

491000

P.- 53.354

Hoe 69/F 265-E

Div. IV



MEMORIA DESCRIPTIVA

2100

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS  
MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

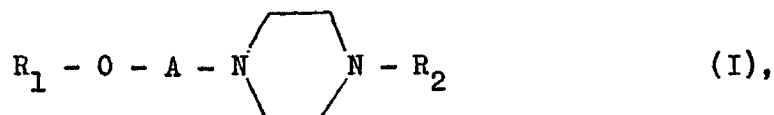
establecida en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ETHERES HETEROCICLICOS" (Clase Internacional C07d)

18.6.73  
C.M.H.



Objeto del invento son nuevos éteres heterocíclicos de la fórmula I



5

en la que  $R_1$  significa un sistema de anillo heterocíclico ni trogenado, insaturado y de un único núcleo, que adicionalmente puede contener además un átomo de azufre y/o un anillo bencenico condensado con él, o puede estar sustituido por grupos alcohilo o alcoxi de bajo peso molecular, fenilalcoholo 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.

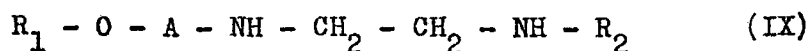
10

15

20

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 IX



25

con ésteres de etilenglicol susceptibles de reaccionar;



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

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

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-  
10 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; 3-, 4-, 5- o 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  
15 4-metil- y 4-fenil-quinolefílo-(2) y sus isómeros de posición; 2-metil- ó 2-fenil-quinazolinilo-(4), 2-orto-tolil-, 2-meta-tolil- o 2-para-tolil-1-oxo-ftalazinilo-(4)-; 4-metil-tiazolinilo-(2).

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

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  
25 de posición, 2-metoxi-4-metil-fenilo y sus isómeros de posición



ción, 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.

5 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:

10 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.

15 En calidad de ésteres reactivos de etilén-glicol, se utiliza preferiblemente 1,2-dibromoetano o glicol-bis-metilsulfato. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura elevada utilizando un disolvente apropiado, por ejemplo un alcohol. Según la temperatura de reacción deseada se aconsejan alcoholes tales como etanol o n-butanol. Las sustancias de partida de la fórmula IX se pueden obtener por reacción de  $N-R_2-N'$ -cloroacetil-etiléndiamina con compuestos de la fórmula V en forma de las sales de plata, y por reducción de las amidas resultantes con hidruros metálicos, por ejemplo hidruro de litio y aluminio.

20

25



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 hidroxietansulfónico, ácido bencenosulfónico, o también resinas sintéticas que contiene 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, Hel. 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-[3-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)]-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-[3-(4-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-[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 encuentra 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 paren



teralmente, o de modo preferible oralmente en forma de table-  
tas, grageas, píldoras o polvos, para cuya preparación se  
pueden utilizar las sustancias auxiliares y excipientes uti-  
lizados usualmente en galenica como almidón, talco, lactosa,  
5 estearato de magnesio, tragacanto, etc.

Ejemplos

1) Clorhidrato de 2[2(4-fenil)-piperazinil(1)]-eto-  
xi-piridina

13,8 g de 2(2-amino-etoxi)piridina de p. de eb.  
10 100º/0,1 Torr. y 19,2 g de clorhidrato de N(beta-cloroetil)ani-  
lina de p. de f. 158º son agitados en 100 ml de n-butanol,  
durante 2 horas a la temperatura ambiente y a continuación  
durante 2 horas a 100º. Después de enfriar a la temperatura  
ambiente, se mezcla con lejía de sosa 2N y benceno, se sepa-  
15 ra la fase orgánica y se seca con sulfato de sodio. La N-2(2-  
-piridiloxi)etil-N'-fenil-etilen-diamina obtenida después de  
concentración por evaporación es disuelta con 17 g de 1,2-di-  
bromoetano en 100 ml de n-butanol y calentada a reflujo du-  
rante 5 horas. Después de tratar con benceno y lejía de sosa  
20 2N, la fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio y los  
disolventes son separados por evaporación en vacío. Después  
de purificar dos veces mediante cromatografía sobre gel de  
sílice con benceno en calidad de eluyente, se obtiene la ba-  
se libre en forma de aceite. La base así obtenida es disuel-  
25 ta en acetona, un 50% de esta solución es acidificado con



HCl en etanol hasta llegar a un valor de pH 3 y el resto es añadido a la solución de bases. Los cristales precipitados son recristalizados en etanol. Se obtienen 2g de monoclórhidrato de p. de f. 141°C.

5 De modo análogo se obtiene:

2) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2,6-dimetil-5-n-butyl-pirimidina y clorhidrato de N-(beta-cloroetil)-orto-toluidina o los compuestos correspondientes de meta-toluidina y para-toluidina o a partir de los compuestos de anilina o piridina eventualmente sustituidos, mediante ciclización subsiguiente con 1,2-dibromoetano: el clorhidrato de 2,6-dimetil-4-[2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-5-n-butyl-pirimidina de punto de fusión 173-174°C;

Análogamente se obtienen:

15 3) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2,6-dimetil-5-isopropil-pirimidina, el clorhidrato de 2,6-dimetil-4-[2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-5-isopropil-pirimidina de punto de fusión 190-191°C;

20 4) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2,6-dimetil-pirimidina, el clorhidrato de 2,6-dimetil-4-[2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-pirimidina de punto de fusión 176°C;

25 5) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2-fenil-5-n-butyl-6-metil-pirimidina, el clorhidrato de 2-fenil-4-[2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-5-n-butyl-6-metil-pirimidina de punto de fusión 202-203°C;



6) A partir de 2(2-amino-etoxi)-7,6-dimetil-pirimidina, el clorhidrato de 2-[2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-4,6-dimetil-pirimidina de punto de fusión 193°C;

5 7) A partir de 4(2-amino-etoxi)-5-n-butyl-6-metil-pirimidina, el clorhidrato de 4-[2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-5-n-butyl-6-metil-pirimidina de punto de fusión 188°C;

10 8) A partir de 3(2-amino-etoxi)-2,5,6-trimetil-pirazina, el clorhidrato de 2,5,6-trimetil-3-[2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-pirazina de punto de fusión 183,5-184°C;

9) A partir de 3(2-amino-etoxi)-2-metil-pirazina, el clorhidrato de 2-metil-3-[2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-pirazina de punto de fusión 198°C;

15 10) A partir de 6(2-amino-etoxi)-3-metil-piridazina, el clorhidrato de 3-metil-6-[2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-piridazina de punto de fusión 196,5°C;

20 11) A partir de 6(2-amino-etoxi)-3-fenil-piridazina, el clorhidrato de 3-fenil-6-[2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-piridazina de punto de fusión 193°C;

12) A partir de 3(2-amino-etoxi)-2-metil-quinoxalina, el clorhidrato de 2-metil-3-[2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-quinoxalina de punto de fusión 208°C;

25 13) A partir de 4(2-amino-etoxi)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-ftalazina, el clorhidrato de 1-oxo-2-fenil-4-



-[2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-1,2-dihidro-ftalazina de punto de fusión 270°C (con descomposición);

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

15) A partir de 2(2-amino-etoxi)-4-metil-quinoleína, 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(2-amino-etoxi)-benzotiazol, el clorhidrato de 2-[2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-benzotiazol, de punto de fusión 208°C.

17) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2,6-dimetil-pirimidina, 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 4(2-amino-etoxi)-2,6-dimetil-5-n-butyl-pirimidina, el clorhidrato de 2,6-dimetil-4-[2-(4-meta-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-5-n-butyl-pirimidina de punto de fusión 152°C;

19) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2,6-dimetil-5-isopropil-pirimidina, el clorhidrato de 2,6-dimetil-4-[2-(4-meta-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-5-isopropil-pirimidina de punto de fusión 148,5°C;

20) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2-fenil-5-n-butyl-6-metil-pirimidina, el clorhidrato de 2-fenil-4-[2-(4-meta-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-5-n-butyl-6-metil-pirimi



dina de punto de fusión 174-175°C;

5 21) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2-fenil-5-isopropil-6-metil-pirimidina, el clorhidrato de 2-fenil-4-[2-(4-meta-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-5-isopropil-6-metil-pirimidina de punto de fusión 176°C;

22) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2-fenil-6-metil-pirimidina, el clorhidrato de 2-fenil-4-[2-(4-meta-tolil)-piperazinil(1)-etoxi-6-metil-pirimidina de punto de fusión 195,5-196°C;

10 23) A partir de 4(2-amino-etoxi)-5-n-butil-5-metil-pirimidina, el clorhidrato de 4-[2-(4-meta-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-5-n-butil-6-metil-pirimidina de punto de fusión 124-124,5°C;

15 24) A partir de 2(2-amino-etoxi)-4,6-dimetil-pirimidina, el clorhidrato de 2-[2-(4-meta-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-4,6-dimetil-pirimidina de punto de fusión 172-173°C;

25) A partir de 3(2-amino-etoxi)-2-metil-pirazina, el clorhidrato de 2-metil-3-[2-(4-meta-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-pirazina de punto de fusión 128°C;

20 26) A partir de 3(2-amino-etoxi)-2,5,6-trimetil-pirazina, el clorhidrato de 2,5,6-trimetil-3-[2-(4-meta-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-pirazina de punto de fusión 162°C;

25 27) A partir de 6(2-amino-etoxi)-3-metil-piridazina, el clorhidrato de 3-metil-6-[2-(4-meta-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-piridazina de punto de fusión 163-164°C;



21 877 1973

28) A partir de 3(2-amino-etoxi)-2-metil-quinoxalina, el clorhidrato de 2-metil-3-[2-(4-metil-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-quinoxalina de punto de fusión 172°C;

5 29) A partir de 2(2-amino-etoxi)-piridina, la 2-[2-(4-meta-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-piridina de punto de fusión 167°C;

10 30) A partir de 4(2-amino-etoxi)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroftalazina, el clorhidrato de 1-oxo-fenil-4-[2-(4-meta-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-1,2-dihidroftalazina de punto de fusión 247°C;

31) A partir de 2(2-amino-etoxi)-quinoleína, el clorhidrato de 2-[2-(2-meta-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-quinoleína de punto de fusión 166-167°C;

15 32) A partir de 2(2-amino-etoxi)-4-metil-quinoleína, el clorhidrato de 2-[2-(4-meta-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-4-metil-quinoleína de punto de fusión 178°C;

20 33) A partir de 2(2-amino-etoxi)-benzotiazol, el 2-[2-(4-meta-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-benzotiazol de punto de fusión 231-232°C (con descomposición);

34) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2,6-dimetil-5-n-butyl-pirimidina, el clorhidrato de 2,6-dimetil-4-[2-(4-para-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-5-n-butyl-pirimidina de punto de fusión 172-172,5°C;

25 35) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2,6-dimetil-5-isopropil-pirimidina, el clorhidrato de 2,6-dimetil-4-[2-



-(4-para-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-5-isopropil-pirimidina de punto de fusión 171°C;

5 36) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2-fenil-5-isopropil-6-metil-pirimidina, el clorhidrato de 2-fenil-4-[2-(4-para-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-5-isopropil-6-metil-pirimidina de punto de fusión 177°C;

10 37) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2-fenil-5-n-butyl-6-metil-pirimidina, el clorhidrato de 2-fenil-4-[2-(4-para-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-5-n-butyl-6-metil-pirimidina de punto de fusión 149-150°C;

15 38) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2,6-dimetil-5-isopropil-pirimidina, el clorhidrato de 2,6-dimetil-4-[2-(4-para-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-5-isobutil-pirimidina de punto de fusión 171,5°C;

15 39) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2-fenil-6-metil-pirimidina, el clorhidrato de 2-fenil-4-[2-(4-para-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-6-metil-pirimidina de punto de fusión 198°C;

20 40) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2,6-dimetil-pirimidina, el clorhidrato de 2,6-dimetil-4-[2-(4-para-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-pirimidina de punto de fusión 156°C;

41) A partir de 2(2-amino-etoxi)-4,5-dimetil-pirimidina, el clorhidrato de 2-[2-(4-para-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-4,6-dimetil-pirimidina de punto de fusión 179,5°C;

25 42) A partir de 3(2-amino-etoxi)-2-metil-pirazina,



el clorhidrato de 2-metil-3-[2-(4-para-tolil)-piperazinil  
(1)]-etoxi-pirazina de punto de fusión 194°C;

5 43) A partir de 6(2-amino-etoxi)-3-metil-piridazi  
na, el clorhidrato de 3-metil-6-[2-(4-para-tolil)-piperazi  
nil(1)]-etoxi-piridazina de punto de fusión 178°C;

44) A partir de 3(2-amino-etoxi)-2-metil-quinoxa  
lina, el clorhidrato de 2-metil-3-[2-(4-para-tolil)-piperazi  
zinil(1)]-etoxi-quinoxalina de punto de fusión 184°C;

10 45) A partir de 2(2-amino-etoxi)-piridina, el clor  
hidrato de 2-[2-(4-para-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-piridi  
na de punto de fusión 155°C;

15 46) A partir de 4(2-amino-etoxi)-1-oxo-2-fenil-  
-1,2-dihidroftalazina, el clorhidrato de 1-oxo-2-fenil-4-  
-[2-(4-para-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-1,2-dihidroftala  
zina de punto de fusión 253°C;

47) A partir de 2(2-amino-etoxi)-4-metil-quinolef  
na, el clorhidrato de 2-[2-(4-para-tolil)-piperazinil(1)]-  
-etoxi-4-metil-quinolefina de punto de fusión 169-171°C;

20 48) A partir de 2(2-amino-etoxi)-quinolefina, el  
clorhidrato de 2-[2-(4-para-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-qui  
nolefina de punto de fusión 170,5°C;

49) A partir de 2(2-amino-etoxi)-benzotiazol, el  
2-[2-(4-para-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-benzotiazol de pun  
to de fusión 162-163°C.

25 50) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2,6-dimetil-5-n-



-butil-pirimidina, el clorhidrato de 2,6-dimetil-4-[2-(4-fenil)-piperazinil(1)]-etoxi-5-n-butil-pirimidina de punto de fusión 173-174°C;

5 51) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2,6-dimetil-pirimidina, el clorhidrato de 2,6-dimetil-4-[2-(4-fenil)-piperazinil(1)]-etoxi-pirimidina de punto de fusión 167°C;

10 52) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2,6-dimetil-5-isopropil-pirimidina, el clorhidrato de 2,6-dimetil-4-[2-(4-fenil)-piperazinil(1)]-etoxi-5-isopropil-pirimidina de punto de fusión 183-184°C;

53) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2-fenil-5-n-butil-6-metil-pirimidina, el clorhidrato de 2-fenil-4-[2-(4-fenil)-piperazinil(1)]-etoxi-5-n-butil-6-metil-pirimidina de punto de fusión 165°C;

15 54) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2-fenil-5-isopropil-6-metil-pirimidina, el clorhidrato de 2-fenil-4-[2-(4-fenil)-piperazinil(1)]-metoxi-5-isopropil-6-metil-pirimidina de punto de fusión 176°C;

20 55) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2-(2-difeniletil)-5-n-butil-6-metil-pirimidina, el oxalato de 2-(2',2'-difeniletil)-4-[2-(4-fenil)-piperazinil(1)]-etoxi-5-n-butil-6-metil-pirimidina de punto de fusión 138,5°C;

25 56) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2-fenil-6-metil-pirimidina, el clorhidrato de 2-fenil-4-[2-(4-fenil)-piperazinil(1)]-etoxi-6-metil-pirimidina de punto de fusión



200°C;

57) A partir de 4(2-amino-etoxi)-2-fenil-6-bencil-  
-pirimidina, el clorhidrato de 2-fenil-4-[2-(4-fenil)-pipe-  
razinil(1)]-etoxi-6-bencil-pirimidina de punto de fusión  
5 186°C;

58) A partir de 2(4-amino-etoxi)-4,6-dimetil-piri-  
midina, el clorhidrato de 2-[2-(4-fenil)-piperazinil(1)]-eto-  
xi-4,6-dimetil-pirimidina de punto de fusión 187-188,5°C;

59) A partir de 3(2-amino-etoxi)-2,5,6-trimetil-  
10 -pirazina, el clorhidrato de 2,5,6-trimetil-3-[2-(4-fenil)-  
-piperazinil(1)]-etoxi-pirazina de punto de fusión 140,5°C;

60) A partir de 3(2-amino-etoxi)-2-metil-pirazi-  
na, el clorhidrato de 2-metil-3-[2-(4-fenil)-piperazinil(1)]-  
-etoxi-pirazina de punto de fusión 165°C;

61) A partir de 2(amino-etoxi)-tiazol, el clorhi-  
drato de 2-[2-(4-fenil)-piperazinil(1)]-etoxi-tiazol de pun-  
to de fusión 127°C;

62) A partir de 6(2-amino-etoxi)3-metil-piridazi-  
na, el clorhidrato de 3-metil-6-[2-(4-fenil)-piperazinil(1)]-  
20 -etoxi-piridazina de punto de fusión 173°C;

63) A partir de 6(2-amino-etoxi)-3-fenil-piridazi-  
na, el clorhidrato de 3-fenil-6-[2-(4-fenil)-piperazinil(1)]-  
-etoxi-piridazina de punto de fusión 187°C;

64) A partir de 3(2-amino-etoxi)-2-metil-quinoxa-  
25 lina, el clorhidrato de 2-metil-3-[2-(4-fenil)-piperazinil



(1)]-etoxi-quinoxalina de punto de fusión 193°C;

65) A partir de 2(2-amino-etoxi)-piridina, el clorhidrato de 2-[2-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)]-etoxi-piridina de punto de fusión 180-181°C;

5                   66) A partir de 4(2-amino-etoxi)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroftalazina, el clorhidrato de 1-oxo-2-fenil-4-[2-(4-fenil)-piperazinil-(1)]-etoxi-1,2-dihidroftalazina de punto de fusión 229°C;

10                   67) A partir de 2(2-amino-etoxi)-quinoleína, el clorhidrato de 2-[2-(4-fenil)-piperazinil(1)]-etoxi-quinoleína de punto de fusión 198,5°C;

68) A partir de 2(2-amino-etoxi)-4-metil-quinoleína, el clorhidrato de 2-[2-(4-fenil)-piperazinil(1)]-etoxi-4-metil-quinoleína de punto de fusión 158°C;

15                   69) A partir de 2(2-amino-etoxi)-benzotiazol, el clorhidrato de 2-[2-(4-fenil)-piperazinil(1)]-etoxi-benzotiazol de punto de fusión 211,5°C;

20                   70) A partir de 2(2-amino-etoxi)-benzotiazol, el clorhidrato de 2-[2-(4-(2-cloro-4-metil-fenil))-piperazinil(1)]-etoxi-benzotiazol de punto de fusión 218°C;

71) A partir de 2(2-amino-etoxi)-quinoleína, el clorhidrato de 2-[2-(4-piridil(2))-piperazinil(1)]-etoxi-quinoleína de punto de fusión 183°C;

25                   72) A partir de 2(2-amino-etoxi)-benzotiazol, el clorhidrato de 2-[2-(4-piridil(2))-piperazinil(1)]-etoxi-ben



zotiazol de punto de fusión 200°C;

73) A partir de 2(3-amino-propoxi)-piridina, el clorhidrato de 2-[3-(4-orto-tolil)-piperazinil(1)]-propoxi-piridina de punto de fusión 187-188°C;

5                   74) A partir de 2(3-amino-propoxi)-benzotiazol, el clorhidrato de 2-[3-(4-orto-tolil)-piperazinil-(1)]-propoxi-benzotiazol de punto de fusión 189,5°C;

10                   75) A partir de 2(4-amino-n-butoxi)-piridina, el clorhidrato de 2-[4-(4-fenil)-piperazinil(1)]-butoxi-piridina de punto de fusión 164,5°C;

76) A partir de 2(2-amino-etoxi)-piridina, el clorhidrato de 2-[2-(4-<4,6-dimetil>-pirimidinil(2))-piperazinil(1)]-etoxi-piridina de punto de fusión 189-190°C;

15                   La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 12 de Septiembre de 1969, bajo el N° P 19 46 172.4, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

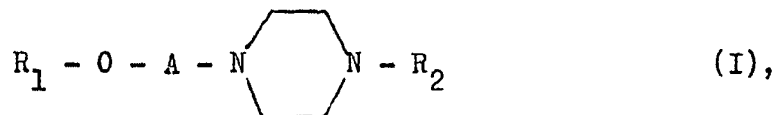
18.6.73  
C.M.H.



## REIVINDICACIONES

5                    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 reco-  
gen en las reivindicaciones siguientes:

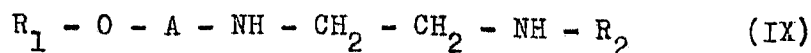
10                    1ª.- Procedimiento para la preparación de éteres  
heterocíclicos de la fórmula I



15                    en la que  $R_1$  significa un sistema de anillo heterocíclico,  
nitrogenado, insaturado y de un único núcleo, que puede con-  
tener adicionalmente además un átomo de azufre y/o un ani-  
llo bencénico condensado con él, o puede estar sustituido  
por grupos alcohilo o alcoxi de bajo peso molecular, fenilal-  
cohilo o fenilo;  $R_2$  significa un radical fenilo eventualmen-  
20                    te sustituido por grupos alcohilo o alcoxi de bajo peso mo-  
lecular, átomos de cloro o de bromo, que también puede con-  
tener en el anillo 1 a 2 átomos de nitrógeno; y A significa  
un radical alcohileno de cadena recta o ramificada con 2 has-  
25                    ta 6 átomos de carbono, así como sus sales por adición de  
ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se



hacen reaccionar compuestos de la fórmula IX



5 con ésteres de etilenglicol susceptibles de reaccionar; y eventualmente se transforman las sales así obtenidas en las bases libres o se transforman las bases en sus sales por adición de ácido.

10 2ª.- Procedimiento para la preparación de éteres heterocíclicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

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

15

Madrid, 21 de Julio 1973

P.A.

*Alfonso Duru*

18.6.73  
C.M.H.