

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11

21

22

NUMERO	479.867
FECHA DE PRESENTACION	24 Abril 1979

A1

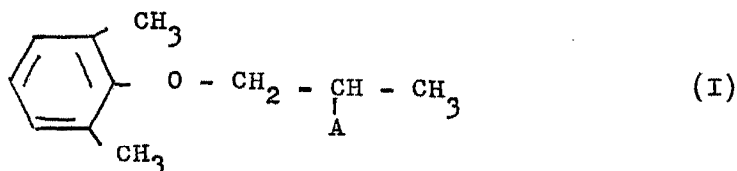
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
GO 1401	28 de Abril de 1978	HUNGRIA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C 23/20; A61K 31/085	
64 TITULO DE LA INVENCION		
" PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS FENILETEROS O DE SUS SALES DE ADICION ACIDAS "		
71 SOLICITANTE (S)		
Alkaloida Vegyészeti Gyár		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Tiszavasvári (Hungria)		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. József Reiter; Dr. Lajos Toldy; Dr. János Borvendég		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
VICTOR GIL VEGA		

MEMORIA DESCRIPTIVA

Es Esta invención se relaciona con un nuevo procedimiento para la preparación de compuestos feniléteres de fórmula general (I),

5



10

en la que A representa un grupo hidroxilo, aciloxilo, alquilsulfoniloxilo, arilsulfoniloxilo, azido o amino, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

15

Los compuestos de fórmula general (I), en la que A representa un grupo amino o hidroxilo, son conocidos ya en la literatura, en tanto que los otros derivados son nuevos.

20

Los compuestos de fórmula general (I) ejercen valiosas actividades biológicas; además, algunos de ellos pueden aplicarse también como intermedios claves en la síntesis de otros compuestos de fórmula general (I).

25

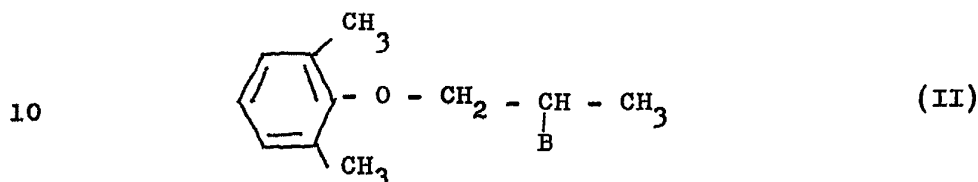
Así, por ejemplo, el 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-amino-propano (fórmula /I/, A = amino) y sus sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables ejercen efectos beneficiosos en estados arrítmicos ventriculares y pueden aplicarse ventajosamente en particular en la terapia de anomalías cardíacas isquémicas, infartos de miocardio, fibrilación ventricular y taquicardia (Brit. Heart J. 35, 558, 559 /1973/; Lancet 1973/II, 339-403, 404-407; Brit. J. Clin. Pharmacol. 1, 86-87, 229-232 /1974/). El nuevo compuesto de fórmula general (I), en

30

la que A representa un grupo azido, ejerce efectos far

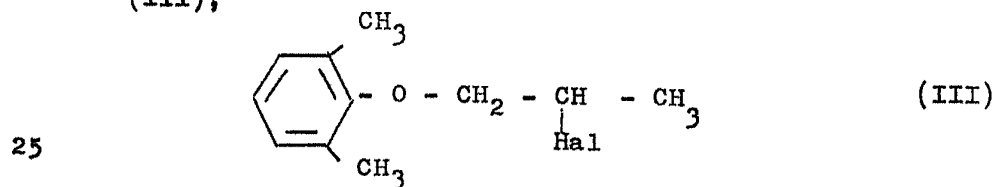
macológicos similares.

En la patente británica nº 1.205.958 se describen varios métodos para la preparación de 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-amino-propano. De acuerdo con uno de tales métodos, el producto buscado se prepara separando el grupo o grupos protectores de un compuesto de fórmula general (II),



en la que B es un grupo amino que tiene uno o dos grupos protectores. En la citada referencia se mencionan grupos bencilos, ftalilos, toluenosulfonilos y formilos como grupos protectores; sin embargo, los ejemplos de trabajo se relacionan solamente con la división del grupo bencilo.

Las sustancias iniciales de fórmula general (II) pueden prepararse de acuerdo con la citada patente británica, reaccionando un compuesto de fórmula general (III),



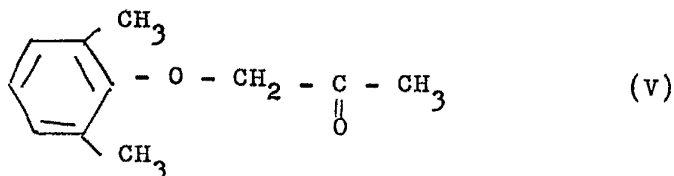
en la que Hal representa un átomo de halógeno, con un compuesto de fórmula general (IV),



en la que B es como se define anteriormente.

Los compuestos de fórmula general (II) pueden prepararse también reaccionando una cetona de fórmula (v),

5



10 con un compuesto de fórmula general (VI),



en la que Q representa el grupo protector presente en el sustitutivo B, bajo condiciones reductoras (patente británica nº 1.205.958).

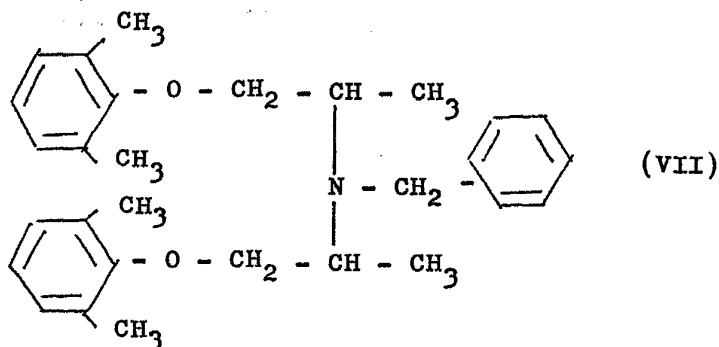
15 El método anteriormente expuesto presenta las siguientes desventajas.

La hidrogenación de los compuestos de fórmula general (II), en los que el grupo protector es bencilo progresa sólo a 80°C bajo una presión de un mínimo de 20 5 atmósferas, y produce el deseado compuesto amino con un rendimiento medio (aproximadamente del 50% al 55%).

Además, las propias sustancias iniciales son difíciles de preparar. Cuando los compuestos de fórmula general (II) se preparan reaccionando un compuesto de 25 fórmula general (III) con un compuesto de fórmula general (IV), tiene lugar también una doble alquilación debido a la elevada reactividad de la bencilamina, con el resultado de que se forma un derivado bis de fórmula (VII),

30

5



10

como subproducto. Además, la reacción que prosigue con el exceso de la amina implica la eliminación de hidrohales, dando lugar a la formación de subproductos adicionales. Los propios productos son difíciles de purificar, lo cual disminuye más aún el rendimiento.

15

Los compuestos de fórmula general (II) pueden prepararse también mediante reacción de una cetona de fórmula (V) con una amina adecuadamente protegida bajo condiciones reductoras. Sin embargo, este método no se ejemplifica en la citada patente.

20

En la preparación de la cetona de fórmula (V) surgen otras dificultades adicionales, puesto que este compuesto se sintetiza reaccionando una sal de 2,6-dimetilfenol con cloroacetona o bromoacetona, que son sustancias altamente tóxicas (N.I. Sax: Handbook of Dangerous Materials, Reinhold Publ. Corp., Nueva York, 1951, página 94).

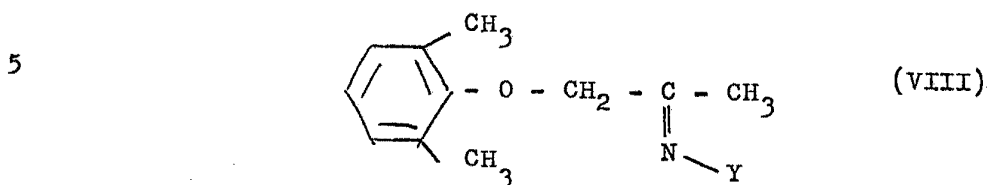
25

La patente británica nº 1.205.958 menciona también la utilización de grupos protectores ftalilos, toluenosulfonilos y formilos, no ilustrándose sin embargo estos métodos como ejemplos.

30

De acuerdo con otro método descrito en la patente británica nº 1.205.958, la cetona de fórmula (V)

se trata primeramente con amoníaco, hidroxilamina o hidrazina y el compuesto resultante de fórmula general (VIII),



10 en la que Y representa hidrógeno, hidroxilo o amino, se reduce mediante hidrogenación catalítica o con un adecuado hidruro metálico complejo para obtener 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-aminopropano.

15 También este método presenta varias desventajas. La hidrogenación puede efectuarse solamente con rendimientos moderados (51,5% para la oxima y 44,3% para la imina; no se da ningún ejemplo relativo a la reducción de la hidrazona); además tal como se indica anteriormente, la cetona inicial de fórmula (V) es difícil de preparar.

20 De acuerdo con otro método expuesto en la patente británica antes citada, puede prepararse 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-aminopropano directamente a partir de 2,6-dimetilfenol, mediante reacción de éste con 1-metil-aziridina. Sin embargo, no se ofrece ningún ejemplo en la descripción de este método.

25

La desventaja de este método consiste en el uso de 1-metil-aziridina. Este compuesto, al igual que la etilenoimina, es extremadamente tóxico (véase N.I. Sax: Handbook of Dangerous Materials, Reinhold Publ. Corp., Nueva York, 1951, página 328); además, es altamente

30

susceptible de polimerización. Esta tiene lugar incluso cuando se calienta la mezcla o por efecto de pequeñas cantidades de ácidos (tales como fenol).

Otro método descrito en la patente británica nº 1.205.958 aplica una sal de 2,6-dimetilfenol como sustancia inicial. La sal se reacciona con un compuesto de fórmula general (IX),



en la que Z es un grupo éster reactivo, tal como halógeno. Tampoco se ejemplifica este método.

La desventaja de este método reside en el uso de los reactivos de fórmula (IX), puesto que son difíciles de preparar y experimentan una dimerización con bastante facilidad, formando así derivados piperazinos.

El 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-hidroxi-propano se menciona en la patente estadounidense nº 3.979.460 como subproducto indeseado, que se forma con un rendimiento del 12% en la síntesis del difenilsulfuro 4,4'-hidroxi-3,3'-tetrametilico. Dicha patente no indica las constantes físicas del compuesto hidroxilo.

Se ha descubierto ahora que los compuestos de fórmula general (I), en la que A es como se define anteriormente, pueden prepararse fácilmente y con elevados rendimientos de acuerdo con el siguiente método.

Se reacciona 2,6-dimetilfenol con óxido de propileno en un medio alcalino y, si se desea, se acilata el compuesto resultante y, si se desea también, el compuesto resultante de fórmula general (I), en la que A

es un grupo aciloxilo, alquilsulfoniloxilo o arilsulfoniloxilo, se reacciona con una azida metálica alcalina. Si ha de prepararse el respectivo compuesto amino, se reduce el 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-azido-propano resultante. Este último compuesto puede convertirse en sus sales de adición ácidas.

Nuestras experiencias han demostrado que el 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-hidroxi-propano puede prepararse fácilmente y con un buen rendimiento añadiendo una cantidad excesiva de óxido de propileno y un disolvente orgánico soluble en agua a una solución alcalina acuosa de 2,6-dimetilfenol y agitando la mezcla resultante con calentamiento. Es preferible aplicar hidróxido sódico a o potásico como agente alcalino, puesto que forman fenolatos solubles con la sustancia inicial. Generalmente se aplican de 1,05 a 10 moles, y preferiblemente 1,2 moles, de un álcali, por 1 mol de 2,6-dimetilfenol. Como disolvente orgánico soluble en agua, puede utilizarse un alcohol inferior o cetona, acetoni-trilo, tetrahidrofurano o dioxano, preferiblemente etanol o acetona. La reacción puede realizarse a temperaturas comprendidas entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla reactiva, preferiblemente entre 50 y 60°C. Si se desea, el 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-hidroxi-propano crudo obtenido tras el procesamiento de la mezcla reactiva, puede aplicarse directamente a la preparación de los compuestos de fórmula general (I), en la que A representa un grupo aciloxilo, alquilsulfoniloxilo o arilsulfoniloxilo.

Los términos "aciloxilo", "alquilsulfoniloxilo"

y "arilsulfoniloxilo" se aplican en esta descripción en su sentido más amplio, es decir, abarcan todos los grupos derivados por sustracción de un átomo de hidrógeno de un ácido carboxílico, ácido alquilsulfónico y ácido arilsulfónico. Las mitades hidrocarbilo de estos grupos pueden ser sustituidas por uno o más grupos tales como átomos de halógenos, grupos alquilo, etc.

El 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-hidroxi-propano puede convertirse en los respectivos derivados aciloxilo alquilsulfoniloxilo o arilsulfoniloxilo por métodos de acilación convencionales (véase Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, 1952, Vol. 8, página 543).

La acilación se realiza preferiblemente en piridina o en una mezcla de dicloroetano y trietilamina, a una temperatura inferior a 10°C. Los compuestos acilados se forman en estado de elevada pureza con excelentes rendimientos (superiores al 98%). Si se desea, los derivados acilo pueden aplicarse directamente a la preparación de 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-azido-propano (fórmula (I), A = azido).

El compuesto azido se prepara reaccionando un compuesto de fórmula general (I), en la que A es un grupo aciloxilo, alquilsulfoniloxilo o arilsulfoniloxilo, con una azida metálica, preferiblemente azida sódica, en presencia de agua y un disolvente orgánico soluble en la misma, preferiblemente éter monometílico de etilenoglicol o éter monometílico de etilenoglicol. El resultante 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-azido-propano es sorprendentemente estable (puede destilarse y no se

descompone ni siquiera al calentarse a 200°C) y se viene formando con buenos rendimientos (83 al 89%). Si se desea, este compuesto puede aplicarse directamente, sin ninguna purificación adicional, a la preparación del respectivo derivado amino.

El compuesto amino, es decir, 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-amino-propano, se prepara reduciendo el respectivo derivado azido de manera ya conocida (véase Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, 1957, Vol. 11/1, páginas 262, 539 y 1002). La reducción se efectúa preferiblemente mediante hidrogenación catalítica.

En esta última reacción, se obtiene el 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-amino-propano básico como único producto libre de cualquier subproducto, con un rendimiento casi cuantitativo. La reacción puede supervisarse fácilmente mediante cromatografía en capa delgada. La reacción es fácil de realizar y no requiere ningún equipo específico.

El nuevo proceso según la invención proporciona las siguientes ventajas principales:

1) Todas las sustancias iniciales son de fácil preparación y manipulación y no son nocivas para la salud.

2) Las reacciones pueden efectuarse fácilmente sin utilizar ningún equipo específico y se desarrollan con excelentes rendimientos.

3) Todos los compuestos de fórmula general (I) son sustancias estables fáciles de manejar y, incluso en estado crudo, son suficientemente puras para some -

terlas a ulteriores conversiones.

4) La reducción de 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-azido-propano a la respectiva amina puede realizarse a temperatura ambiente bajo presión atmosférica, con un rendimiento casi cuantitativo, produciéndose un compuesto puro.

5) El 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-amino-propano puede separarse de la mezcla reactiva con gran facilidad.

La invención se expone con detalle mediante la ayuda de los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-hidroxi-propano

Se disuelven 12,2 g (0,1 mol) de 2,6-dimetilfenol en una solución de 4,2 g (0,105 mol) de hidróxido sódico en 20 ml de agua. Se añaden a la solución 25 ml de etanol y 8,7 g (0,15 mol) de óxido propilénico y se agita la mezcla a 60°C durante 12 horas. Luego se enfría, se añaden 200 ml de benceno y 200 ml de agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con 200 ml de benceno. Las soluciones bencénicas son combinadas, lavadas con 200 ml de agua, secadas sobre sulfato sódico y evaporadas hasta su secado en vacío (40 mm Hg), desde un baño de vapor de agua. Se obtienen 14,6 g (81%) de una sustancia oleosa. Este producto crudo puede aplicarse directamente en las reacciones de acilación descritas en los Ejemplos 2 a 5. El producto crudo del epígrafe puede purificarse por destilación; p.e., $84^{\circ}\text{C}/R_f = 0,6$ (cromatografía en capa de gel de sílice grado Merck, de 0,1 a 0,3 mm de grosor, en una mezcla 6:1 de benceno y piridina; revelado

con o-toluidina después de la cloración; véase también
Z. Anal. Chem. 148, 181 (1955/).

Análisis:

calculado para $C_{11}H_{16}O_2$ (p.m. = 180,24):

5 C: 73,30%, H: 8,95%;

observado:

C: 73,60%, H: 9,07%.

Ejemplo 2

1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-(4-metilfenilsulfoniloxi)-propano.

10 Se disuelven 9,0 g (0,05 mol) de 1-(2,6-dimetilfe-
noxi)-2-hidroxi-propano, obtenido como se describe en el
Ejemplo 1, en 50 ml de piridina seca y se añaden 19,0 g
(0,1 mol) de cloruro de tosilo a la solución en pequeñas
15 porciones, bajo enfriamiento con hielo. Durante la adi-
ción, la temperatura de la mezcla debe mantenerse por de
bajo de 10°C. Cuando se completa la adición, se retira
el baño refrigerante, se deja calentar la mezcla a 20-
25°C y se agita durante 1 hora a esta temperatura. Al fi-
nal de la reacción se vierte la mezcla sobre 100 g de
20 hielo triturado y se extrae el producto con 200 ml de
benceno. Se lava con agua la solución bencénica, se seca
sobre sulfato sódico y se evapora hasta su secado en va-
cío. El residuo cristalino obtenido se recristaliza a
partir de 20 ml de isopropanol, para dar 16,5 g (98,7%)
25 de producto del epígrafe; p.f., 63-64°C. El producto
crudo, que funde a 59-61°C, puede aplicarse directamen-
te en la reacción descrita en el Ejemplo 6.

30 $R_f = 0,8$ (cromatografía en capa de gel de sílice
de grado Merck, de 0,1 a 0,3 mm de grosor, en una mezcla
6:1 de benceno y piridina; revelado con o-toluidina des-

pués de la cloración).

Análisis:

calculado para $C_{18}H_{22}SO_4$ (p.m.: 334,42):

C: 64,64%, H: 6,63%, S: 9,59%;

5 observado: C: 64,84%, H: 6,86%, S: 9,86%.

Ejemplo 3

1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-metanosulfoniloxi-propano

Se procede tal como se describe en el ejemplo 2, con la diferencia de que se añaden a gotas 11,4 g (0,1 mol) de cloruro de mesilo en la solución piridínica de 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-hidroxi-propano. Se procesa la mezcla reactiva como se describe en el ejemplo 2, para dar 12,8 g (99,1%) de producto del epígrafe como sustancia viscosa a modo de miel. Este producto crudo puede aplicarse directamente en la reacción descrita en el ejemplo 7.

$R_f = 0,8$ (cromatografía en capa de gel de sílice grado Merck, de 0,1 a 0,3 mm de espesor, en una mezcla 6:1 de benceno y piridina; revelado con o-toluidina después de la cloración).

Análisis:

calculado para $C_{12}H_{18}O_4S$ (p.m.: 258,33):

C: 55,78%, H: 7,02%, S: 12,41%;

20 observado: C: 56,20%, H: 7,52%, S: 12,14%.

25 Ejemplo 4

1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-tricloroacetiloxi-propano

Se procede tal como se describe en el ejemplo 2, con la diferencia de que se añaden gota a gota 18,1 g (0,1 mol) de cloruro tricloroacetílico a la solución piridínica de 1-(2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propa-

no. Se procesa la mezcla reactiva como se describe en el ejemplo 2, para dar 16,1 g (p8,9%) de producto del epígrafe, oleoso y crudo, que puede aplicarse sin purificación en el proceso descrito en el ejemplo 8. El

5 producto puede purificarse mediante destilación; p.e., 146°C/0,4 mm Hg.

$R_f = 0,85$ (cromatografía en capa de gel de sílice grado Merck, de 0,1 a 0,3 mm de grosor, en una mezcla 6:1 de benceno y piridina; revelado con o-toluidina después de la cloración).

10

Análisis:

calculado para $C_{13}H_{15}Cl_3O_3$ (p.m.: 325,62):

C: 47,95%, H: 4,64%, Cl: 32,67%;

observado: C: 48,12%, H: 4,92%, Cl: 32,48%.

15

Ejemplo 5

1-2(2,6-dimetilfenoxi)-2-(4-metil-fenilsulfoniloxi)-propano.

Se añaden 11, 1 g (0,11 mol) de trietilamina a una solución de 9,0 g (0,05 mol) de 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-hidroxi-propano crudo, obtenido como se describe en el ejemplo 1, en 100 ml de dicloroetano seco. Se agita la solución bajo enfriamiento con hielo y se añade gota a gota una solución de 19,0 g (0,1 mol) de cloruro de tosilo en 50 ml de dicloroetano seco. Cuando se completa la adición, se retira el baño refrigerante, se deja calentar la mezcla reactiva a 20-25°C y se agita durante 1 hora a esta temperatura. Al final de la reacción se descompone la mezcla con 100 g de hielo triturado y se separan entre sí las fases. Se lava con agua la capa de dicloroetano, se seca sobre sulfato sódico y se evap

20

25

30

ra hasta su secado en vacío. El residuo cristalino es
recristalizado como se describe en el ejemplo 2, para
obtener 16,55 g (98,9%) de 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-(4-
-metil-fenilsulfoniloxi)-propano; p.f., 58-61°C. Este
5 compuesto es idéntico al producto obtenido de acuerdo
con el ejemplo 2 y que puede aplicarse directamente
en la reacción descrita en el ejemplo 6.

Ejemplo 6

1-2(2,6-dimetilfenoxi)-2-azido-propano

10 Se disuelven 8,36 g (0,025 mol) de 1-2(2,6-dime-
tilfenoxi)-2-(4-metil-fenilsulfoniloxi)-propano, prepa-
rado como se describe en los ejemplos 2 ó 5, en 50 ml
de éter monometílico de etilenoglicol. Se añade en una
sola porción una solución de 3,25 g (0,05 mol) de azi-
15 da sódica en 15 ml de agua y la resultante mezcla se
refluje durante 5 horas. Se deja enfriar la mezcla, se
mezcla con 100 ml de agua y 100 ml de cloroformo y se
separa la fase orgánica. Se lava la solución clorofór-
mica con 200 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico
20 y se evapora hasta su secado en vacío (40 a 60 mm Hg)
sobre un baño de vapor de agua. Se obtienen 4,6 g
(89,6%) de producto crudo del epígrafe, que pueden apli-
carse directamente en la reacción descrita en el ejem-
plo 9. El producto puede purificarse mediante destila-
25 ción; p.e., 106°C/0,7 mm Hg.

$R_f = 0,75$ (cromatografía en capa de gel de síli-
ce grado Merck, de 0,1 a 0,3 mm de grosor, en una mez-
cla 6:1 de benceno y piridina; revelado con o-toluidina
después de la cloración).

30

Análisis:

calculado para $C_{11}H_{15}N_3O$ (p.m.: 205,25):

C: 64,37%, H: 7,37%, N: 20,47%;

observado: C: 64,65%, H: 7,48%, N: 20,30%.

Ejemplo 7

5 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-azido-propano

Se procede tal como se describe en el ejemplo 6, con la diferencia de que se aplican como sustancia inicial 6,46 g (0,025 mol) de 1-(2,6-dimetil-fenoxi)-2-metanosulfoniloxi-propano crudo obtenido como se describe en el ejemplo 3, en lugar de 1-(2,6-dimetil-fenoxi)-2-(4-metil-fenilsulfoniloxi)-propano. Se procesa la mezcla de reacción como se describe en el ejemplo 6, para obtener 4,3 g (83,8%) de producto crudo del epígrafe, idéntico al obtenido de acuerdo con el ejemplo 6.

Ejemplo 8

10 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-azido-propano

Se procede como se describe en el ejemplo 6, con la diferencia de que se aplican como sustancia inicial 8,14 g (0,025 mol) de 1-(2,6-dimetil-fenoxi)-2-tricloroacetil-propano crudo, obtenido como se describe en el ejemplo 4, en lugar de 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-(4-metil-fenilsulfoniloxi)-propano. Se procesa la mezcla de reacción como se describe en el ejemplo 6, para obtener 4,5 g (87,7%) de producto crudo del epígrafe, idéntico al obtenido de acuerdo con el ejemplo 6.

Ejemplo 9

25 Hidrocioruro de 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-amino-propano.

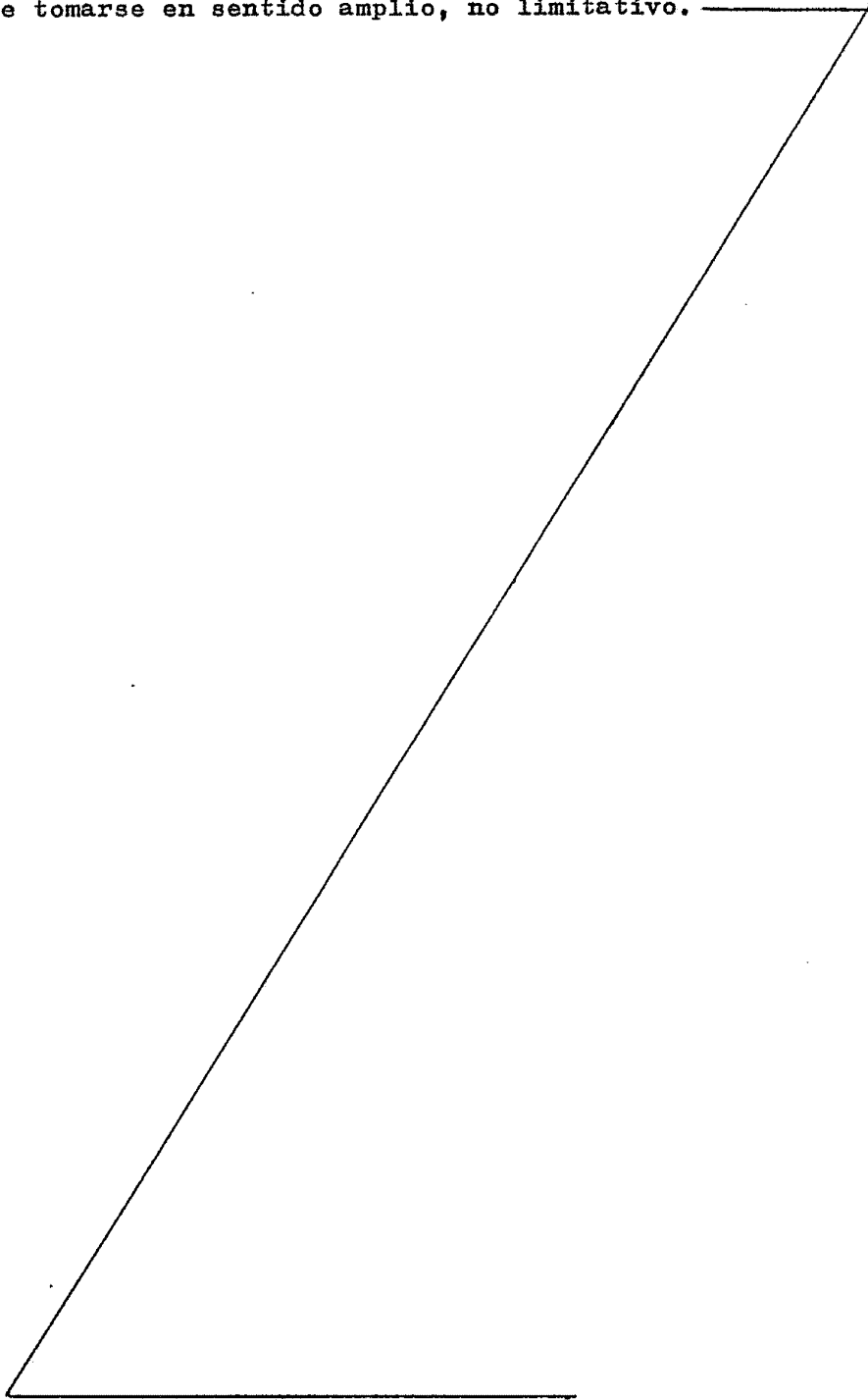
30 Se añade 1 g de catalizador de paladio sobre

carbón vegetal a una solución de 4,1 g (0,02 mol) de 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-azido-propano crudo, preparado de acuerdo con cualquiera de los ejemplos 6 a 8, en 100 ml de etanol. Se burbujea lentamente hidrógeno de modo continuo, a través del matraz, y se hidrogena la mezcla con agitación a 20-25°C durante 5 horas. Se supervisa el progreso de la reacción mediante cromatografía en capa de gel de sílice grado Merck, de 0,1 a 0,3 mm de espesor, en una mezcla de 6:1 de benceno y piridina. Las manchas se revelan con o-toluidina después de la cloración.

Al final de la reacción se separa el catalizador por filtración y se lava con una pequeña cantidad de etanol acuoso al 70%. Se acidifica el material filtrado a un pH = 1 con ácido clorhídrico concentrado y luego se evapora hasta su secado en vacío (40 mm Hg) sobre un baño de vapor de agua. Los 4,4 g resultantes (100%) de producto crudo y cristalino del epígrafe se disuelven en 10 ml de isopropanol bajo calentamiento, se filtra la solución y se añaden 50 ml de éter seco al material filtrado a unos 40°C, tras lo cual empieza a cristalizar rápidamente el producto. Se enfría la mezcla con hielo, se filtran los cristales, se lavan con una pequeña cantidad de éter y se secan. El resultante producto puro del epígrafe funde a 201-203°C.

Los materiales, forma, tamaño y disposición de los elementos que componen este PROCEDIMIENTO, serán susceptibles de variación, siempre que ello no altere el espíritu del invento.

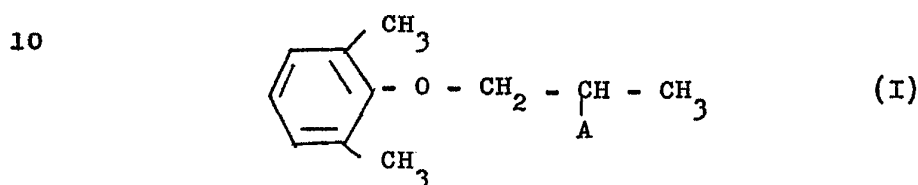
La forma en que está redactada esta memoria, de
be tomarse en sentido amplio, no limitativo.



REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención, a favor de Alkaloida Vegyészeti Gyár, con domicilio en Tiszavasvári (HUNGRIA), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

1ª.- Procedimiento de preparación de compuestos feniléteres de fórmula general (I),



15 en la que A representa un grupo hidroxilo, aciloxilo, alquilsulfoniloxilo, arilsulfoniloxilo, azido o amino, o una sal de adición ácida de los mismos, que se caracteriza por la reacción de 2,6-dimetilfenol con óxido de propileno en un medio alcalino y, si se desea, la acilación del resultante compuesto de fórmula general (I), en la

20 que A es hidroxilo, y si se desea también la reacción del compuesto resultante de fórmula general (I), en la que A es aciloxilo, alquilsulfoniloxilo o arilsulfoniloxilo, con una azida metálica alcalina, y si se desea, la reducción del compuesto resultante de fórmula general

25 (I), en la que A es azido, y si se desea también, la conversión del compuesto resultante de fórmula general (I), en la que A es amino, en su sal de adición ácida.

30 2ª.- Procedimiento de preparación de compuestos feniléteres, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se reacciona 2,6-dimetilfenol con óxido de propi

leno en presencia de una solución acuosa de hidróxido sódico o potásico y un disolvente orgánico soluble en agua.

5 3^o.- Procedimiento de preparación de compuestos feniléteres o de sus sales de adición ácidas, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se reacciona 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-hidroxi-propano con haluro de acilo adecuado a una temperatura inferior a 10°C, en piridina o en una mezcla de dicloroetano y trietilamina, para obtener un compuesto de fórmula general (I), en la que A representa un grupo aciloxilo, alquilsulfoniloxilo o arilsulfoniloxilo.

10 4^o.- Procedimiento de preparación de compuestos feniléteres o de sus sales de adición ácidas, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula general (I), en la que A representa un grupo aciloxilo, alquilsulfoniloxilo o arilsulfoniloxilo, con azida sódica en presencia de agua y de un disolvente orgánico soluble en ella, para obtener 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-azido-propano.

20 5^o.- Procedimiento de preparación de compuestos feniléteres, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula general (I), en la que A es un grupo azido, mediante hidrogenación catalítica, bajo presión atmosférica, a una temperatura de 15 a 25°C.

25 6^o.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS FENILETERES O DE SUS SALES DE ADICION ACIDAS"

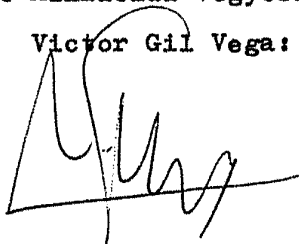
Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de veinte hojas foliadas y mecano-

grafiada por una sola de sus caras.

Madrid, 24 de abril de 1979

P.A. de Alkaloida Vegyészeti Gyár

Victor Gil Vega:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Victor Gil Vega', written over a horizontal line.