddaje się redukcji w celu przeprowadzenia grupy karbonylowej lub grup karbonylowych w grupę metylenową lub w grupy metylenowe, albo redukuje się związek o wzorze 6, w którym Y oznacza dający się odszczepiać rodnik taki jak rodnik α -aryloalkilowy, α -aryloalkoksykarbonylowy, 2,2,2-trójkloroetoksykarbonylowy albo grupę toluenosulfonyloksylową, albo związek o wzorze 7, w którym Y' oznacza dający się odszczepiać rodnik taki, jak acylo-
40 wy, alkanoilowy, benzoilowy, fenyloalkanoilowy, karbalkoksyloxy albo aryloalkoksykarbonylowy, poddaje się hydrolizie, lub związek o wzorze 8 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze X" —CH₂—CH₃, przy czym jeden z rodników X' i X" występujących w wymienionych substratach oznacza rodnik wymienny, taki jak reaktyw-
45 nie zestryfikowaną grupę hydroksylową, lub atom chlorowca, lub grupę arylosulfonyloksylową, a drugi grupę NH₂, lub też w związku o wzorze 9, w którym X₀ oznacza rodnik o wzorze —CH=N—CH₂—CH₃ albo
50 —CH₂—N=CH—CH₃, redukuje się wiązanie azometynowe, albo związek o wzorze 10 lub jego sól z metalem metyluje się, po czym ewentualnie otrzymaną wolną zasadę przeprowadza się w jej sól albo otrzymaną sól uzyskaną w przypadku użycia substratów w postaci soli, przeprowadza się w wolną zasadę.
65

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do redukcji związku o wzorze 2, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, stosuje się wodorek litowo-glinowy.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję związku o wzorze 6, w którym Y oznacza rodnik 2,2,2-trójkloroetoksykarbonylowy, prowadzi się za pomocą cynku w kwasie octowym.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję związku o wzorze 6, w którym Y oznacza grupę toluenosulfonyloksylową, prowadzi się za pomocą sodu w ciekłym amoniaku.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 7, w którym Y' ma znaczenie podane w zastrz. 1, hydrolizuje się za pomocą środków zasadowych.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 9, w którym X₀ ma znaczenie podane w zastrz. 1, redukuje się za pomocą wodoru w obecności

katalizatora lub za pomocą podwójnych wodorków metali lekkich.

7. Sposób według zastrz. 1 i 6, **znamienny tym**, że jako związek o wzorze 9, w którym X₀ ma znaczenie podane w zastrz. 1, stosuje się mieszaninę reakcyjną, otrzymaną przez reakcję 1-formylo-5-metoksy-benzocyklobutenu z etyloaminą albo 1-aminometylo-5-metoksy-benzocyklobutenu z aldehydem octowym.

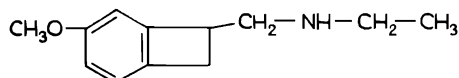
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 10 poddaje się reakcji w obecności środków kondensacyjnych tworzących sole metali.

9. Sposób według zastrz. 1 i 8, **znamienny tym**, że metylowanie związku o wzorze 10 prowadzi się za pomocą reaktywnych estrów metanolu.

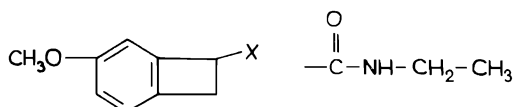
10. Sposób według zastrz. 1, 8 i 9, **znamienny tym**, że metylowanie prowadzi się za pomocą siarczanu metylu albo halogenku metylu.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 10 metyluje się za pomocą dwuazometanu.

Dokonano jednej poprawki

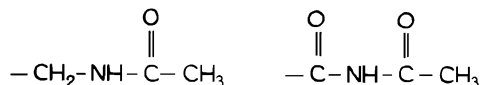


WZÓR 1



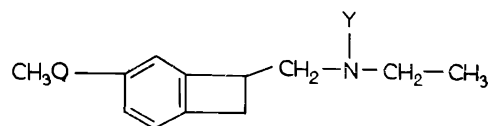
WZÓR 2

WZÓR 3

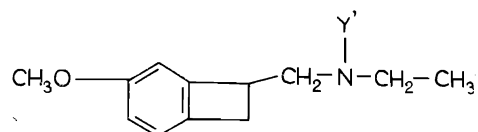


WZÓR 4

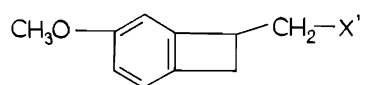
WZÓR 5



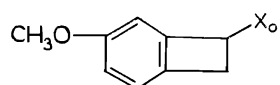
WZÓR 6



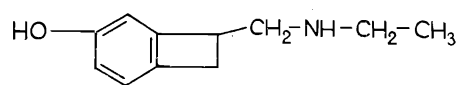
WZÓR 7



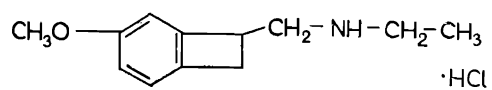
WZÓR 8



WZÓR 9



WZÓR 10



WZÓR 11