



383564

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE <u>C07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

P.- 45.707  
HOE 69/F 265

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS  
MEISTER LUCIUS & BRÜNING

entidad alemana

con domicilio en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

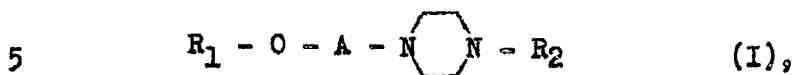
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ETERES HETERO-  
CICLICOS" (Clase Internacional C07d)

30.1.73

383564

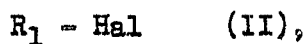


Objeto del invento son nuevos éteres heterocíclicos de la fórmula I



en la que  $R_1$  significa un sistema de anillo heterocíclico nitrogenado, insaturado y de un único núcleo, que adicionalmente puede contener además un átomo de azufre y/o un anillo bencénico condensado con él, o puede estar sustituido por grupos alcohilo o alcoxi de bajo peso molecular, fenilalcohilo o fenilo,  $R_2$  puede significar un radical fenilo eventualmente sustituido por grupos alcohilo o alcoxi de bajo peso molecular, átomos de cloro o de bromo, que también puede contener en el anillo 1 a 2 átomos de nitrógeno, y A significa un radical alcohileno de cadena recta o ramificada con 2 hasta 6 átomos de carbono, así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

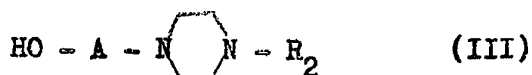
Objeto del invento es además un procedimiento para la preparación de estos compuestos, el cual está caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula II



en la que Hal significa cloro, bromo o yodo, con compuestos de la fórmula III

25

383564



preferiblemente en forma de sus sales de metales alcali-  
5 nos o alcalinotérreos, y eventualmente se transforman sa-  
les así obtenidas en las bases libres, o se transforman  
bases en sus sales por adición de ácido.

En calidad de radicales  $\text{R}_1$ , aparte de los radicales  
no sustituidos correspondientes, se consideran por ejemplos:  
10 4,6-difenilo, 4-metil-6-fenilo, 4,5-dimetil-6-feni-  
lo, 4-etil-6-metilo, 4-etil-5,6-dimetilo, 4-bencil-6-meti-  
lo, 4-butil-6-metilo, 4-propil-6-metil-pirimidinilo-(2);  
3-, 4- ó 6-alcoxi-piridilo-(2), 2-, 4-, 5- ó 6-alcoxi-pi-  
ridilo-(3), 2- ó 3-alcoxi-piridilo-(4) en cada caso con 1  
15 a 4 átomos de carbono en los radicales alcoxi; 3-, 4-, 5-  
ó 6-metil-piridilo-(2), 6-etil-piridilo-(4) y sus isómeros  
de posición; 2,6-dimetil-piridilo-(4) y sus isómeros de po-  
sición; así como 4-metil- y 4-fenil-quinoleílo-(2) y sus  
isómeros de posición; 2-metil- ó 2-fenil-quinazolinilo-(4),  
20 2-orto-tolil-, 2-meta-tolil-, 2-para-tolil-1-oxo-ftalazini-  
lo-(4)-; 4-metil-tiazolinilo-(2).

En calidad de radicales  $\text{R}_2$  se consideran, entre  
otros:

fenilo, orto-, meta- y para-tolilo, orto-, meta- y  
25 para-anisilo, orto-, meta-, y para-clorofenilo, piridilo-(2),

383564



piridilo-(3), piridilo-(4), 2-cloro-4-metil-fenilo y sus isómeros de posición, 2-cloro-4-metoxi-fenilo y sus isómeros de posición, 2-metoxi-4-metil-fenilo y sus isómeros de posición, 6-metoxi-piridilo-(2) y sus isómeros de posición, 5 2-metil-piridilo-(4) y sus isómeros de posición, 4,6-dimetil-piridilo-(2) y sus isómeros de posición.

En calidad de agrupación A se consideran por ejemplo los siguientes radicales alcohileno, siendo designado como C<sub>1</sub> el carbono que se encuentra junto al oxígeno, tales como por ejemplo:

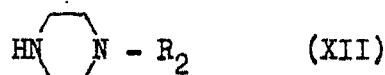
etileno, trimetileno, 2-metiletileno, 3-metiletileno, tetrametileno, 3-metil-trimetileno, 2-etil-etileno, 1-etil-etileno, pentametileno, 4-metil-tetrametileno, 3-etil-trimetileno, 1-propil-etileno, 1-isopropil-etileno, 1,2-dimetiletileno, hexametileno, 5-metil-pentametileno, 4-etil-tetrametileno, 3-propil-trimetileno, 2-butil-etileno, 1-butil-etileno, 1-metil-3-etil-trimetileno.

Una posibilidad preferida para la preparación de los compuestos de acuerdo con el invento la ofrece la reacción de heterociclos halogenados de la fórmula II con una sal (preferiblemente la sal sódica) de un compuesto de hidroxialcohol-piperazina de la fórmula III en un disolvente inerte apropiado, tal como benceno o uno de sus homólogos, eventualmente a temperatura elevada. Los compuestos de la fórmula II se pueden obtener haciendo reaccionar por ejemplo

383564



plo un derivado de piperazina de la fórmula XII



5 con una halogenohidrina para formar el correspondiente compuesto hidroxialcohílico II.

Para la utilización en calidad de compuestos farmacéuticos se consideran preferiblemente sales de ácidos, que son toxicológicamente inocuos. Como ácidos orgánicos e inorgánicos apropiados para la formación de sales, se pueden citar los siguientes: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido amidosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido nítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido múxico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido acetúrico, ácido embónico, ácido naftalén-1,5-disulfónico, ácido ascórbico, ácido fenilacético, ácido para-amino-salicílico, ácido hidroxietan-sulfónico, ácido bencenosulfónico, o también resinas sintéticas que contienen grupos ácidos.

Los compuestos de acuerdo con el invento se caracterizan especialmente por su efecto alfa-simpaticolítico y muestran, por ejemplo, un efecto sedante, reductor de la presión sanguínea y dilatador de los vasos.

- 1 FEB 1973

383564

Como ensayo para la determinación del efecto alfa-simpaticolítico sirvió el ensayo de la vesícula seminal en el cobaya (J. Brügger, Helv. Physiol. Acta 3, 117 (1.945)). De acuerdo con esta norma, se determinó, en la vesícula

5 seminal aislada del cobaya, la dosis del preparado de ensayo que debilita en 50% la contracción provocada por 1,3  $\mu\text{g/ml}$  de adrenalina. Esta dosis, por ejemplo en el caso del clorhidrato de 2- $\sqrt{3}$ -(4-orto-tolil)-piperazinil(1)-propoxi-piridina de acuerdo con el invento, asciende a 9,5

10  $\times 10^{-3}$   $\mu\text{g/ml}$ . En comparación con las sustancias sintéticas conocidas con efecto similar en el ensayo de la vesícula seminal, se ha de hacer resaltar especialmente el efecto sedante de los compuestos de acuerdo con el invento. Por ejemplo, el efecto sedante del clorhidrato de 2- $\sqrt{3}$ -(4-

15 orto-tolil)-piperazinil-(1)-propoxi-piridina puede ser comprobado en diferentes especies de animales, tales como ratones, ratas, cobayas, gatos y perros, ya después de administración subcutánea de 10 mg/kg.

En comparación con las dosis farmacológicamente eficaces, la toxicidad es pequeña. Así, la  $DL_{50}$  del clorhidrato de 2- $\sqrt{3}$ -(4-orto-tolil)-piperazinil-(1)-propoxi-piridina, después de administración intravenosa al ratón se encuentra en 30 mg/kg, después de administración subcutánea se encuentra en 450 mg/kg, y después de aplicación oral se

25 encuentra en 180 mg/kg.

383564



A causa de sus propiedades farmacodinámicas y de la toxicidad comparativamente pequeña, los compuestos de acuerdo con el invento se consideran por ejemplo para el tratamiento terapéutico del shock, de la jaqueca, de la hipertonia, así como de las perturbaciones de la circulación sanguínea de las extremidades. La aplicación tiene lugar parenteralmente, o de modo preferible oralmente en forma de tabletas, grageas, píldoras o polvos, para cuya preparación se pueden utilizar las sustancias auxiliares y excipientes utilizados usualmente en galenica como almidón, talco, lactosa, estearato de magnesio, tragacanto, etc.

Ejemplos de realización

1) Clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-piperazinil(1)-etoxi-piridina.

En una solución de 110 g de 1-orto-tolil-4-(2-hidroxietil)-piperazina en 500 ml de xileno absoluto se disuelven, en el espacio de 3 horas, a la temperatura de ebullición, 11,5 g de sodio. A continuación se añade gota a gota en el espacio de 15 minutos una solución de 79 g de 2-bromo-piridina en 150 ml de xileno. La mezcla es calentada a ebullición durante 5 horas. Luego se enfría la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se concentra por evaporación en vacío. El residuo es tratado con 500 ml de éter y 200 ml de agua, la fase orgánica es separada y la fase acuosa es extraída tres veces con 200 ml cada vez de éter.

383564



Las soluciones orgánicas reunidas son secadas con sulfato de sodio y son concentradas por evaporación en vacío. Se obtienen 152 g de la base libre. Esta es disuelta en 500 ml de etanol y la solución es mezclada con 237,5 ml de ácido clorhídrico 2 N. La solución es concentrada por evaporación en vacío y el residuo es recristalizado en aproximadamente 350 ml de isopropanol. Se obtiene el clorhidrato con un rendimiento de 90 g; punto de fusión 180-181°C. Del mismo modo, utilizando 1-orto-tolil-4-(2-hidroxi-etil)-piperazina en calidad de sustancia de partida, se prepararon los siguientes compuestos:

2) A partir de 2,6-dimetil-4-cloro-5-n-butil-pirimidina se preparó el clorhidrato de 2,6-dimetil-4-(2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)-etoxi-5-n-butil-pirimidina de punto de fusión 173-174°C;

3) A partir de 2,6-dimetil-4-cloro-5-isopropil-pirimidina se preparó el clorhidrato de 2,6-dimetil-4-(2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)-etoxi-5-isopropil-pirimidina de punto de fusión 190-191°C.

4) A partir de 2,6-dimetil-4-cloro-pirimidina se preparó el clorhidrato de 2,6-dimetil-4-(2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)-etoxi-pirimidina de punto de fusión 176°C;

5) A partir de 2-fenil-4-cloro-5-n-butil-6-metil-pirimidina se preparó el clorhidrato de 2-fenil-4-(2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)-etoxi-5-n-butil-6-metil-piri-

383564



midina de punto de fusión 202-203°C;

6) A partir de 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina se preparó el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-piperazinil (1) $\sqrt{7}$ -etoxi-4,6-dimetil-pirimidina de punto de fusión 193°C;

5 7) A partir de 4-cloro-5-n-butyl-6-metil-pirimidina se preparó el clorhidrato de 4- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-n-butyl-6-metil-pirimidina de punto de fusión 188°C;

8) A partir de 2,5,6-trimetil-3-cloro-pirazina se preparó el clorhidrato de 2,5,6-trimetil-3- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-pirazina de punto de fusión 183,5-184°C;

9) A partir de 2-metil-3-cloro-pirazina se preparó el clorhidrato de 2-metil-3- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-piperazinil (1) $\sqrt{7}$ -etoxi-pirazina de punto de fusión 198°C;

10) A partir de 3-metil-6-cloro-piridazina se preparó el clorhidrato de 3-metil-6- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-piridazina de punto de fusión 196,5°C;

11) A partir de 3-fenil-6-cloro-piridazina se preparó el clorhidrato de 3-fenil-6- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-piridazina de punto de fusión 193°C;

12) A partir de 2-metil-3-cloro-quinoxalina se preparó el clorhidrato de 2-metil-3- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-quinoxalina de punto de fusión 208°C;

25 13) A partir de 1-oxo-2-fenil-4-cloro-1,2-dihidro-

383564

-1 FEB 1973

ftalazina se preparó el clorhidrato de 1-oxo-2-fenil-4-  
2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)-etoxi-1,2-dihidro-fta-  
lazina de punto de fusión 270°C (con descomposición);

14) A partir de 2-cloro-quinoleína se prepara el  
5 clorhidrato de 2-2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)-etoxi-  
quinoleína de punto de fusión 182,5°C;

15) A partir de 2-cloro-4-metil-quinoleína se pre-  
para el clorhidrato de 2-2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)-  
etoxi-4-metil-quinoleína de punto de fusión 175°C;

16) A partir de 2-cloro-benzotiazol se prepara el  
10 clorhidrato de 2-2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)-etoxi-  
benzotiazol, de punto de fusión 208°C.

Utilizando 1-meta-tolil-4-(2-hidroxietil)-piperazi-  
na se obtienen, de la misma manera:

17) A partir de 2,6-dimetil-4-cloro-pirimidina se  
15 obtiene el clorhidrato de 2,6-dimetil-4-2-(4-meta-tolil)-  
piperazinil(1)-etoxi-pirimidina de punto de fusión 189°C;

18) A partir de 2,6-dimetil-4-cloro-5-n-butil-piri-  
midina se obtiene el clorhidrato de 2,6-dimetil-4-2-(4-me-  
20 ta-tolil)-piperazinil(1)-etoxi-5-n-butil-pirimidina de  
punto de fusión 152°C;

19) A partir de 2,6-dimetil-4-cloro-5-isopropil-pi-  
rimidina se obtiene el clorhidrato de 2,6-dimetil-4-2-(4-  
25 meta-tolil)-piperazinil(1)-etoxi-5-isopropil-pirimidina  
de punto de fusión 148,5°C;



383564

- 20) A partir de 2-fenil-4-cloro-5-n-butil-6-metil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-n-butil-6-metil-pirimidina de punto de fusión 174-175°C;
- 5           21) A partir de 2-fenil-4-cloro-5-isopropil-6-metil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-isopropil-6-metil-pirimidina de punto de fusión 176°C;
- 10           22) A partir de 2-fenil-4-cloro-6-metil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-6-metil-pirimidina de punto de fusión 195,5-196°C;
- 15           23) A partir de 4-cloro-5-n-butil-6-metil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 4- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-n-butil-6-metil-pirimidina de punto de fusión 124-124,5°C;
- 20           24) A partir de 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-4,6-dimetil-pirimidina de punto de fusión 172-173°C;
- 25           25) A partir de 2-metil-3-cloro-pirazina se obtiene el clorhidrato de 2-metil-3- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-pirazina de punto de fusión 128°C;
- 26) A partir de 2,5,6-trimetil-3-cloro-pirazina se obtiene el clorhidrato de 2,5,6-trimetil-3- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-pirazina de punto de fusión 162°C;

383564



27) A partir de 3-metil-6-cloro-piridazina se obtiene el clorhidrato de 3-metil-6- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-piridazina de punto de fusión 163-164°C;

5 28) A partir de 2-metil-3-cloro-quinoxalina se obtiene el clorhidrato de 2-metil-3- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-quinoxalina de punto de fusión 172°C;

29) A partir de 2-bromo-piridina se obtiene la 2- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-piridina de punto de fusión 167°C;

10 30) A partir de 1-oxo-2-fenil-4-cloro-1,2-dihidroftalazina se obtiene el clorhidrato de 1-oxo-2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-1,2-dihidroftalazina de punto de fusión 247°C;

15 31) A partir de 2-cloro-quinoleína se obtiene el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(2-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-quinoleína de punto de fusión 166-167°C;

32) A partir de 2-cloro-4-metil-quinoleína se obtiene el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-4-metil-quinoleína de punto de fusión 178°C;

20 33) A partir de 2-cloro-benzotiazol se obtiene el 2- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-benzotiazol de punto de fusión 231-232°C (con descomposición).

Utilizando 1-para-tolil-4-(2-hidroxi-etil)-piperazina se obtiene, de la misma manera:

25 34) A partir de 2,6-dimetil-4-cloro-5-n-butil-piri-

383564



-1

73

midina se obtiene el clorhidrato de 2,6-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(4-para-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-n-butil-pirimidina de punto de fusión 172-172,5°C;

5 35) A partir de 2,6-dimetil-4-cloro-5-isopropil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2,6-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(4-para-tolil)-pieprazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-isopropil-pirimidina de punto de fusión 171°C;

10 36) A partir de 2-fenil-4-cloro-5-isopropil-6-metil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(4-para-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-isopropil-6-metil-pirimidina de punto de fusión 177°C;

15 37) A partir de 2-fenil-4-cloro-5-n-butil-6-metil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(4-para-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-n-butil-6-metil-pirimidina de punto de fusión 149-150°C;

38) A partir de 2,6-dimetil-4-cloro-5-isobutil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2,6-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(4-para-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-isobutil-pirimidina de punto de fusión 171,5°C;

20 39) A partir de 2-fenil-4-cloro-6-metil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(4-para-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-6-metil-pirimidina de punto de fusión 198°C;

25 40) A partir de 2,6-dimetil-4-cloro-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2,6-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(4-para-tolil)-

383564



piperazinil(1)7-etoxi-pirimidina de punto de fusión 156°C;

41) A partir de 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-para-tolil)-piperazinil(1)7-etoxi-4,6-dimetil-pirimidina de punto de fusión 179,5°C;

5 42) A partir de 2-metil-3-cloro-pirazina se obtiene el clorhidrato de 2-metil-3- $\sqrt{2}$ -(4-para-tolil)-piperazinil(1)7-etoxi-pirazina de punto de fusión 194°C;

43) A partir de 3-metil-6-cloro-piridazina se obtiene el clorhidrato de 3-metil-6- $\sqrt{2}$ -(4-para-tolil)-piperazinil(1)7-etoxi-piridazina de punto de fusión 178°C;

44) A partir de 2-metil-3-cloro-quinoxalina se obtiene el clorhidrato de 2-metil-3- $\sqrt{2}$ -(4-para-tolil)-piperazinil(1)7-etoxi-quinoxalina de punto de fusión 184°C;

15 45) A partir de 2-bromo-piridina se obtiene el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-para-tolil)-piperazinil(1)7-etoxi-piridina de punto de fusión 155°C;

46) A partir de 1-oxo-2-fenil-4-cloro-1,2-dihidroftalazina se obtiene el clorhidrato de 1-oxo-2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(para-tolil)-piperazinil(1)7-etoxi-1,2-dihidroftalazina de punto de fusión 253°C;

47) A partir de 2-cloro-4-metil-quinoleína se obtiene el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-para-tolil)piperazinil(1)7-etoxi-4-metil-quinoleína de punto de fusión 169-171°C;

25 48) A partir de 2-cloro-quinoleína se obtiene el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-para-tolil)-piperazinil-(1)7-etoxi-



383564

quinoleína de punto de fusión 170,5°C;

49) A partir de 2-cloro-benzotiazol se obtiene el 2- $\sqrt{2}$ -(4-para-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-benzotiazol de punto de fusión 162-163°C.

5 Utilizando 1-fenil-4-(2-hidroxietyl)-piperazina se obtiene, de la misma manera:

50) A partir de 2,6-dimetil-4-cloro-5-n-butyl-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2,6-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-n-butyl-pirimidina de punto de fusión 173-174°C;

51) A partir de 2,6-dimetil-4-cloro-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2,6-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-pirimidina de punto de fusión 167°C;

52) A partir de 2,6-dimetil-5-isopropil-4-cloro-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2,6-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-isopropil-pirimidina de punto de fusión 183-184°C;

53) A partir de 2-fenil-4-cloro-5-n-butyl-6-metil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-n-butyl-6-metil-pirimidina de punto de fusión 165°C;

54) A partir de 2-fenil-4-cloro-5-isopropil-6-metil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-isopropil-6-metil-pirimidina de punto de fusión 176°C;

383564



- 55) A partir de 2-(2',2'-difeniletíl)-4-cloro-5-n-butíl-6-metil-pirimidina se obtiene el oxalato de 2-(2',2'-difeniletíl)-4- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-n-butíl-6-metil-pirimidina de punto de fusión 138,5°C;
- 5 56) A partir de 2-fenil-4-cloro-6-metil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-6-metil-pirimidina de punto de fusión 200°C;
- 57) A partir de 2-fenil-4-cloro-6-bencil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-6-bencil-pirimidina de punto de fusión 186°C;
- 10 58) A partir de 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-4,6-dimetil-pirimidina de punto de fusión 187-188,5°C;
- 59) A partir de 2,5,6-trimetil-3-cloro-pirazina se obtiene el clorhidrato de 2,5,6-trimetil-3- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-pirazina de punto de fusión 140,5°C;
- 15 60) A partir de 2-metil-3-cloro-pirazina se obtiene el clorhidrato de 2-metil-3- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-pirazina de punto de fusión 165°C;
- 20 61) A partir de 2-cloro-tiazol se obtiene el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-tiazol de punto de fusión 127°C;
- 62) A partir de 3-metil-6-cloro-piridazina se obtiene el clorhidrato de 3-metil-5- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-piridazina de punto de fusión 173°C;
- 25



# 383564

63) A partir de 3-fenil-6-cloro-piridazina se obtiene el clorhidrato de 3-fenil-6- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-piridazina de punto de fusión 187°C;

64) A partir de 2-metil-3-cloro-quinoxalina se obtiene el clorhidrato de 2-metil-3- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-quinoxalina de punto de fusión 193°C;

65) A partir de 2-bromo-piridina se obtiene el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-piridina de punto de fusión 141°C;

66) A partir de 1-oxo-2-fenil-4-cloro-1,2-dihidrotalazina se prepara el clorhidrato de 1-oxo-2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-1,2-dihidrotalazina de punto de fusión 229°C;

67) A partir de 2-cloro-quinoleína se prepara el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-quinoleína de punto de fusión 198,5°C;

68) A partir de 2-cloro-4-metil-quinoleína se prepara el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-4-metil-quinoleína de punto de fusión 158°C;

69) A partir de 2-cloro-benzotiazol se prepara el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-benzotiazol de punto de fusión 211,5°C.

Análogamente, utilizando 1-(2-cloro-4-metil-fenil)-4-(2-hidroxietil)-piperazina, se obtiene:

70) A partir de 2-cloro-benzotiazol se obtiene el

383564



clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-<2-cloro-4-metil-fenil>)-piperazini-  
nil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-benzotiazol de punto de fusión 218°C.

Análogamente, utilizando 1-piridil(2)-4-(2-hidroxi-  
etil)-piperazina, se obtiene:

5           71) A partir de 2-cloro-quinoleína se obtiene el  
clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-piridil(2))-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-  
quinoleína de punto de fusión 183°C;

72) A partir de 2-cloro-benzotiazol se obtiene el  
clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-piridil(2))-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-  
10 benzotiazol de punto de fusión 200°C.

Análogamente, utilizando 1-orto-tolil-4-(3-hidroxi-  
propil)-piperazina, se obtiene:

73) A partir de 2-bromopiridina se obtiene el clor-  
hidrato de 2- $\sqrt{3}$ -(4-orto-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -propoxi-piri-  
15 dina de punto de fusión 187-188°C;

74) A partir de 2-cloro-benzotiazol se obtiene el  
clorhidrato de 2- $\sqrt{3}$ -(4-orto-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -propoxi-  
benzotiazol de punto de fusión 189,5°C.

75) Análogamente, a partir de 1-fenil-4-(4-hidroxi-  
20 butil)-piperazina y 2-bromopiridina, se obtiene el clorhidra-  
to de 2- $\sqrt{4}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -butoxi-piridina de pun-  
to de fusión 164,5°C.

76) Análogamente, a partir de 1- $\sqrt{4}$ ,5-dimetil-piri-  
midinil(2) $\sqrt{7}$ -4-(2-hidroxi-etil-piperazina y 2-bromo-piridina  
25 se obtiene el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-<4,6-dimetil>-pirimi-

383564



dinil(2))-piperazinil(1)/-etoxi-piridina de punto de fusión 189-190°C.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 12 de Septiembre de 1.969, bajo el N° P 19 46 172.4, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial

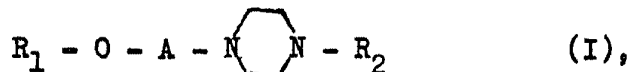
10

#### REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de éteres heterocíclicos de la fórmula I

20



en la que R<sub>1</sub> significa un sistema de anillo heterocíclico, nitrogenado, insaturado y de un único núcleo, que puede con-

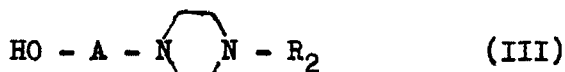
30.1.73

383564

tener adicionalmente además un átomo de azufre y/o un anillo bencénico condensado con él, o puede estar sustituido por grupos alcohol o alcoxi de bajo peso molecular, fenilalcohol o fenilo; R<sub>2</sub> significa un radical fenilo eventualmente sustituido por grupos alcohol o alcoxi de bajo peso molecular, átomos de cloro o de bromo, que también puede contener en el anillo 1 a 2 átomos de nitrógeno; y A significa un radical alcoholeno de cadena recta o ramificada con 2 hasta 6 átomos de carbono, así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula II



en la que Hal significa cloro, bromo o yodo, con compuestos de la fórmula III



preferiblemente en forma de sus sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, y eventualmente se transforman las sales así obtenidas en las bases libres o se transforman las bases en sus sales por adición de ácido.

2\*.- Procedimiento para la preparación de éteres heterocíclicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede-

*Ref.*

383564



de y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

- 1 FEB. 1973

Madrid,

P.A.

*[Handwritten signature]*  
Director General de Estudios

30.1.73  
H.M.C.

*[Handwritten signature]*