

411186



P.- 53.351

Hoe 69/F 265-B  
Div. I

MEMORIA DESCRIPTIVA

Para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS  
MEISTER LUCIUS & BRÜNING

entidad alemana

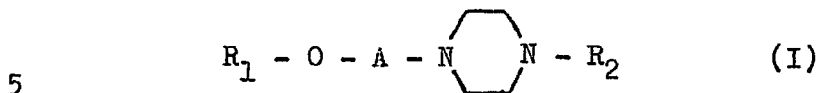
establecida en Frankfurt/Main, Republica Federal Alemana

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

19.6.73  
H.M.C.



Objeto del invento son nuevos éteres heterocíclicos de la fórmula I



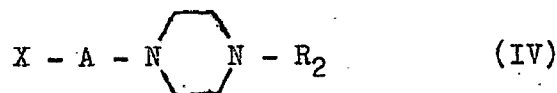
en la que  $R_1$  significa un sistema de anillo heterocíclico nitrogenado, insaturado y de un único núcleo, que adicionalmente puede contener además un átomo de azufre y/o un anillo bencénico condensado con él, o puede estar sustituido por grupos alcoholilo o alcoxi de bajo peso molecular, fenilalcoholilo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

10  
15

Objeto del invento es además un procedimiento para la preparación de estos compuestos, el cual está caracterizado porque:

20

Se hacen reaccionar compuestos de la fórmula IV



25 en la que X representa un átomo de halógeno o un grupo hi-



droxisulfoniloxi, alcoholisulfoniloxi o arilsulfoniloxi, con sales metálicas, preferiblemente las sales de plata, de compuestos de la fórmula V



5 y eventualmente se transforman sales así obtenidas en las bases libres, o se transforman bases en sus sales por adición de ácido.

En calidad de radicales  $R_1$ , aparte de los radicales no sustituidos correspondientes, se consideran por ejemplo:

10 4,6-difenilo, 4-metil-6-fenilo, 4,5-dimetil-6-fenilo, 4-etil-6-metilo, 4-etil-5,6-dimetilo, 4-bencil-6-metilo, 4-butil-6-metilo, 4-propil-6-metil-pirimidinilo-(2); 3-, 4- ó 6-alcoxi-piridilo-(2), 2-, 4-, 5-, ó 6-alcoxi-piridilo-(3), 2- ó 3-alcoxi-piridilo-(4) en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono en los radicales alcoxi; 15 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 posición; así como 4-metil- y 4-fenil-quinoleílo-(2) y sus isómeros de posición; 2-metil- ó 2-fenil-quinazolinilo-(4), 2-orto-tolil-, 2-meta-tolil- ó 2-para-tolil-1-oxo-ftalazinilo-(4)-; 4-metil-tiazolinilo-(2).

En calidad de radicales  $R_2$  se consideran, entre otros:

25 fenilo, orto-, meta- y para-tolilo, orto-, meta-



y para-anisilo, orto-, meta-, y para-clorofenilo, piridilo-(2), 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, 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  $C_1$  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.

Los compuestos de la fórmula V son utilizados en forma de las sales metálicas, preferiblemente de las sales de plata. La reacción se lleva a cabo de manera de por si conocida en un disolvente apropiado, tal como benceno, tolueno o xileno. Eventualmente, se utilizan temperaturas elevadas.



Las sustancias de partida de la fórmula IV pueden ser preparadas a partir de los correspondientes compuestos hidroxílicos por tratamiento con agentes de halogenación, tales como por ejemplo cloruro de tionilo, o un halogenuro de ácido sulfónico.

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 mícico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido acetúrico, ácido embónico, ácido naftalén-1,5-disulfónico, ácido ascórbico, ácido fenilacético, ácido para-amino-salicílico, ácido hidroxietansulfónico, ácido benzenosulfónico, 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.



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 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) $\sqrt{7}$ -propoxi-piridina de acuerdo con el invento, asciende a  $9,5 \times 10^{-3} \mu\text{g/ml}$ . 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-orto-tolil)-piperazinil-(1) $\sqrt{7}$ -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) $\sqrt{7}$ -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 aplica-



ción oral se encuentran en 180 mg/kg.

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 galénica como almidón, talco, lactosa, estearato de magnesio, tragacanto, etc.

#### Ejemplos de realización

1) Clorhidrato de 2-(2-(4-orto-tolil)-piperazinil (1)-etoxi-piridina.

10,1 g de sal de plata de la 2-hidroxi-piridina son suspendidos en 100 ml de tolueno absoluto y, bajo agitación, se añade gota a gota una solución de 13,4 g de 1-orto-tolil-4-(2-cloroetil)-piperazina en 200 ml de tolueno absoluto. A continuación se calienta a 80°C durante 6 horas, se enfría a la temperatura ambiente y se concentra por evaporación en vacío.

El residuo es tratado con 50 ml de éter y 20 ml de agua, la fase orgánica es separada y la fase acuosa



es extraída tres veces con 30 ml cada vez de éter. Después del secado de los extractos en éter reunidos mediante sulfato de sodio y evaporación del disolvente, se obtienen 14 g de la base libre que es disuelta en etanol y transformada, con ácido clorhídrico, en el monoclóridato. El rendimiento es de 6 g; el punto de fusión: 180-181°C (en isopropanol).

Los compuestos de partida son preparados del siguiente modo:

10 Sal de plata de la 2-hidroxipiridina:

Se disuelve 2-hidroxipiridina en la cantidad equimolar de lejía de sosa 2 N y se agita en la oscuridad durante un día la solución eventualmente filtrada con la cantidad equimolar de nitrato de plata. Cuando el precipitado, primeramente oscuro, se ha vuelto blanco, se separa por filtración, se lava con agua y se seca en vacío sobre pentóxido de fósforo.

1-orto-tolil-4-(2-cloroetil)-piperazina:

20 58,5 g de 1-orto-tolil-4-(2-hidroxietil)-piperazina, disueltos en 125 ml de tolueno absoluto, son añadidos gota a gota a 20 hasta 30°C, bajo agitación y eventual enfriamiento con hielo, a una solución de 25 ml de cloruro de tionilo en 250 ml de benceno absoluto. Después de agitar posteriormente durante una hora a la temperatura ambiente, se filtra con succión, se lava el residuo con



benceno absoluto y se seca en vacío, obteniéndose 72 g de clorhidrato. Después de recristalización en etanol absoluto se obtienen 46 g de clorhidrato puro. Para la preparación de la base libre, se disuelve el clorhidrato en 5 la menor cantidad posible de agua, se mezcla con una solución concentrada de hidróxido de sodio en agua y se somete a precipitación salina con carbonato de potasio. La base libre es extraída con tolueno y la solución en tolueno es secada sobre carbonato de potasio. El contenido es 10 determinado por valoración.

De acuerdo con el mismo procedimiento se pueden preparar:

2) A partir de 1-orto-tolil-4-(2-cloroetil)-piperazina y sal de plata de 2,6-dimetil-4-hidroxi-5-n-butilpirimidina, el clorhidrato de 2,6-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-n-butil-pirimidina de punto de fusión 173-174°C;

3) A partir de sal de plata de 2,6-dimetil-4-hidroxi-5-isopropil-pirimidina, el clorhidrato de 2,6-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-piperazinil-(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-isopropil-pirimidina de punto de fusión 190-191°C;

4) A partir de sal de plata de 2,6-dimetil-4-hidroxi-pirimidina, el clorhidrato de 2,6-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-pirimidina de punto de fusión 176°C;



5) A partir de sal de plata de 2-fenil-4-hidroxi-5-n-butil-6-metil-pirimidina, el clorhidrato de 2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-n-butil-6-metil-pirimidina de punto de fusión 202-203°C;

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

7) A partir de sal de plata de 4-hidroxi-5-n-butil-10 6-metil-pirimidina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-n-butil-6-metil-pirimidina de punto de fusión 188°C;

8) A partir de sal de plata de 2,5,6-trimetil-3-hidroxi-pirazina, el clorhidrato de 2,5,6-trimetil-3- $\sqrt{2}$ -15 (4-orto-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-pirazina de punto de fusión 183,5-184°C;

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

20 10) A partir de sal de plata de 3-metil-6-hidroxi-piridazina, 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 sal de plata de 3-fenil-6-hidroxi-piridazina, el clorhidrato de 3-fenil-6- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-25 piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-piridazina de punto de fusión 193°C;



12) A partir de sal de plata de 2-metil-3-hidroxi-  
quinoxalina, el clorhidrato de 2-metil-3- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-  
piperazininil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-quinoxalina de punto de fusión 208°C;

13) A partir de sal de plata de 1-oxo-2-fenil-4-  
5 hidroxi-1,2-dihidro-ftalazina, el clorhidrato de 1-oxo-2-  
fenil-4- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-piperazininil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-1,2-dihidro-  
ftalazina de punto de fusión 270°C (con descomposi-  
ción;)

14) A partir de sal de plata de 2-hidroxi-quinolei-  
10 na, el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-piperazininil(1) $\sqrt{7}$ -  
etoxi-quinoleina de punto de fusión 182,5°C;

15) A partir de sal de plata de 2-hidroxi-4-metil-  
quinoleina, el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-piperaza-  
zininil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-4-metil-quinoleina de punto de fusión 175°C;

16) A partir de sal de plata de 2-hidroxi-benzotia-  
zól, el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-orto-tolil)-piperazininil(1) $\sqrt{7}$ -  
etoxi-benzotiazól, de punto de fusión 208°C.

Utilizando 1-meta-tolil-4-(2-cloroetil)-piperazina  
se obtienen, de la misma manera:

17) A partir de sal de plata de 2,6-dimetil-4-hi-  
droxi-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2,6-dimetil-  
4- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazininil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-pirimidina de  
punto de fusión 189°C;

18) A partir de sal de plata de 2,6-dimetil-4-hi-  
25 droxi-5-n-butyl-pirimidina se obtiene el clorhidrato de



2,6-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-n-butyl-pirimidina de punto de fusión 152°C;

19) A partir de sal de plata de 2,6-dimetil-4-hidroxi-5-isopropil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de  
5 2,6-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-isopropil-pirimidina de punto de fusión 148,5°C;

20) A partir de sal de plata de 2-fenil-4-hidroxi-5-n-butyl-6-metil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de  
10 2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-n-butyl-6-metil-pirimidina de punto de fusión 174-175°C;

21) A partir de sal de plata de 2-fenil-4-hidroxi-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;

15 22) A partir de sal de plata de 2-fenil-4-hidroxi-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;

20 23) A partir de sal de plata de 4-hidroxi-5-n-butyl-6-metil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 4- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-n-butyl-6-metil-pirimidina de punto de fusión 124-124,5°C;

24) A partir de sal de plata de 2-hidroxi-4,6-dimetil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-meta-  
25 tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-4,6-dimetil-pirimidina de



punto de fusión 172-173°C;

25) A partir de sal de plata de 2-metil-3-hidroxi-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 sal de plata de 2,5,6-trimetil-3-hidroxi-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;

27) A partir de sal de plata de 3-metil-6-hidroxi-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;

28) A partir de sal de plata de 2-metil-3-hidroxi-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 sal de plata de 2-hidroxi-piridina se obtiene la 2- $\sqrt{2}$ -(4-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-piridina de punto de fusión 167°C;

30) A partir de sal de plata de 1-oxo-2-fenil-4-hidroxi-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;

31) A partir de sal de plata de 2-hidroxi-quinolci-



na se obtiene el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(2-meta-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-quinoleina de punto de fusión 166-167°C;

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

10 33) A partir de sal de plata de 2-hidroxi-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-cloroetil)-piperazina se obtiene, de la misma manera:

15 34) A partir de sal de plata de 2,6-dimetil-4-nidroxil-5-n-butiril-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2,6-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(4-para-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-n-butiril-pirimidina de punto de fusión 172-172,5°C;

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

25 36) A partir de sal de plata de 2-fenil-4-hidroxi-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;



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

5 38) A partir de sal de plata de 2,6-dimetil-4-hidroxi-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;

10 39) A partir de sal de plata de 2-fenil-4-hidroxi-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;

15 40) A partir de sal de plata de 2,6-dimetil-4-hidroxi-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2,6-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(4-para-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-pirimidina de punto de fusión 156°C;

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

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

25 43) A partir de sal de plata de 3-metil-6-hidro-



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

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

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

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

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

48) A partir de sal de plata de 2-hidroxiquinoleína se obtiene el clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-para-tolil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxiquinoleína de punto de fusión 170,5°C;

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



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

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

51) A partir de sal de plata de 2,6-dimetil-4-hidroxi-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 sal de plata de 2,6-dimetil-5-isopropil-4-hidroxi-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 sal de plata de 2-fenil-4-hidroxi-5-n-butil-6-metil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-5-n-butil-6-metil-pirimidina de punto de fusión 165°C;

54) A partir de sal de plata de 2-fenil-4-hidroxi-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;

55) A partir de sal de plata de 2-(2',2'-difenetil)-4-hidroxi-5-n-butil-6-metil-pirimidina se obtiene el oxalato de 2-(2',2'-difenetil)-4- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piper-



razinil(1)7-etoxi-5-n-butil-6-metil-pirimidina de punto de fusión 138,5°C;

56) A partir de sal de plata de 2-fenil-4-hidroxi-6-metil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2-fenil-4-7-(4-fenil)-piperazinil(1)7-etoxi-6-metil-pirimidina de punto de fusión 200°C;

57) A partir de sal de plata de 2-fenil-4-hidroxi-6-bencil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2-fenil-4-7-(4-fenil)-piperazinil(1)7-etoxi-6-bencil-pirimidina de punto de fusión 186°C;

58) A partir de sal de plata de 2-hidroxi-4,6-dimetil-pirimidina se obtiene el clorhidrato de 2-7-(4-fenil)-piperazinil(1)7-etoxi-4,6-dimetil-pirimidina de punto de fusión 137-138,5°C;

59) A partir de sal de plata de 2,5,6-trimetil-3-hidroxi-pirazina se obtiene el clorhidrato de 2,5,6-trimetil-3-7-(4-fenil)-piperazinil(1)7-etoxi-pirazina de punto de fusión 140,5°C;

60) A partir de sal de plata de 2-metil-3-hidroxi-pirazina se obtiene el clorhidrato de 2-metil-3-7-(4-fenil)-piperazinil(1)7-etoxi-pirazina de punto de fusión 165°C;

61) A partir de sal de plata de 2-hidroxi-tiazol se obtiene el clorhidrato de 2-7-(4-fenil)-piperazinil(1)7-etoxi-tiazol de punto de fusión 127°C;



62) A partir de sal de plata de 3-metil-6-hidroxi-piridazina se obtiene el clorhidrato de 3-metil-6- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-piridazina de punto de fusión 173°C;

5           63) A partir de sal de plata de 3-fenil-6-hidroxi-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;

10           64) A partir de sal de plata de 2-metil-3-hidroxi-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;

15           65) A partir de sal de plata de 2-hidroxi-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 sal de plata de 1-oxo-2-fenil-4-hidroxi-1,2-dihidroftalazina se prepara el clorhidrato de 1-oxo-2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(4-fenil)-piperazinil(1) $\sqrt{7}$ -etoxi-1,2-dihidroftalazina de punto de fusión 229°C;

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

25           68) A partir de sal de plata de 2-hidroxi-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





perazinil-(1)7-propoxi-benzotiazol de punto de fusión  
189,5°C;

5 75) Análogamente, a partir de 1-fenil-4-(4-cloro-  
butil)-piperazina y sal de plata de 2-hidroxi-piridina,  
se obtiene el clorhidrato de 2-4-(4-fenil)-piperazinil  
(1)7-butoxi-piridina de punto de fusión 164,5°C;

10 76) Análogamente, a partir de 1-/4,5-dimetil-piri-  
midinil(2)/-4-(2-cloroetil)-piperazina y sal de plata de  
2-hidroxi-piridina se obtiene el clorhidrato de 2-2-(4-  
<4,6-dimetil>-pirimidinil(2))-piperazinil(1)7-etoxi-  
piridina de punto de fusión 189-190°C;

15 La presente solicitud, que corresponde a la presen-  
tada en República Federal Alemana, el 12 de Septiembre  
de 1969, bajo el Nº P 19 46 172.4, se acoge a los benefi-  
cios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad  
Industrial.

20

#### REIVINDICACIONES

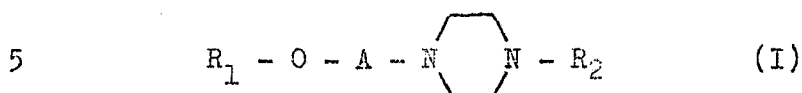
25 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-  
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente  
de Invención en España, por VEINTE años, son los que se

19.6.73  
H.M.C.



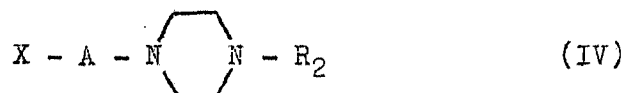
recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de 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 puede contener adicionalmente además un átomo de azufre y/o un anillo bencénico condensado con él, o puede estar sustituido por grupos alcoholilo o alcoxi de bajo peso molecular, fenilalcoholilo o fenilo;  $R_2$  significa un radical fenilo eventualmente sustituido por grupos alcoholilo 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 alcoholileno 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 IV

10  
15  
20

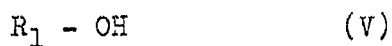


en la que X representa un átomo de halógeno, o un grupo hidroxisulfonilo, alcoholisulfonilo o arilsulfonilo,

25



con sales metálicas, preferiblemente las sales de plata,  
de compuestos de la fórmula V



5 y eventualmente se transforman las sales así obtenidas  
en las bases libres o se transforman las bases en sus sa-  
les por adición de ácido.

2ª.- Procedimiento para la preparación de éteres  
heterocíclicos.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-  
cede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

P.A.

19.6.73  
H.M.C.