



340554

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

correspondiente a la solicitud de una

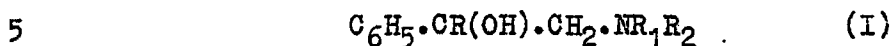
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

- Solicitante: BEECHAM GROUP LIMITED.
- Residencia: Beecham House, Great West Road,
BRENTFORD, Middlesex, INGLATERRA.
- Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ARILCARBINOLES".
- Prioridad: de la solicitud de patente británica No. 21527/66 del 14 de Mayo de 1.966.



1 Este invento se refiere a arilcarbinoles que poseen actividad analgésica.

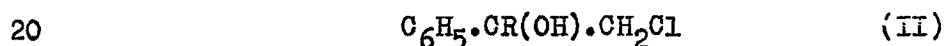
Por consiguiente, el presente invento proporciona arilcarbinoles de fórmula:



y sales de adición con ácidos de los mismos, donde R es un grupo propargilo o un grupo $R_3CH=CH-$ o $R_3C \equiv C-$, en los que R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o aralquilo.

En el sentido utilizado aquí, el término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquílicos de cadena recta o ramificada que contienen de 1 a 6 átomos de carbono.

El invento proporciona también un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un carbinol de fórmula:



con amoníaco o una amina R_1R_2NH , donde R, R_1 y R_2 son los definidos anteriormente y, si se desea, convertir el producto en una sal de adición con ácido y/o hidrogenar parcialmente los compuestos en los que R es $R_3C \equiv C-$ para dar compuestos en los que R es



1 Por lo tanto, este invento incluye también una
composición que contiene un excipiente farmacéutico
y un compuesto de fórmula (I).

Los siguientes ejemplos ilustran el invento.

5 EJEMPLO 1

En una vasija de presión de vidrio de borosili-
cato, se calientan a 50°C durante 24 horas 12 g de 4-
cloro-3-fenilbut-1-in-3-ol, 21,6 ml de etilamina y
50 ml de éter de petróleo (p.e. 60-80°). Se diluye
10 la mezcla de reacción con éter y agua, se separa la
capa etérea y la solución acuosa se extrae con más
éter. Las soluciones etéreas combinadas se secan sobre
sulfato magnésico y se evaporan a vacío para dar un
aceite de color pajizo (12,0 g) que, con solución eté-
rea de cloruro de hidrógeno, da hidrocloruro de 4-
15 etilamino-3-fenilbut-1-in-3-ol incoloro (7,5 g, 51 %)
p.f. 182-183°C. Por cristalización en etanol/acetona
se obtienen agujas incoloras, p.f. 184-184,5°C. (En-
contrado: C, 63,6; H, 7,2; Cl⁻, 15,4; N, 6,4.
20 C₁₂H₁₆ClNO requiere C, 63,9; H, 7,1; Cl⁻, 15,7; N,
6,2 %).

Mediante la acción del bromuro de etilmagnesio
sobre α-cloroacetofenona se prepara 4,cloro-3-fenil-
but-1-in-3-ol, p.e. 80-83°C/0,25 mm, n_D²⁰ 1,5560.

25



EJEMPLO 2

1 Se dejan a la temperatura ambiente durante 42
horas, 4,75 g de 3,4-epoxi-3-fenilbut-1-ino, 8,45 ml
de isopropilamina, 20 ml de metanol y 1 ml de agua.
5 A continuación se separa el disolvente a vacío, a
una temperatura inferior a 40°C, para dar 6,2 g de
un sólido oleoso que se disuelve en éter, extrayendo
la solución con ácido clorhídrico diluido. El extrac
to ácido se alcaliniza con solución acuosa al 40 %
10 de hidróxido sódico y la base liberada se extrae con
éter y se seca sobre sulfato magnésico. Por elimina-
ción del disolvente resulta un sólido de color marrón
(5,5 g), que se convierte en su hidrocioruro (5,14 g)
p.f. 140-143°C, por tratamiento con solución etérea
15 de cloruro de hidrógeno. Por cristalización en etanol/
acetato de etilo se obtiene hidrocioruro de 3-fenil-
4-isopropilaminobut-1-ino-3-ol (3,45 g, 44 %), p.f.
150-151°C, en forma de prismas incoloros. (Encontra-
do: C, 65,3; H, 7,6; Cl⁻, 14,8; N, 5,6. C₁₃H₁₈ClNO
20 requiere: C, 65,1; H, 7,5; Cl⁻, 14,8; N, 5,9 %).

A partir de este hidrocioruro se obtiene la ba-
se libre, p.f. 70-71°C. (Encontrado: C, 77,1; H, 8,7;
N, 7,0. C₁₃H₁₇NO requiere: C, 76,8; H, 8,4; N, 6,9 %).

25 Se prepara 3,4-epoxi-3-fenilbut-1-ino (92 %),
p.e. 69°C/1,5 mm, n_D¹⁹ 1,5430, agitando 4-cloro-3-



1 fenilbut-1-in-3-ol con un exceso de hidróxido sódico
 en polvo en éter, durante 6 horas a la temperatura
 ambiente. (Encontrado: C, 83,1; H, 6,1. $C_{10}H_8O$ requie
 re: C, 83,4; H, 5,6 %).

5 EJEMPLO 3

Se prepara hidrocloruro de 3-fenil-4-n-propil-
aminobut-1-in-3-ol (47 %) p.f. 183-184°C en etanol/
 acetato de etilo, por el método descrito en el Ejem-
 plo 2. (Encontrado: C, 65,0; H, 7,75; Cl^- , 14,5; N,
 10 5,8. $C_{13}H_{18}ClNO$ requiere: C, 65,1; H, 7,5; Cl^- , 14,8;
 N, 5,9 %). A partir de este hidrocloruro se obtiene
 la base libre en forma de líquido incoloro, n_D^{22} 1,5259
 (Encontrado: C, 77,3; H, 8,6; N, 6,75. $C_{13}H_{17}NO$ requie
 re: C, 76,8; H, 8,4; N, 6,9 %).

15 EJEMPLO 4

Se prepara hidrocloruro de 4-n-butilamino-3-
fenilbut-1-in-3-ol (39 %) p.f. 147-148°C en etanol/
 acetato de etilo, por el método descrito en el Ejem-
 plo 2. (Encontrado: C, 66,5; H, 8,2; Cl^- , 13,7; N,
 20 5,7. $C_{14}H_{20}ClNO$ requiere: C, 66,3; H, 7,9; Cl^- , 14,0;
 N, 5,5 %).

A partir de este hidrocloruro se obtiene la
base libre en forma de líquido incoloro, n_D^{21} 1,5090.
 (Encontrado: C, 76,8; H, 9,3; N, 6,4. $C_{14}H_{19}NO$ re-
 25 quiere: C, 77,4; H, 8,8; N, 6,5 %).

- 6 - 340554



1

EJEMPLO 5

Se prepara hidrocloruro de 4-i-butilamino-3-fenilbut-1-in-3-ol (45 %) p.f. 162-163°C en etanol/acetato de etilo, por el método descrito en el Ejemplo 2. (Encontrado: C, 66,1; H, 7,9; Cl⁻, 13,9; N, 5,9. C₁₄H₂₀ClNO requiere: C, 66,3; H, 7,9; Cl⁻, 14,0; N, 5,5 %).

5

EJEMPLO 6

Se prepara hidrocloruro de 4-t-butilamino-3-fenilbut-1-in-3-ol (30 %) p.f. 201-202°C (desc.) en etanol/acetato de etilo, por el método descrito en el Ejemplo 2. (Encontrado: C, 66,6; H, 8,2; Cl⁻, 14,4; N, 5,6. C₁₄H₂₀ClNO requiere: C, 66,3; H, 7,9; Cl⁻, 14,0; N, 5,5 %).

10

EJEMPLO 7

Se prepara hidrocloruro de 4-metilamino-3-fenilbut-1-in-3-ol (21 %) p.f. 155-157°C por el método descrito en el Ejemplo 2. (Encontrado: C, 62,4; H, 6,7; Cl⁻, 16,6; N, 6,8. C₁₁H₁₄ClNO requiere: C, 62,4; H, 6,6; Cl⁻, 16,8; N, 6,6 %).

15

20

EJEMPLO 8

Se prepara hidrocloruro de 4-bencilamino-3-fenilbut-1-in-3-ol (6 %), p.f. 174-175°C, por el método descrito en el Ejemplo 2. (Encontrado: C, 70,6; H, 6,4; Cl⁻, 12,3; N, 5,0. C₁₇H₁₈ClNO requiere: C, 70,9;

25



1 H, 6,3; Cl⁻, 12,3; N, 4,9 %).

EJEMPLO 9

Se prepara hidrocloruro de 4-amino-3-fenilbut-1-in-3-ol hidratado (33 %) p.f. 167-169°C en etanol/
5 acetato de etilo, mediante reacción de 3,4-epoxi-3-fenilbut-1-ino con amoniaco líquido, a la temperatura ambiente, en una vasiija de presión de vidrio de borosilicato, seguido de aislamiento en la forma descrita en el Ejemplo 2. (Encontrado: C, 55,3; H, 6,6;
10 Cl⁻, 16,5; N, 6,3. C₁₀H₁₂ClNO.H₂O requiere: C, 55,7; H, 6,5; Cl⁻, 16,5; N, 6,51%).

EJEMPLO 10

Se prepara hidrocloruro de 5-etilamino-4-fenilpent-1-in-4-ol (32 %) p.f. 202-204°C, mediante reacción de 4,5-epoxi-4-fenilpent-1-ino con etilamina en
15 la forma descrita en el Ejemplo 2. (Encontrado: C, 64,9; H, 7,3; Cl⁻, 14,8; N, 5,5. C₁₃H₁₈ClNO requiere: C, 65,1; H, 7,5; Cl⁻, 14,8; N, 5,85 %).

El 4,5-epoxi-4-fenilpent-1-ino (75 %) p.e. 64,5-
20 68°C/0,45 mm, n_D¹⁶ 1,5420, se prepara por la acción de hidróxido sódico en polvo en éter sobre 5-cloro-4-fenilpent-1-in-4-ol. (Encontrado: C, 83,8; H, 6,3. C₁₁H₁₀O requiere: C, 83,5; H, 6,3 %); este clorocarbinol (69 %) p.e. 93,5-94°C/0,15 mm, n_D¹⁷ 1,5578, se
25 prepara a su vez por acción de bromuro de propargil-



1 magnesio sobre cloruro de fenacilo en éter. (Encon-
trado: C, 68,1; H, 5,6; Cl, 17,9. $C_{11}H_{11}ClO$ requie-
re: C, 67,9; H, 5,7; Cl, 18,25 %).

EJEMPLO 11

5 Se prepara hidrocloruro de 5-t-butilamino-4-
fenilpent-1-in-4-ol (25 %), p.f. 221-223°C, a partir
de 4,5-epoxi-4-fenilpent-1-ino por el método descri-
to en el Ejemplo 2. (Encontrado: C, 67,3; H, 8,35;
Cl⁻, 13,15; N, 4,9. $C_{15}H_{22}ClNO$ requiere: C, 67,25;
10 H, 8,2; Cl⁻, 13,3; N, 5,2 %).

EJEMPLO 12

Se prepara hidrocloruro de 5-t-butilamino-4-
fenilpent-2-in-4-ol (18 %) p.f. 199-202°C, por reac-
ción de 4,5-epoxi-4-fenilpent-2-ino con t-butilamina
15 en la forma descrita en el Ejemplo 2. (Encontrado:
C, 67,0; H, 8,3; Cl⁻, 13,3; N, 5,1. $C_{15}H_{22}ClNO$ re-
quiere: C, 67,25; H, 8,2; Cl⁻, 13,3; N, 5,2 %).

El 4,5-epoxi-4-fenilpent-2-ino (69 %) p.e. 71-
74°C/0,55 mm, $n_D^{15,5}$ 1,5489 por reacción de hidróxi-
do sódico en polvo en éter con 5-cloro-4-fenilpent-
2-in-4-ol. (Encontrado: C, 83,75; H, 6,2; $C_{11}H_{10}O$ re-
quiere: C, 83,5; H, 6,3 %); este clorocarbinol
20 (66 %) p.e. 100-110°C/0,4 mm, n_D^{15} 1,5294 se prepa-
ra a su vez por acción de bromuro de metiletinilmag-
nesio sobre cloruro de fenacilo. (Encontrado: C, 67, .
25



1 H, 5,6; Cl⁻, 18,1. C₁₁H₁₁ClO requiere: C, 67,9; H, 5,7; Cl⁻, 18,25 %).

EJEMPLO 13

5 Se prepara hidrocloruro de 5-etilamino-4-fenilpent-2-in-4-ol (14,5 %) p.f. 169,5-171,5°C, a partir de 4,5-epoxi-4-fenilpent-2-ino en la forma descrita en el Ejemplo 2. (Encontrado: C, 64,7; H, 7,2; Cl⁻, 14,8; N, 5,8. C₁₃H₁₈ClNO requiere: C, 65,1; H, 7,5; Cl⁻, 14,8; N, 5,85 %).

10

EJEMPLO 14

15 Se prepara hidrocloruro de 4-etilamino-3-fenilbut-1-en-3-ol (52 %) p.f. 180-181°C en metanol/acetona, por hidrogenación a la presión atmosférica de 4-etilamino-3-fenilbut-1-in-3-ol en éter de petróleo en presencia de paladio/carbonato cálcico al 5 % como catalizador, seguido de aislamiento en la forma descrita en el Ejemplo 2. (Encontrado: C, 63,5; H, 8,2; Cl⁻, 16,0; N, 6,5. C₁₂H₁₈ClNO requiere: C, 63,3; H, 7,9; Cl⁻, 15,6; N, 6,15 %).

20

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes:

25



1

REIVINDICACIONES

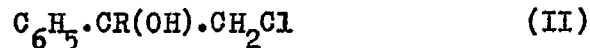
1. Un procedimiento para la preparación de aril
carbinoles de fórmula:



5

y sales de adición con ácido de los mismos, donde R es un grupo propargilo o un grupo $R_3CH=CH-$ o $R_3C \equiv C-$, en los que R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o aralquilo, estando caracterizado dicho procedimiento por hacer reaccionar un carbinol de fórmula:

10

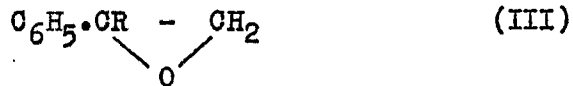


15

con amoniaco o una amina R_1R_2NH y, si se desea, convertir el producto en una sal de adición con ácido y/o hidrogenar parcialmente los compuestos en los que R es $R_3C \equiv C-$ para dar compuestos en los que R es $R_3CH=CH-$.

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque el carbinol de fórmula (II) se convierte primero en un epóxido de fórmula:



y este epóxido se trata con amoniaco o una amina R_1R_2NH para dar el arilcarbinol de fórmula (I).

25

3. Se reivindica por último como objeto sobre



1 el que ha de recaer la Patente de Invención que se
solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
5 ARILCARBINOLES".

Todo conforme queda descrito y reivindicado
en la presente Memoria descriptiva que consta de
doce páginas mecanografiadas.

Madrid, 13 de Mayo de 1.967

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

340554