



RAN 4008/81-03

331455

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

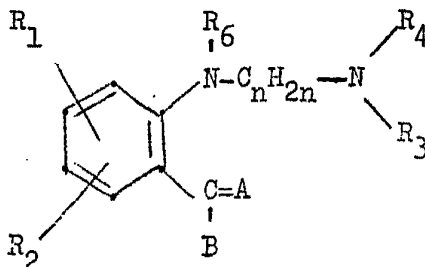
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DIAMINAS"
a favor de la firma suiza P. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE,
S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas diaminas que
pueden representarse por la fórmula general

5.



I



- en la que A representa oxígeno, =NH, =NOH o =N-alkilo inferior; B representa piridilo (de preferencia, 2- o 4-piridilo) o R₅-fenilo (donde R₅ tiene el significado de hidrogeno, halogeno, trifluorometilo, nitro, alkilo inferior, alkilamino inferior o alcoxilo inferior); R₁ y R₂ representan hidrógeno, halogeno, alkilo inferior, trifluorometilo, nitro, amino o alcoxilo inferior; R₃ y R₄ representan individualmente hidrogeno o alkilo inferior y, cuando se toman junto con el átomo de nitrogeno, una estructura de anillo monoheterociclico que incluye a lo sumo otro atomo más de oxígeno o nitrógeno y a lo sumo otro sustituyente más en el nucleo del anillo heterociclico;
5. R₆ representa hidrogeno, alkilo inferior o alkenilo inferior; y n es un numero entero por valor de 2 a 7 y en el caso de ser n el numero entero 2 uno por lo menos de los símbolos R₃ y R₄ es alkilo inferior,
10. y a las sales de adición de ácido de dichas diaminas.
- 15.
- 20.

En un aspecto preferido, R₁ es hidrógeno. En un aspecto más preferido, R₁ es hidrogeno y R₂ esta unido al anillo fenílico en la posición 5 de este (posición para respecto al átomo de anillo-nitrogeno). En otro aspecto preferido, n es el numero entero 3. En un aspecto más preferido,

25.



do, R_1 es hidrógeno, R_2 está unido al anillo fenílico en la posición 5 de éste, R_3 es alquilo inferior, R_4 es alquilo inferior o hidrógeno y n es el número entero 3. En otro aspecto preferido, R_2 está unido al anillo fenílico en la posición 5 de éste y es halógeno, de preferencia cloro.

Otro grupo especial de compuestos incluidos dentro del ámbito del invento que aquí se releva son los compuestos de la fórmula I en que R_1 , R_2 , A y B tiene el mismo significado que antes, R_3 y R_6 representan hidrógeno, R_4 representa alquilo inferior y el grupo $-C_nH_{2n}-$ es el grupo $-CH_2\overset{R}{CH}-$, donde R representa hidrógeno o alquilo inferior.

La expresión "alquilo inferior", tal como aquí se utiliza, pretende denotar, a menos que se indique otra cosa, un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono en la cadena, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc. La expresión "halógeno", tal como aquí se usa, representa todos los cuatro halógenos, o sea bromo, cloro, yodo y fluor, a menos que se indique otra cosa. La expresión "alcoxilo inferior", tal como aquí se usa, designa un grupo hidrocarbonoxílico saturado, de cadena recta o ramificada, como metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo, etc. La expresión "alqueno inferior" representa un grupo hidrocarburo etilénicamente insaturado, de cadena recta o ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono en la cadena, tal como alilo y similares.



La agrupación $-C_nH_{2n}-$ incluye grupos alquilenicos de cadena recta y ramificada, como trimetileno, tetrametileno, pentametileno, 1-metil-propileno, 2-metil-propileno, 1-metil-butileno, 3,3-dimetil-propileno, etc.

5. Los símbolos R_3 y R_4 tienen el significado siguiente: R_3 y R_4 , cuando se toman individualmente, representan hidrógeno o grupos hidrocarburos de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 7 átomos de carbono en la cadena, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc.
10. Así pues, el radical $-N \begin{matrix} R_4 \\ R_3 \end{matrix}$ puede representar amino, monoalkilamino inferior y di-(alkilo inferior)amino; R_3 y R_4 , cuando se toman juntos, pueden comprender grupos divalentes que, junto con el átomo de nitrógeno a que
15. están unidos, forman una estructura de anillo monoheterocíclico de 5 a 6 miembros. De preferencia, esta última estructura cíclica es piperacínilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y sus derivados substituidos. Si la estructura de anillo heterocíclico está substituida, esta última contiene un átomo de nitrógeno
20. adicional al que está unido el átomo o grupo substituyentes. Entre tales substituyentes pueden incluirse los grupos alquílicos inferiores de cadena recta o ramificada, como metilo, etilo, isopropilo y análogos; los grupos hidroxi-alkílicos inferiores, como hidroxi-etilo y análogos; los grupos de alkeniloxilo inferior-
25. -alkilo inferior, como vinil-oxialkilo; y los grupos de



alcoxilo inferior-alkilo inferior, como etoxietilo y analogos. En una modalidad particularmente ventajosa de este aspecto del invento aquí expuesto, uno de los símbolos R_3 y R_4 es alkilo inferior, mientras el otro es hidrógeno o alkilo inferior.

5. Se prefieren en especial los compuestos en los que R_3 y R_4 son ambos alkilo inferior.

Como resulta evidente de lo que antecede, el radical $-N \begin{matrix} \nearrow R_4 \\ \searrow R_3 \end{matrix}$ puede representar un radical heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, del tipo siguiente:

10. Piperidino, (alkilo inferior)piperidino, (alcoxilo inferior)piperidino, 2, 3 o 4-piperidilo, 2,3 o 4-(N-alkilo inferior-piperidilo), pirrolidino, (alkilo inferior)-pirrolidino, (alcoxilo inferior)-pirrolidino, 2- o 3-pirrolidilo, 2- o 3-(N-alkilo inferior-pirrolidilo), morfolino, (alkilo inferior) piperacino, (hidroxi-alkilo inferior)piperacino, (alkenilo inferior-oxi-alkilo inferior) piperacino, (alcoxi inferior-alkilo inferior)piperacino y piperacino.

20. Asi pues, cuando R_3 y R_4 se combinan para formar un anillo, la citada estructura de anillo heterocíclico así formada está de preferencia saturada y contiene 5 o 6 miembros en el anillo. Por lo tanto, R_3 y R_4 , cuando se toman juntos, pueden representar, por ejemplo, una cadena de alquileno inferior, como una cadena de polimetileno con 4 o 5 atomos de carbono, una cadena de alquileno inferior-oxo-alkileno inferior o una cadena de alquileno inferior-aza-alkileno inferior.

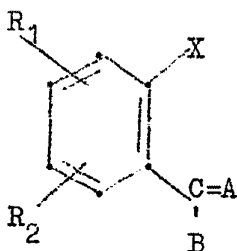


Además de los compuestos abarcados por las fórmulas anteriores, se incluyen también en el ámbito de este invento las sales de adición de ácido de dichos compuestos. Los compues-

5. tos de la fórmula I anterior forman sales de adición de ácido con 1 o más equivalentes molares de dicho ácido, según el número de átomos de nitrógeno básicos presentes. Por ejemplo, forman sales con ácidos inorgánicos y orgánicos como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido cítrico, el ácido fosfórico, el ácido tartárico, el ácido salicílico, el ácido toluensulfónico, el ácido ascórbico, el ácido nítrico, el ácido succínico, el ácido fórmico, etc.
- 10.

El procedimiento de este invento comprende tratar un compuesto de la fórmula

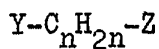
15.



II

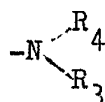
con un compuesto de la fórmula general

21 SEP



III

- en las que uno de los simbolos X e Y representa halogeno, mientras el otro representa un grupo amínico, que puede llevar un grupo protector
5. (de preferencia, un grupo tosilico, un grupo alquí- lico inferior o un grupo alkenílico inferior); A representa oxígeno, =NH, =NOH o =N-alkilo inferior; B representa piridilo o R₅-fenilo (donde R₅ el significado de hidrógeno, halógeno, trifluo- rometilo, nitro, alkilo inferior o alcoxilo infe- rior); R₁ y R₂ representan hidrógeno, halógeno, alkilo inferior, trifluorometilo, nitro, amino o alcoxilo inferior; Z representa un atomo de halógeno o un grupo de la fórmula general
- 10.



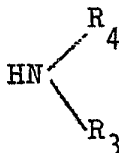
IV

15. en la que R₃ y R₄ representan independientemente hidrógeno, alkilo inferior y, etc.



5. junto con el átomo de nitrógeno, una estructura de anillo monoheterocíclico que incluye a lo sumo otro átomo más de oxígeno o nitrógeno y a lo sumo otro sustituyente más en el núcleo del anillo heterocíclico; y n es un número entero por valor de 2 a 7 y, en el caso de valer 2, uno por lo menos de los símbolos R_5 y R_6 es alquilo inferior,

10. tratar un producto, obtenido con empleo de un compuesto de la fórmula III en que Z es halógeno, con una amina de la fórmula general



V

15.

en la que R_3 y R_4 tienen el mismo significado que en la fórmula IV anterior,

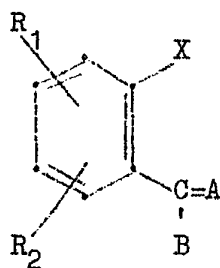
20. disociar cualquier grupo protector presente y, si se desea, someter el producto obtenido a una o más de las etapas de reacción que comprenden la alquilación inferior o la alkenilación inferior del átomo de anilino-nitrógeno, la mono- o di-alkilación inferior del grupo aminico terminal,



el tratamiento con amoníaco, hidroxilamina o una alquilamina inferior, el cambio de un átomo de fluor presente como R_5 por medio de una alquilamina inferior, la hidrólisis de una imina obtenida con un ácido fuerte y la transformación del producto deseado en una sal de adición de ácido.

5.

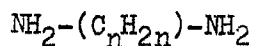
Una modalidad específica para preparar los compuestos de la fórmula I anterior implica hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



VI

10. en la que R_1 , R_2 , A y B tienen el mismo significado que antes, mientras X es halogeno (de preferencia, cloro, bromo o yodo),

con un compuesto de la fórmula



VII

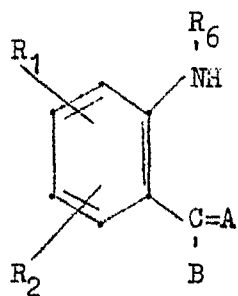


en la que n tiene el mismo significado que antes,

para así preparar los compuestos correspondientes de la fórmula I anterior en los que R_3 y R_4 son ambos hidrógeno.

5. En una modalidad preferida, se utilizan temperaturas elevadas al efectuar la conversión de los compuestos de la fórmula VI anterior a compuesto de la fórmula I anterior en los que R_3 y R_4 son ambos hidrogeno, por ejemplo una temperatura elevada superior a unos 75°C. Ejemplos de
10. compuestos de la fórmula VII anterior aptos para los fines de este aspecto del invento son, verbigracia, la 1,3-propan-diamina, la 1,3-(2-metilpropan)-diamina, la 1,3-butan-diamina y analogos. El compuesto de la fórmula VII anterior utilizado puede hallarse presente en cantidades excesivas, en
15. cuyo caso sirve de por si como medio para la reacción. En procedimiento alternativo, puede utilizarse como medio de reacción cualquier disolvente organico no reactivo de ase- quibilidad conveniente, tal como la N,N-dimetilformamida, el sulfóxido de dimetilo, un alcano1 inferior o superior o
20. una amina como la piridina, la picolina, la quinolina y simi- lares.

Otra modalidad especifica para preparar los com- puestos de la fórmula I anterior, comprende hacer reaccionar un compuesto de la formula

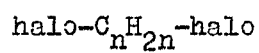


VIII

5.

en la que R₁, R₂, R₆, A y B tienen el mismo significado que antes, siendo R₆ de preferencia un grupo partiente,

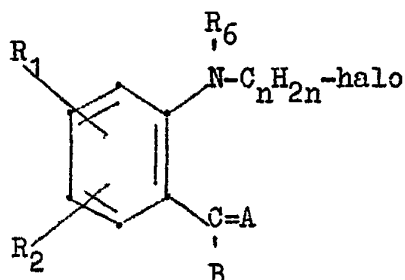
con un compuesto de la formula



10.

en la que n tiene el mismo significado expuesto antes,

y tratar el compuesto así formado, de la fórmula



IX

5.

en la que \underline{n} , R_1 , R_2 , R_6 , A y B tienen el mismo significado que antes,

con amoníaco, una amina primaria de la fórmula R_3NH_2 en la que R_3 tiene el mismo significado ya expuesto, o una amina

10.

secundaria de la fórmula $HN \begin{matrix} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$ en la que R_3 y R_4 tienen el significado ya expuesto, en presencia de un álcali como el hidróxido sódico y analogos y cualquier disolvente orgánico inerte apropiado. Cuando se utiliza el amoníaco,

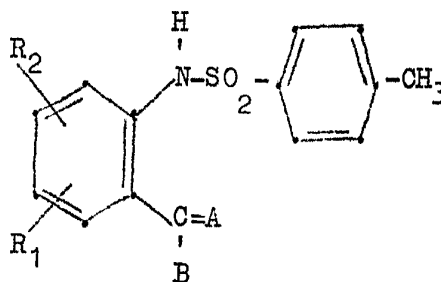
resultan compuestos de la fórmula I anterior en los que R_3 y

15.

R_4 son ambos hidrógeno. Cuando se utiliza una amina primaria, resultan compuestos de la fórmula I anterior en los que uno de los símbolos R_3 y R_4 es hidrógeno mientras el otro es alkilo inferior. Cuando se utiliza una amina secundaria, resultan compuestos de la fórmula I anterior en los que R_3

y R₄ son ambos alquilo inferior o, cuando se toman juntos, una estructura de anillo monoheterocíclico del tipo que se describe más plenamente en lo que sigue.

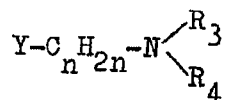
5. Otra modalidad específica para la preparación de los compuestos I anterior implica hacer reaccionar un derivado de anilina que contenga un grupo tosílico, de la fórmula



X

10. en la que A, B, R₁ y R₂ tienen el significado ya expuesto,

con un compuesto de la fórmula

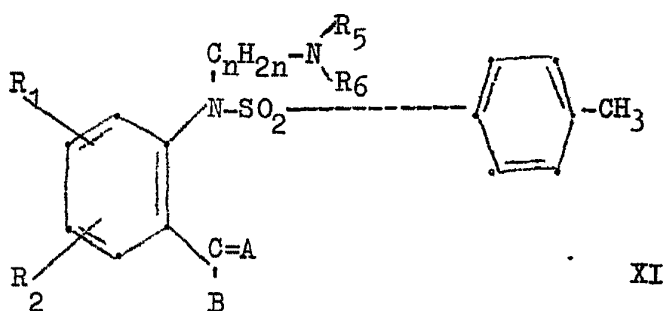


15. en la que Y representa cloro, bromo o yodo, mientras R₃ y R₄ tienen el mismo significado que antes,



- de preferencia después de haber substituído primeramente el átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno del compuesto de la fórmula X anterior, al que esta unido el grupo tosílico, por un átomo de sodio, utilizando, por ejemplo, hidruro sódico, metóxido sódico y análogos, con lo que se prepara un compuesto de la fórmula
- 5.

10.



en la que \underline{n} , A, B, R_1 , R_2 , R_5 y R_6 tienen el mismo significado que antes,

15. y disociar consecutivamente el grupo tosílico. Una manera eficaz para eliminar el grupo tosílico, a fin de preparar el correspondiente compuesto de la fórmula XI anterior, es calentar un compuesto de la fórmula XI anterior en presencia



de un agente ácido donador de protones apropiado, como el ácido sulfúrico y análogos.

Aunque aquí se ha indicado un grupo tosílico como grupo partiente en los compuestos de las fórmulas X y XI

5. anteriores, se entiende, desde luego, que en los compuestos de las fórmulas X y XI anteriores puede hallarse en lugar del grupo tosílico cualquier otro grupo partiente equivalente, tal como otro grupo arilsulfonílico, por ejemplo bencensulfonílico, etc., o una fracción molecular acílica, tal como acetilo y análogos. De preferencia, el grupo partiente se
10. elige en el grupo constituido por acilo bencensulfonilo y sus derivados. Sin embargo, todo lo que se requiere del grupo partiente es que actúe eficazmente en este aspecto del procedimiento, o sea que resulte un grupo partiente
15. apropiado para los fines de este invento.

Los compuestos correspondientes a la fórmula I anterior en que R_6 es hidrogeno pueden modificarse por una variedad de métodos de manera que R_6 sea distinto de hidrógeno. Por

- ejemplo, pueden obtenerse compuestos de la fórmula I anterior
20. en que R_6 es distinto de hidrogeno, haciendo reaccionar los compuestos correspondientes en que R_6 es hidrogeno con diazoalcanos (por ejemplo, diazometano), sulfatos de dialkilo inferior (por ejemplo, sulfato de dimetilo), haluros de alkilo inferior (por ejemplo, yoduro de metilo) y haluros de alkenilo inferior
25. (por ejemplo, bromuro de alilo), en un medio tal como éter,



- benceno, un alcohol (etanol), dimetilformamida, dioxano y análogos. De conveniencia, la reacción se efectúa utilizando metóxido sódico, hidruro sódico y análogos, para formar el derivado sódico del átomo de nitrógeno en posición 2 de los
5. compuestos de la fórmula I anterior, y haciendo reaccionar el derivado, por así decir sódico, con una cantidad equivalente o un exceso del agente alquilante o alkenilante apropiado.

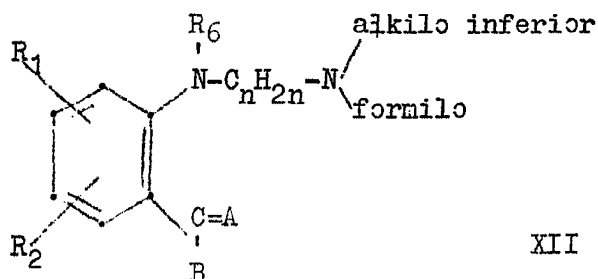
- Los compuestos de la fórmula I anterior en que A es un grupo =NOH (una oxima) pueden prepararse a partir del
10. compuesto correspondiente de la fórmula I anterior en que A es oxígeno (una cetona), por reacción del compuesto citado ultimamente con hidroxilamina. Esta reacción se efectúa preferentemente en presencia de cualquier disolvente orgánico inerte apropiado, como la piridina o el etanol.

15. Los compuestos de la fórmula I anterior en que A es un grupo =NH o un grupo =N-alkílico inferior pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto de la fórmula I anterior en que A es oxígeno (una cetona), por reacción de dichos compuestos con amoníaco o con una amina primaria, bajo
20. presión. La reacción con el amoníaco da por resultado compuestos de la fórmula I anterior en que A es un grupo =NH. La reacción de los compuestos de la fórmula I anterior con una amina primaria da por resultado los correspondientes compuestos en que A es un grupo =N-alkílico inferior.



Los compuestos de la fórmula I anterior en que R_3 y/o R_4 son hidrogeno pueden someterse a monoalkilación inferior o dialkylación inferior.

- Los derivados N-monoalkílicos inferiores de los
5. compuestos de la fórmula I anterior, en que R_3 y R_4 son ambos hidrogeno, pueden prepararse sometiendo a reflujo la amina primaria con el formiato de etilo, para formar su derivado N-formílico. El compuesto N-formílico así preparado se somete luego a reflujo con hidruro sódico y, por ejemplo, yoduro metílico
 10. en éter dimetílico de dietilenglicol, lo que da compuestos de la fórmula



15. en la que n , R_1 , R_2 , R_6 , A y B tiene el mismo significado que antes,

los cuales, después de hidrólisis por reflujo en ácido clorhídrico, proporcionan compuestos de la fórmula I anterior, en

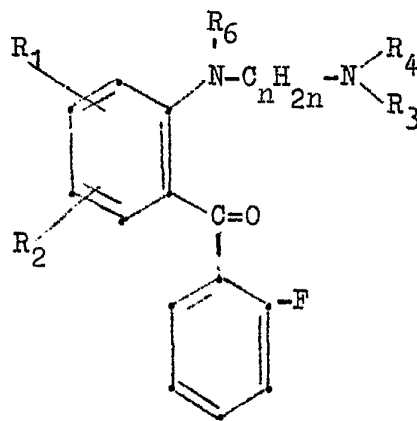


los que uno de los símbolos R_3 y R_4 es hidrógeno mientras el otro es alkilo inferior.

- Los derivados N-dialkílicos inferiores de los compuestos de la fórmula I anterior, en que R_3 y R_4 son ambos alkilo inferior, se obtiene por alquilación de las correspondientes aminas primarias o secundarias de la fórmula I anterior con una mezcla de un aldehído acuoso apropiado y ácido fórmico. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I anterior, en que R_3 y R_4 son ambos metilo, pueden prepararse a partir de las correspondientes aminas primarias de la fórmula I anterior, es decir, en las que R_3 y R_4 son ambas hidrogeno, por metilacion de la amina primaria citada ultimamente con una mezcla de formaldehído acuoso y ácido fórmico.
5. .
- 10.

Quando un compuesto de la fórmula general

15.



20.

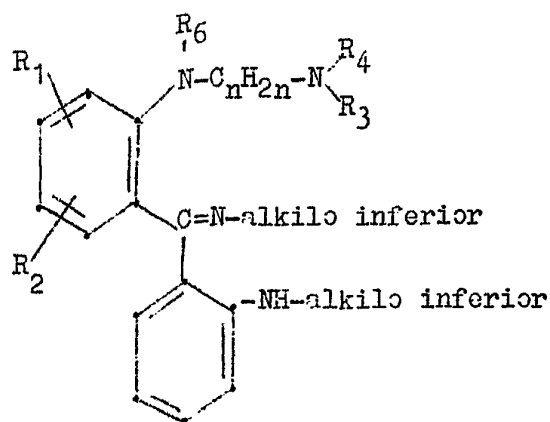
XIII



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_6 tiene el mismo significado que antes,

se somete a reacción con dos moles por lo menos de una amina primaria, bajo presión, de la manera que se ha señalado antes,

5. se obtienen compuestos de la fórmula

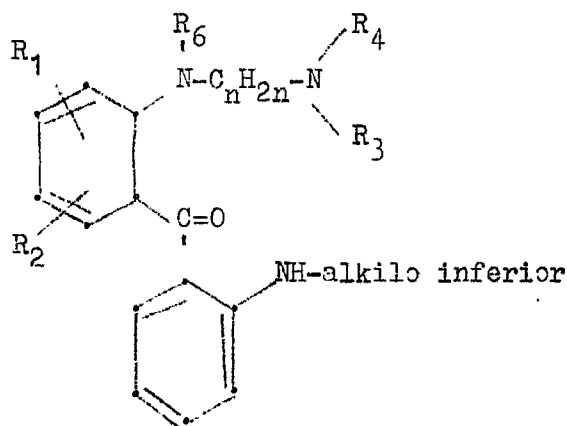
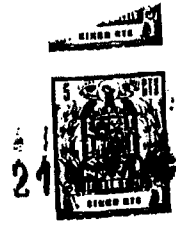


10.

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_6 tienen el mismo significado que antes.

Los compuestos de la fórmula XIV anterior pueden tratarse con

15. un ácido fuerte para efectuar su conversión a compuestos de la fórmula



5. en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_6 tiene el mismo significado que antes,

los cuales, a su vez, pueden transformarse en compuestos que tienen un grupo de oxima o un grupo de imina, respectivamente, por reacción con hidroxilamina o amoníaco, bajo presión, tal como se ha descrito antes.

10. Los compuestos de las fórmulas I, XIII, XIV y XV anteriores, así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, se caracterizan por su acción anti-depresora sobre el sistema nervioso central y son útiles, no solamente para aliviar la sintomatología asociada con la



depresión del sistema nervioso central, sino también para prevenir e invertir la depresión del sistema nervioso central causada por agentes químicos exógenos.

- Los compuestos de este invento pueden usarse como
5. medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica (por ejemplo, oral) o parentérica. Para componer los preparados pueden emplearse sustancias que
 10. no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialkilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma
 15. sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, emulsiones o suspensiones). Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener sustancias auxiliares, tales como agentes de preservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o
 20. emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

Al administrar un compuesto de las fórmulas I, XIII, XIV y XV a un animal de sangre caliente, se utilizan de 0,1 mg



- aproximadamente a 100 mg aproximadamente del compuesto por kg de peso corporal de dicho animal, preferentemente de 0,1 mg aproximadamente a 30 mg aproximadamente de compuesto por kilogramo de peso corporal de dicho animal
5. y más preferentemente de 0,2 mg aproximadamente a 10 mg aproximadamente de compuesto por kilogramo de peso corporal de dicho animal.

- Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones de este invento. Todas las temperaturas señaladas en ellos están expresados en grados centígrados.
- 10.



EJEMPLO 1.

- A una mezcla agitada de 900 cc de piridina y 200 cc de 1,3-propandiamina se agregaron 104 g de 2-cloro-5-nitrobenzofenona. Se sometió esta mezcla reaccional a reflujo durante 5 horas y luego se la concentró en vacío hasta sequedad. El
5. residuo se sacudió con una mezcla de cloruro de metileno y agua. Se separó la capa orgánica, se la secó y la concentró en vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en 1 litro de ácido clorhídrico 1,5-n, se sometió a reflujo y agitación durante 2 horas y luego se dejó a la temperatura ambiente por
10. 18 horas. El producto de reacción cristalino que se formó fue separado por filtración y recristalizado en metanol. Después de recristalización en una mezcla de metanol y éter, se obtuvo clorhidrato de 2-(3-aminopropilamino)-5-nitrobenzofenona, en forma de agujas amarillas, fundentes a 239-240°.
15. Tratando el clorhidrato con hidróxido sódico, se obtuvo 2-(3-aminopropilamino)-5-nitrobenzofenona. Después de la recristalización de esta base en éter, aparecieron agujas amarillas, fundentes a 97-98°.

EJEMPLO 2.

20.

Se trató una solución de 0,013 moles de 5-cloro-2-paratoluensulfonamidobenzofenona en 25 cc de N,N-dimetilfor-



- mamida con 3,2 cc de una solución de metóxido sódico en metanol (que contenía 4,87 equivalentes molares por cc.; 0,156 moles). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió luego una solución de 0,325 moles de
5. cloruro de dimetilaminopropilo en 25 cc de tolueno y se agitó la mezcla reaccional a 55° durante 18 horas. A continuación se concentró la mezcla reaccional hasta un aceite, se disolvió éste en éter (200 cc) y luego se lavó la solución con agua (3 x 100 cc). Seguidamente se extrajo la solución etérea con
 10. ácido clorhídrico 6-n (3 x 50 cc), se combinaron los extractos ácidos, se lavaron con éter (100 cc), se hicieron básicos con amoníaco y luego se extrajo con éter (3 x 100 cc) el medio resultante. A continuación se combinaron los extractos etéreos, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron, con lo que cristalizó 5-cloro-2-N-(3-dimetilaminopropil)-p-toluensulfonamido-7-benzofenona. Después de recristalización en una mezcla de éter y éter de petróleo, el producto apareció en forma de prismas blancos, fundentes a 103-106°.
 15. anhidro y se concentraron, con lo que cristalizó 5-cloro-2-N-(3-dimetilaminopropil)-p-toluensulfonamido-7-benzofenona. Después de recristalización en una mezcla de éter y éter de petróleo, el producto apareció en forma de prismas blancos, fundentes a 103-106°.
 20. A 20 cc de ácido sulfúrico al 70% (en volumen), mantenido a 105°, se añadió 1,0 g de 5-cloro-2-N-(3-dimetilaminopropil)-p-toluensulfonamido-7-benzofenona. Se agitó la



- solución resultante, se la calentó a 145° y luego se la mantuvo a esta temperatura por 5 minutos. A continuación se vertió la solución en hielo, se la hizo básica con hidróxido amónico concentrado y se la extrajo con éter (3 x 50 cc). Se combinaron los extractos etéreos, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron, lo que dejó
5. 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropilamino)-benzofenona en el concentrado. Se añadió a éste un exceso de una solución de cloruro de hidrógeno seco en isopropanol y se obtuvo clorhidrato de
10. 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropilamino)-benzofenona. Por adición de éter, la sal se precipitó en forma de prismas amarillos, fundentes a 157-163°.

EJEMPLO 3.

15. En un recipiente cerrado, se sacudió a 100°, durante 4 horas, una mezcla de 9,0 g (29,2 milimoles) de 2-(3-cloropropilamino)-5-clorobenzofenona, 30 milimoles de yoduro potásico y un exceso de amoníaco en 25 cc de etanol. Se filtró la mezcla reaccional y se redujo el filtrado hasta sequedad, en
20. vacío. El residuo se distribuyó entre hidróxido sódico 3-n y cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó



en vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en benceno y se cromatografió en una columna de alúmina (Woelm, neutra, de actividad 1). Después de hacer pasar benceno por la columna, la elución con 1% de etanol en benceno dió una fracción que, después de evaporación, suministró 2-(3-aminopropilamino)-5-clorobenzofenona en forma de un aceite. Añadiendo el aceite a un exceso de una solución de cloruro de hidrógeno seco en éter, se obtuvo clorhidrato de 2-(3-aminopropilamino)-5-clorobenzofenona, que, después de recristalización en iso propanol/éter, se obtuvo en forma de agujas amarillas, de punto de fusión 170°.

EJEMPLO 4.

En un recipiente cerrado, se agitó a 100-119° durante 4 1/2 horas, una mezcla de 5,0 g (16 milimoles) de 2-(3-cloropropilamino)-5-clorobenzofenona, 16 milimoles de yoduro potásico y un exceso de metilamina en etanol. Se vertió la mezcla reaccional en 800 cc de agua que contenía una pequeña cantidad de hidróxido sódico y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se eliminó el disolvente, con lo que quedó un aceite. Se calentó este aceite en ácido clorhídrico 3-n, y el medio así calentado se neutrali-



zó con hidróxido sódico. La extracción con cloruro de metileno y la eliminación del disolvente dieron un aceite amarillo, que, al ser tratado con cloruro de hidrógeno en éter, proporcionó clorhidrato de 5-cloro-2-(3-metilaminopropilamino)-benzofenona, 5. de punto de fusión 200-205°.

EJEMPLO 5.

Se sometió a reflujo durante una noche una mezcla de 5,4 g (17,5 milimoles) de 2-(3-cloropropilamino)-5-clorobenzo-
10. fenona, 20 milimoles de yoduro potásico y 25 cc (exceso) de piperidina. Se filtró la mezcla reaccional y se eliminó del filtrado, en vacío, la piperidina. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y la solución resultante se lavó con hidróxido sódico 1-n y luego con agua. Eliminando el disol-
15. vente en vacío, quedó 5-cloro-2-(3-piperidinopropilamino)benzofenona en forma de un aceite amarillo. Añadiendo el aceite a cloruro de hidrógeno metanólico, se obtuvo clorhidrato de 5-cloro-2-(3-piperidin propilamino)benzofenona. Después de recristalización en etanol, la sal apareció en forma de placas
20. amarillas, con punto de fusión de 208-210°.

EJEMPLO 6.

Se añadieron 50 cc de formaldehido acuoso al 40% a



- una solución de 9,1 g de 2-(3-aminopropilamino)-5-nitrobenzofenona en 50 cc de ácido fórmico, se calentó la mezcla en baño de vapor durante 1 1/2 horas y luego se la sometió a reflujo durante 18 horas. A continuación se vertió la mezcla reaccional en hielo, se la alcalinizó con hidróxido sódico diluido y se la extrajo con éter. Se secó el extracto etéreo y se le concentró en vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en éter y se extrajo con ácido clorhídrico diluido. Luego se separó la capa ácidoacuosa, se la alcalinizó con hidróxido sódico diluido y se la extrajo con éter. Se secó este último extracto etéreo y se le concentró en vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en exceso de cloruro de hidrógeno metanólico y se concentró en vacío hasta sequedad. Cristalizando la sal en una mezcla de metanol, isopropanol y éter, se obtuvo clorhidrato de 2-(3-dimetilaminopropilamino)-5-nitrobenzofenona, fundente a 180-181°.

EJEMPLO 7.

- Una mezcla de 34,5 g (0,103 moles) de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropilamino)-2'-fluorobenzofenona, 1,0 g de cloruro de zinc y un exceso de metilamina en 250 cc de etanol se encerró en una bomba bajo 70 atmósferas de nitrógeno y se sacó



dió a 150° durante unas 3 horas. Luego se filtró la mezcla reaccional y se redujo el filtrado en vacío, lo que dió una mezcla de dos metiliminas isoméricas de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropilamino)-2'-metilamino-benzofenona, en forma de prismas amarillos, de punto de fusión 90-103°.

Si se desea, los isómeros pueden separarse. La re-cristalización fraccionada a partir de hexano dió el isómero "a", fundente a 109-111°; y la concentración de las aguas madres dió el isómero "b", fundente a 110-113°.

10.

EJEMPLO 8.

Se disolvieron en 50 cc de etanol y 100 cc de ácido clorhídrico 3-n 5,0 g de metilimina de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropilamino)-2'-metilamino-benzofenona. Se calentó la solución en reflujo durante 3 1/2 horas, se la neutralizó, se la extrajo con cloruro de metileno y, después de secar y de eliminar el disolvente en vacío, se obtuvo un aceite anaranjado. La cristalización en hexano/petróleo dió 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropilamino)-2'-metilamino-benzofenona, en forma de prismas amarillos, con punto de fusión de 85-87°.

20.

En analogía con los ejemplos anteriores, pueden prepararse los compuestos siguientes:



Clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropil)-amino-2'-
-flurobenzofenona, varillas amarillas, de punto de fusión
172-174°;

5. minobromhidrato de 5-cloro-2-(2-metilaminoetilmetilamino)ben-
zofenona; recristalización a partir de acetona y recristaliza-
ciones adicionales a partir de isopropanol/éter; prismas
amarillos, de punto de fusión 145-150°;

10. maleato de 4- $\sqrt{5}$ -bromo-2-(3-dimetilaminopropilamino)benzoil/pi-
ridina, prismas amarillos; recristalizaciones a partir de
etanol/éter; punto de fusión 151-152°;

hemihidrato de clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ (2-dietilaminoetil)amino $\sqrt{7}$ -5-
15. -clorobenzofenona; recristalización a partir de isopropanol;
prismas amarillos, de punto de fusión 197-199°;

clorhidrato de 5-cloro-2-(2-dietilaminoetil)amino-2'-fluoro-
benzofenona; sal cristalina amarilla, de punto de fusión
20. 134-143°;

clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dietilamino-propilamino)-2'-
-fluorobenzofenona, prismas amarillos, de punto de fusión
144-147°;



hemidrato de diclorhidrato de 2- $\sqrt{5}$ -bromo-2-(3-dimetilamino-propilamino)benzoil/piridina, varillas anaranjadas, de punto de fusión 177-185° (con descomposición);

clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropilamino)-benzofenona; recristalización a partir de una mezcla de metanol/éter; prismas amarillos, de punto de fusión 157-163°;

dimaleato de 5-cloro-2-(3-piperacinopropilamino)-2'-fluorobenzofenona, cristales amarillos, de punto de fusión 157-159°;

dimaleato de 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(4-metilpiperacino)propilamino-2'-fluorobenzofenona; recristalización a partir de etanol; prismas amarillos, de punto de fusión 185-188°;

dimaleato de 5-cloro-2- $\left\{3-\sqrt{4}-(2\text{-hidroxietil})\text{piperacino}\right\}$ propilamino-2'-fluorobenzofenona; recristalización a partir de acetona; agujas amarillas, de punto de fusión 166-167°;

dimaleato de 5-cloro-2- $\left\{3-\sqrt{4}-(2\text{-viniloxietil})\text{piperacino}\right\}$ propilamino-2'-fluorobenzofenona; recristalización a partir de



acetona; prismas amarillos brillantes, de punto de fusión 140-142°;

5. dimaleato de 5-cloro-2- $\left\{ \begin{array}{l} 3-4-(2\text{-etoxietil})\text{piperacino/propila-} \\ \text{mino} \end{array} \right\}$ -2'-fluorobenzofenona; recristalización a partir de acetona; prismas amarillos, de punto de fusión 153-155°;

10. monomaleato de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-(3-morfolinopropil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona; recristalización a partir de metanol; plaquitas incoloras, de punto de fusión 183-185°;

15. clorhidrato de 5-cloro-2-(3-morfolinopropilamino)-2'-fluorobenzofenona; recristalización a partir de metanol/éter; agujas amarillas, de punto de fusión 148-150°;

20. clorhidrato de 5-trifluorometil-2-(2-dimetilaminoetilamino)-benzofenona; recristalización a partir de etanol/éter; agujas amarillas, de punto de fusión 203-205°;

2-(3-dimetilaminopropilamino)-5-nitrobenzofenona; recris-



talización a partir de éter; prismas amarillos, de punto de fusión 105-106°;

5. clorhidrato de 2-(3-dimetilaminopropilamino)-5-nitrobenzofenona; recristalización a partir de una mezcla de metanol, isopropanol y éter; agujas amarillas, de punto de fusión 181-182°;

- maleato de 5-bromo-5-(3-dimetilaminopropilamino)-benzofenona;
10. recristalizado de una mezcla de cloruro de metileno y éter; agujas amarillas, de punto de fusión 110-111°;

- 2-(3-cloropropilamino)-5-clorobenzofenona; cromatografiada en alúmina (Woelm, neutra, actividad 1), prismas amarillos,
15. de punto de fusión 60-62°;

- 5-cloro-2-(2-etilaminoetilamino)-benzofenona; recristalización a partir de éter de petróleo; varillas amarillas, de punto de fusión 64-66°;
20.

y

monoclorhidrato de 5-cloro-2-(2-etilaminoetilamino)-2-



-fluorobenzofenona; cristales amarillos, de punto de fusión 205-215°.

EJEMPLO 9.

5. Se sometió a reflujo durante 24 horas una solución de 16,7 g (49,8 milimoles) de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropilamino)-2'-fluorobenzofenona, 85 g de clorhidrato de hidroxilamina y 200 cc de piridina. Se agregaron 15 g de clorhidrato de hidroxilamina y se prosiguió el reflujo por un total
10. de 96 horas. Luego se vertió la mezcla reaccional en un exceso de hidróxido sódico 3-n tratado con hielo. La extracción con cloruro de metileno de la mezcla reaccional así enfriada, el lavado con agua y la eliminación del disolvente proporcionaron una materia sólida. La cristalización consecutiva
15. en etanol proporcionó agujas incoloras de oxima de 2-(3-dimetilaminopropilamino)-5-cloro-2'-fluorobenzofenona, de punto de fusión 170-171°.

EJEMPLO 9a

20. Una solución de 15 g (0,0421 moles) de la sal sódica de 2-(p-toluensulfonamido)-5-clorobenzofenona en 50 cc de N,N-dimetilformamida se trató con 5 cc (0,0505 moles) de 1-bromo-3-cloropropano y se agitó la mezcla a 60-70°C durante



18 horas. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se disolvió el aceite residual en 100 cc de diclorometano. Luego se lavó la solución con agua (2 x 100 cc) y con solución de salmuera saturada (75 cc) y se la secó sobre

5. sulfato sódico anhidro.

La evaporación del disolvente dió un aceite que fue disuelto en 50 cc de benceno y cromatografiado en una columna de alúmina (400 g). La elución con 1 litro de una mezcla de 5% de éter en benceno dió 0,8 g de un aceite

10. constituido principalmente por material de partida y que se desechó. Utilizando acetato de etilo como eluente (1 litro) se obtuvo una mezcla de los dos productos posibles. Después de eliminar el disolvente, se cristalizó el residuo en una mezcla de metanol y éter de petróleo (de 30-60°C), para

15. obtener la 2'-benzoil-4'-cloro-N-(3-bromopropil)-p-toluensulfonilida, menos solubles, en forma de prismas blancos, fundentes a 104°C.

El producto cristalino se añadió a las aguas madres, que contenían 2'-benzoil-4'-cloro-N-(3-cloropropil)-

20. -p-toluensulfonilida, y se eliminaron los disolventes. Una solución de 10 g de la mezcla en 60 cc de N,N-dimetilformamida se trató con 5 g de yoduro sódico y 60 cc de dimetilamina y se agitó la mezcla reaccional a la temperatura ambiente,



- durante 24 horas, utilizando un condensador de hielo seco para evitar que se escapara la dimetilamina. Luego se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se trituró con 150 cc de éter y 150 cc de ácido clorhídrico 3-n el
5. aceite resultante. Se decantó la solución de todo el aceite insoluble y se separó la capa ácida. Esta se lavó con 150 cc de éter y luego se basificó con hidróxido amónico. Se extrajo el producto en 150 cc de éter, se separaron las capas y se lavó la fase orgánica con 100 cc de agua y 100 cc
10. de solución saturada de salmuera, se la secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El producto, cristalizado de una mezcla de éter y éter de petróleo (de 30-60°C), dió 2'-benzoil-4'-cloro-N-(3-dimetilaminopropil)-p-toluensulfonamida, en forma de prismas blancos, funden-
15. tes a 99-104°C.

EJEMPLO 10.

Se preparó una forma de dosificación en pastillas que contenía los ingredientes siguientes:

20.



<u>Ingredientes</u>	<u>Por pastilla</u>
Clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropil)amino-2'-fluorobenzofenona	25 mg
Lactosa, secada por pulverización	72 mg
5. Almidón de maíz, de la Farmacopea norteamericana	2 mg
Estearato cálcico	<u>1 mg</u>
Peso total	100 mg

El procedimiento para preparar la forma de dosificación en pastillas fue como sigue:

15. En una mezcladora apropiada, se combinaron el clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropil)-amino-2'-fluorobenzofenona, la lactosa el almidón de maíz y el estearato cálcico. El polvo mezclado se prensó en una máquina compresora de pastillas, para trabajos duros, a fin de formar trociscos para pastillas de 25 mm aproximadamente de diámetro y 6 mm de espesor. Los trociscos se pasaron por una máquina desmenuzadora apropiada, a fin de formar gránulos con un mínimo de finos.
20. La granulación se volvió a prensar en una máquina compresora de pastillas, empleando un troquel cóncavo corriente de 6 mm para una pastilla de un peso medio de 100 mg



EJEMPLO 11.

Se preparó una forma de dosificación en cápsulas, que contenían los ingredientes siguientes:

<u>5. Ingrediente</u>	<u>Por cápsula</u>
Clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropil)amino-2'-Fluorobenzofenona	5 mg
Lactosa	163 mg
Almidón de maíz	37 mg
Talco	5 mg
10.	
	<hr/>
	Peso total . 210 mg

15. El procedimiento para preparar la forma de dosificación en cápsulas es el siguiente:

20. Se mezcla el componente activo con la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada. Luego se combina la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora con cuchillas delanteras. Se devuelve a la mezcladora el polvo combinado, se añade el talco y se homogeneiza a fondo. Luego se envasa en cápsulas de gelatina de cáscara dura en una máquina encapsuladora.



EJEMPLO 12.

Se preparó una forma de dosificación en supositorios que contenían los ingredientes siguientes:

5.	<u>Ingrediente</u>	<u>Por supositorio</u> <u>de 1,3 g</u>
	Clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropil)amino-2'-fluorobenzofenona	0,010 g
10.	Wecobee M (una manteca de cacao sintética refinada, derivada del coco; la suministra comercialmente la F.F. Drew Company, de Nueva York)	1,245 g
	Cera de carnauba	0,045 g

El procedimiento para preparar la forma de dosificación en supositorios fue la siguiente:

15. Se fundieron el Wecobe M y la cera de carnauba en un recipiente de tamaño apropiado, forrado de vidrio. Se mezcló bien la fusión y luego se la enfrió hasta 45°. A la fusión así enfriada se añadió el clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropil)amino-2'-fluorobenzofenona, que había
20. sido reducido a un polvo fino y sin grumos, y se agitó hasta dispersión completa y uniforme en la fusión. Se vertió la mezcla en moldes para supositorios y se obtuvieron formas de



dosificación en supositorios de un peso individual de 1,3 g.
Se enfriaron los supositorios, se sacaron de los moldes y se envolvieron uno a uno en papel de cera para embalaje.

5. EJEMPLO 13.

Se preparó una forma de dosificación de clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropil)amino-2'-fluorobenzofenona, apta para uso parenteral, procediendo así:

Se envasaron en una ampolla de 5 cc, utilizando una
10. rellenadora eléctrica, 50 mg de clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropil)amino-2'-fluorobenzofenona de grado parenteral, exento de fibras, se cerraron las ampollas y se esterilizaron a 124°C durante 2 horas.

Inmediatamente antes del uso, se solubiliza el polvo
15. con 5 cc de agua para inyección.

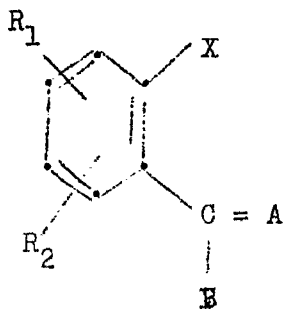


REIVINDICACIONES

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense Nº 489.381 del 22 de septiembre de 1965.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de diaminas, caracterizado porque comprende el tratar un compuesto de la fórmula general

10.

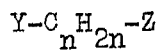


II

15.

con un compuesto de la fórmula general

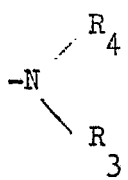
20.



III



- en las cuales uno de los símbolos X e Y representa halógeno, mientras el otro representa un grupo amínico, que puede llevar un grupo protector, un grupo alquílico inferior o un grupo alquénflico inferior; A representa oxígeno, =NH, =NOH o =N-alquilo inferior; B representa piridilo o R₅-fenilo (donde R₅ tiene el significado de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro, alquilo inferior, alquilamino inferior o alcoxilo inferior); R₁ y R₂ representan hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, nitro, amino o alcoxilo inferior; Z representa un átomo de halógeno o un grupo de la fórmula general
- 5.
- 10.
- 15.



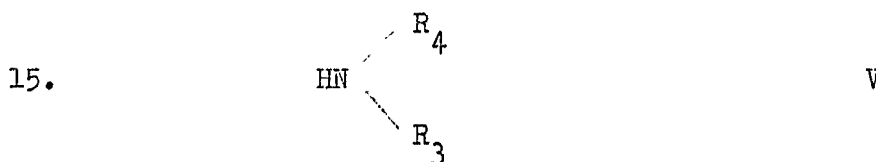
IV

- 20.
- en la que R₃ y R₄ representan individualmente hidrógeno, alquilo inferior y, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno, una estructura



- de anillo monoheterocíclico que incluye a lo sumo otro átomo más de oxígeno o nitrógeno y a lo sumo otro sustituyente más en el núcleo del anillo heterocíclico; y n es un número entero por valor de 2 a 7 y, en el caso de que su valor sea 2, uno por lo menos de los símbolos R_3 y R_4 es alquilo inferior,
- 5.

- tratar un producto obtenido utilizando un compuesto de la
10. fórmula III, en el que Z es halógeno, con una amina de la fórmula general



- en la que R_3 y R_4 tienen el significado que se ha expuesto en la fórmula IV anterior,
- 20.
- disociar cualquier grupo protector presente y, si se desea, someter el producto obtenido a una o más de las etapas de reacción que comprenden la alquilación inferior o alqueni-

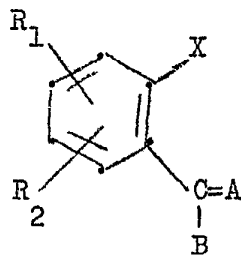


5. sion inferior del átomo de anilino-nitrógeno, la mono- o di-alquilación inferior del grupo aminico terminal, el tratamiento con amoniaco, hidroxilamina o una alquilamina inferior, el cambio de un átomo de flúor presente como R₅ por medio de una alquilamina inferior, la hidrolización de una imina obtenida, con un ácido fuerte, y la transformación del producto deseado en una sal de adición de ácido.

10. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que comprende utilizar un material de partida de la fórmula II que carece del sustituyente R₅ en el sentido de alquilamino inferior.

3. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

15.



VI

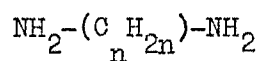


21 SEP. 1966

en la que R_1 , R_2 , A y B tienen el significado expuesto en la reivindicación 1, mientras que X es halógeno,

con un compuesto de la fórmula

5.



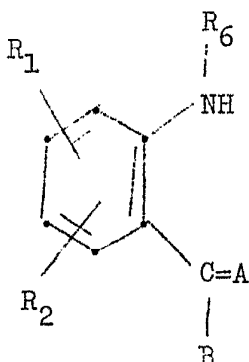
VII

10.

en la que n tiene el significado expuesto en la reivindicación 1.

15. 4. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

20.



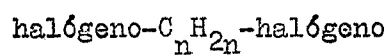
VIII



en la que R_1 , R_2 , A y B tienen el significado expuesto en la reivindicación 1, mientras R_6 es hidrógeno, alquilo inferior o alquenido inferior o, preferentemente, un grupo partiente,

5.

con un compuesto de la fórmula

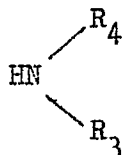


10.

en la que n tiene el significado expuesto en la reivindicación 1,

y tratar el producto obtenido con un compuesto de la fórmula

15.



20.

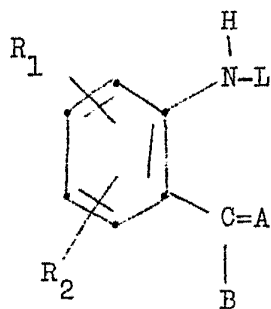
en la que R_3 y R_4 tienen el significado expuesto en la reivindicación 1.

5. Un procedimiento como se define en las reivindica-



ciones 1 o 2, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5.



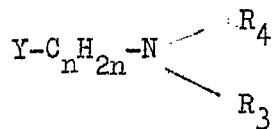
10.

en la que A, B, R₁ y R₂ tienen el significado expuesto en la reivindicación 1, mientras que L representa un grupo partiente,

15.

con un compuesto de la fórmula

20.





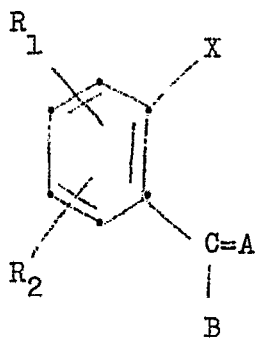
en la que n , R_3 y R_4 tienen el significado
expuesto en la reivindicación 1, mientras que
 Y representa cloro, bromo o yodo,

y calentar el producto obtenido, en presencia de un agente

5. ácido donador de protones.

6. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que se utilizan como materiales de partida compuestos de las fórmulas generales

10.



15.

Y

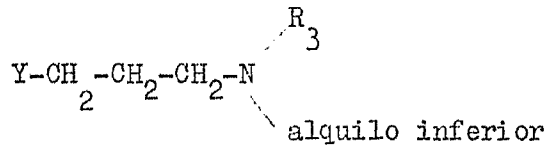
Y

20.

2000 07

...

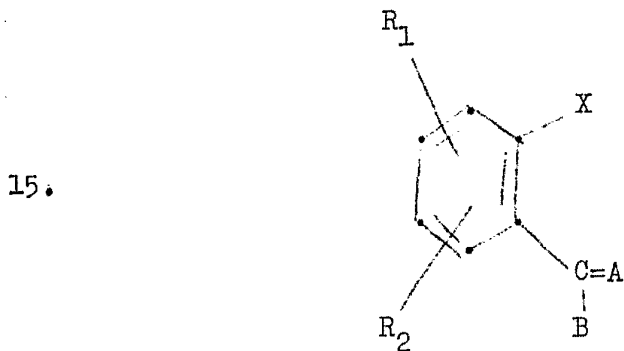
...



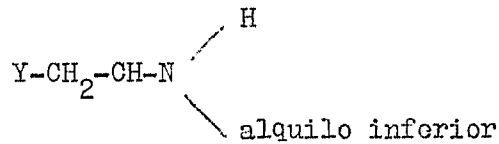
5. en las cuales A, B, R₁, R₂, X, Y y R₃ tienen el significado expuesto en la reivindicación 1.

7. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que se usan como material de partida compuestos de las fórmulas generales

10.



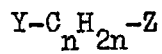
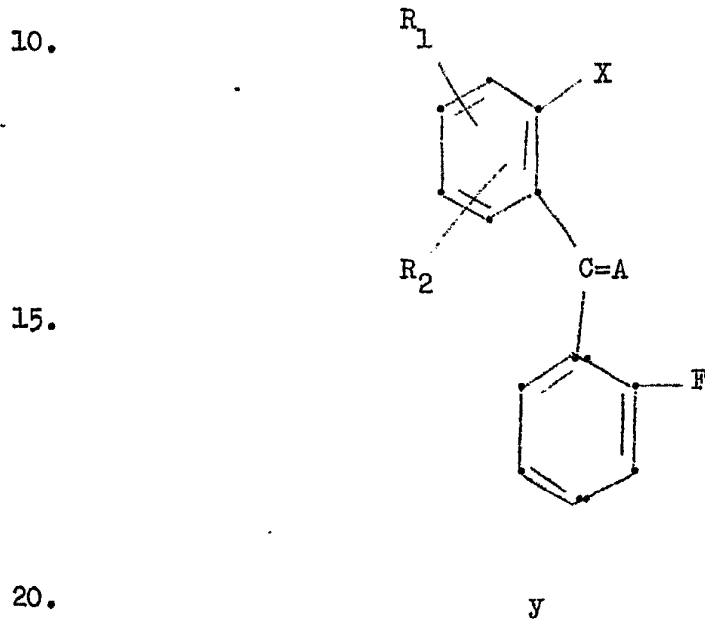
20. Y





en la que A, B, R₁, R₂, X e Y tienen el significado expuesto en la reivindicación 1, mientras que R representa hidrógeno o alquilo inferior,

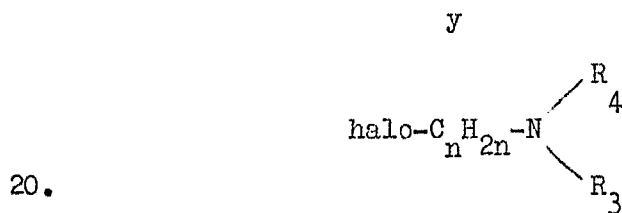
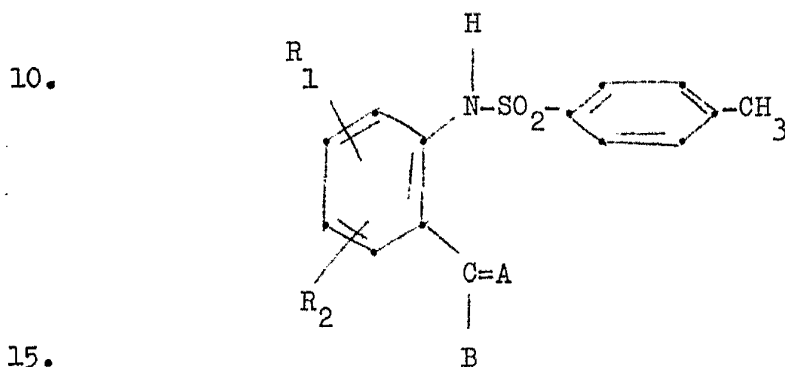
5. 8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, en el que se usan como materiales de partida compuestos de las fórmulas generales





en las cuales R_1 , R_2 , X, Y, Z y \underline{n} tienen el significado expuesto en la reivindicación 1.

9. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que se usan como material de partida compuestos de las fórmulas





en las que A, B, R₁, R₂, R₃, R₄ y n tienen el significado expuesto en la reivindicación 1, mientras "halo" representa un átomo de halógeno.

10. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que en el material de partida R₁ es hidrógeno, mientras que R₂ está unido a la posición 7 y es cloro.

11. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 ó 2, en el que se utilizan como materiales de partida 5-halo-2-(3-halopropilamino)-2'-fluorobenzofenona y una di-alquilamina inferior.

12. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que se utilizan como materiales de partida 5-cloro-2-(3-cloropropilamino)-2'-fluorobenzofenona y dimetilamina.

13. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que se usan como materiales de partida 5-halo-2-(3-halopropilamino)-benzofenona y una di-alquilamina inferior.

14. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que se usan como materiales de partida 5-nitro-2-(3-halopropilamino)-benzofenona y una di-alquilamina inferior.



15. Un procedimiento para la preparación de diaminas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria
descriptiva que consta de 53 páginas foliadas y escritas a
5. máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 21 de septiembre de 1966.

p. a.

JAIME ISERN

p. a.

Firmado: LUIS REY PADILLA