

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con lo que sigue figurando en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	4762 RR	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	22.12.78	

5 MAR. 1979

PATENTE DE INVENCION

(50) PRIORIDADES:	(52) FECHA	(53) PAIS
(51) NUMERO		
P 27 57 532.2	23.12.77	Rep.Fed.AL.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D / A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DIAMINAS CICLICAS N,N'-DISUSTITUIDAS"

(71) SOLICITANTE (S)

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Frankfurt-Main 80, República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES)

Rolf-Ortwin Weber, Klaus Perrey y Wolfrad von Rechenberg

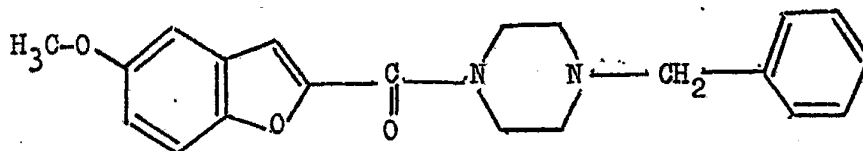
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 70.499)

1                    Son ya conocidas diaminas cíclicas N,N'-disusti-  
tuídas y sus sales por adición de ácido así como sus pro-  
piedades terapéuticas. Estas sustancias se han acreditado  
ciertamente bien, pero se deseaba desarrollar y perfeccio-  
5                    nar la clase de sustancias de las diaminas cíclicas intro-  
duciendo convenientemente sustituyentes seleccionados en  
posición 5 de un sistema de benzofurano, habiéndose obte-  
nido compuestos con una cierta relación estructural con el  
neurotransmisor serotonina.

10                    La invención se refiere ahora a un compuesto de  
la fórmula



o a sus sales por adición de ácido con un ácido fisiológi-  
camente compatible.

20                    En el marco de la invención se encuentra también  
un procedimiento para la preparación del compuesto anterior,  
el cual se caracteriza porque  
se hace reaccionar

a) N-bencilpiperazina con ácido 5-metoxicumarílico o con sus  
25                    derivados activados a una temperatura de por lo menos 15°C, o

- 1 b) N-(5-metoxicumaroil)-piperazina con un halogenuro, alcohol-sulfonato o arilsulfonato de bencilo.

5 Convenientemente, la reacción de ácido 5-metoxicumarílico se realiza a temperatura elevada sin emplear agentes de condensación adecuados, preferentemente a 130 hasta 280°C.

10 Según otra forma de realización del invento, la reacción de ácido 5-metoxicumarílico se realiza en presencia de agentes de condensación adecuados a una temperatura de por lo menos 15°C.

15 En caso de la reacción a) sin agentes de condensación se fuerza térmicamente la formación de amida con separación de agua, calentando los dos participantes en la reacción preferentemente sin disolvente a temperaturas de 130 - 280°C, preferentemente a más de 150°C. Esta forma de realización representa un modo de procedimiento especialmente sencillo y rápido, con el que puede lograrse una reacción casi completa. En tal caso se mantiene convenientemente la mezcla de reacción en el margen de temperaturas indicado anteriormente, hasta tanto que esté terminada la separación del agua, la cual es separada ventajosamente de forma continua por destilación a partir de la carga. La extracción del agua de reacción puede acelerarse haciendo pasar a través de la carga un gas inerte, que no participa en la reacción, tal como nitrógeno o un gas noble.

25

Si se hace reaccionar el ácido libre y la amina li

04128

1 bre en presencia de sustancias que favorecen la formación de  
amidas de ácidos carboxílicos en presencia de agentes de con-  
densación, se trabaja por ejemplo en el margen de temperatu-  
ras de 20° hasta 150°C, preferentemente a temperaturas de  
5 hasta el punto de ebullición del disolvente empleado conjun-  
tamente, por ejemplo tetrahidrofurano o de los disolventes  
mencionados más adelante. Como sustancias separadoras de agua,  
que favorecen la formación de amidas de ácidos carboxílicos  
entran en consideración sobre todo carbodiimidas, por ejem-  
10 plo 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1-ciclohexil-3- $\sqrt{2}$ -(4-morfo-  
linil)-etil-7-carbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-  
propil)-3-etilcarbodiimida, 1,3-di-para-tolil-carbodiimida,  
1,3-diisopropilcarbodiimida, pero también dialcoholcianamida  
con 1 hasta 4 átomos de carbono en el radical alcoholo, por  
15 ejemplo dietilcianamida. Estos agentes deshidratantes así co-  
mo la diamina y el componente ácido se utilizan conveniente-  
mente en cantidades equimolares. Algunas veces puede quedar-  
se por encima o por debajo de esta proporción óptima.

En el caso de otra variante de procedimiento se  
20 parte de un derivado activado del ácido carboxílico. Son es-  
pecialmente adecuados por ejemplo sus halogenuros, preferen-  
temente el cloruro o bromuro, sus ésteres de alcoholes con  
preferentemente 1 hasta 4 átomos de carbono o de fenoles  
eventualmente sustituidos con nitro o cloro; su anhídrido  
25 simétrico o sus anhídridos mixtos, preferentemente de semi-  
ésteres de ácido alcohol-, fenilalcohol- o fenilcarbónico,

1 pudiendo contener los grupos alcoholilo en cada caso 1 hasta  
4 átomos de carbono; o sus amidas, especialmente de azoles  
y de azinas, tales como imidazol, triazol, benzotriazol o  
s-triazina, las cuales pueden prepararse fácilmente median-  
5 te reacción de cantidades equimolares del ácido carboxílico  
y N,N'-carbonil-diimidazol, N,N'-carbonil-triazol, N,N'-car-  
bonil-benzotriazol o N,N'-carbonil-s-triazina a temperatura  
ambiente en tetrahidrofurano, cloroformo o disolventes simi-  
lares indiferentes frente a los participantes en la reac-  
10 ción (véase H.A. STAAB, Angew. Chem. 74, 407 (1962)).

En caso de emplearse el halogenuro de ácido car-  
boxílico y asimismo en el caso de reacción de N-(5-metoxi-  
cumaroil)-piperazina con un agente de alcoholación conforme  
al modo de procedimiento b) se trabaja ventajosamente en  
15 presencia de carbonatos de metales alcalinos, tales como  
carbonato de sodio o de potasio, en presencia de una amina  
terciaria, tal como piridina, picolina o trietilamina, o  
con un exceso sobre la cantidad molar de la diamina cícli-  
ca, por lo general en un disolvente inerte, tal como bence-  
20 no, tolueno, xileno, a una temperatura de 15 hasta 50°C,  
eventualmente hasta el punto de ebullición del disolvente.  
Una forma de realización preferida de este modo de procedi-  
miento consiste en efectuar la reacción en dimetilformamida.  
En tal caso el producto final sirve al mismo tiempo como  
25 captador de ácidos y resulta como halohidrato. Las sales

071278  
(MLF)

1 formadas de manera primaria en esta forma de realización pueden ser transformadas eventualmente de manera conocida en sí, por ejemplo mediante doble reacción, en otras sales por adición de ácido.

5 Una ventaja especial de la reacción en dimetilformamida es su considerable efecto de purificación. También por esta razón ha de preferirse este procedimiento. El aislamiento del producto puede efectuarse de manera usual, por ejemplo mediante precipitación. Además de ello  
10 la reacción del tipo b), ventajosamente la reacción de N-bencilpiperazina con un halogenuro de ácido 5-metoxicumárico, en dimetilformamida es realizable técnicamente de manera especialmente fácil; ésta discurre sin reacciones secundarias perturbadoras y proporciona por consiguiente  
15 elevados rendimientos. La proporción molar de los componentes debería elegirse en tal caso con un valor de 1:1; sin embargo, son también posibles otras proporciones molares, por ejemplo de 3:1 hasta 1:3, preferentemente de 1,5 : 1 hasta 1: 1,5. El disolvente usado puede emplearse de nuevo y los componentes de reacción están disponibles favorablemente.  
20

25 Para la transformación del compuesto de la fórmula I conforme a la invención, que resulta como base, en sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles son adecuados por ejemplo hidrácidos halogenados, especialmen-

1 te ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido para-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido ciclohexilamidossulfónico.

5 La sustancia conforme a la invención se distingue por buenas propiedades terapéuticas, Así, en el ensayo de catalepsia producida por tetrabenazina manifiesta un efecto esencialmente más intenso que la sustancia comparativa, usual en el comercio, Imipramina, y además de ello una toxicidad notablemente inferior, de tal manera que resulta  
10 para ella un índice terapéutico esencialmente superior. El compuesto conforme a la invención es por tanto adecuado como medicamento psicoterapéutico, que está ampliamente exento de efectos secundarios indeseados, debido a los que se restringe la utilización terapéutica de otros medicamentos.  
15 Especialmente el compuesto conforme a la invención, en dosis terapéuticamente importantes, no manifiesta ningún efecto cardiotóxico, ninguna excitación del sistema nervioso central, ninguna sedación ni ninguna influencia sobre el sistema nervioso vegetativo. Por consiguiente, se distingue ventajosamente de las sustancias comparables conocidas con efecto antidepresivo.  
20

25 La estabilidad del compuesto cristalino y de sus sales por adición de ácido permite la preparación de preparados medicamentosos, por ejemplo para administración por vía oral, parenteral y rectal. Objeto de la invención es

1 por consiguiente también la utilización de la sustancia con  
forme a la invención para la preparación de medicamentos,  
especialmente de psicofármacos, por vía no química. Su do-  
5 sificación puede ascender por ejemplo a 10 hasta 400, pre-  
ferentemente a 50 hasta 200, mg por cada día. En una uni-  
dad de dosificación pueden estar contenidos por ejemplo 10  
hasta 150, preferentemente 25 hasta 100mg.

La producción de estos preparados puede efectuar-  
se según la práctica usual con adición de sustancias auxi-  
10 liares adecuadas y compatibles, tales como almidón, lacto-  
sa, derivados celulósicos, ácido esteárico o sus sales, di-  
solventes, inductores de disolución, masa para supositorios,  
cloruros, fosfatos y carbonatos, por ejemplo bicarbonato de  
sodio, en forma de polvos, tabletas, grageas, cápsulas, su-  
15 positorios, soluciones o suspensiones. Sin embargo, también  
es posible la administración de microcápsulas sin ningún  
aditivo. Una forma de realización de la invención consiste  
por consiguiente en medicamentos con un contenido de una  
cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia conforme  
20 a la invención.

#### Ejemplos

##### 1) a) Cloruro de ácido 5-metoxicumarílico

576 g de ácido 5-metoxicumarílico (3 moles) son bien mez-  
clados con 625,5 g de pentacloruro de fósforo (3 moles), y  
25 luego se reúnen con 3 ml de oxitricloruro de fósforo. Duran

1 te la reacción exotérmica se licúa la carga con intenso des  
prendimiento de cloruro de hidrógeno gaseoso. A continuación  
es separado el oxitricloruro de fósforo por destilación en  
la trompa de agua, y el residuo es fraccionado dos veces.  
5 Para el mejor manejo, el destilado caliente es colado co-  
mo masa fundida a forma de placas delgadas.

Rendimiento 593,7 g (94,0 % de la teoría), punto  
de ebullición: 175°C (20 mb), punto de fusión 80 - 82°C.

10 b) Clorhidrato de N-(5-metoxibenzofuran-2-ilcarbonil)-N'-  
-bencilpiperazina

Una mezcla de 352 g de N-bencilpiperazina (2 mo-  
les) y de 2 litros de dimetilformamida es mezclada con una  
solución de 421 g de cloruro de ácido 5-metoxicumarílico  
(2 moles) en 600 ml de dimetilformamida. Después de una  
15 reacción exotérmica resulta un precipitado cristalino, que  
pasa a disolución nuevamente al calentar. Se mantiene la  
mezcla de reacción durante 1 hora en ebullición y después  
de enfriar a aproximadamente 110°C se vierte con agitación  
intensa en 5 litros de acetona. La papilla cristalina for-  
20 mada es enfriada a temperatura ambiente. Para la precipita-  
ción completa del clorhidrato, la suspensión es acidifica-  
da intensamente con agitación con ácido clorhídrico acuoso  
al 37 % (aproximadamente 100 ml). Se filtra con succión el  
producto sólido y se lava posteriormente con acetona hasta  
25 tanto que el filtrado salga en estado incoloro. A continua-

1 ción el compuesto, resultante con un rendimiento bruto del  
95 %, es recristalizado sucesivamente en dimetilformamida y  
agua.

5 Rendimiento: 660 g (85 % de la teoría), margen de  
fusión: 238-246°C con descomposición, base: 79°C (diétil-  
éter).

2) Una solución de 35,2 g de bencil-piperazina (0,2 moles)  
en 250 ml de xileno es mezclada con 30,4 g de carbonato de  
10 potasio (0,22 moles) anhidro finamente pulverizado. Con in-  
tensa agitación son añadidos 42,1 g de cloruro de ácido 5-  
-metoxicumarílico (0,2 moles), disueltos en 200 ml de xi-  
leno, en el espacio de 5 minutos a temperatura ambiente. La  
mezcla de reacción se mantiene durante 3 horas en ebulli-  
ción a reflujo con agitación. Después de enfriar a tempe-  
15 ratura ambiente, la solución es filtrada con succión del pro-  
ducto sólido y el filtrado es concentrado a presión reduci-  
da. El residuo de concentración por evaporación es recogido  
en 300 ml de metanol y mezclado con ácido clorhídrico  
etéreo. El precipitado obtenido es lavado con acetona y  
20 éter. El rendimiento del clorhidrato mencionado anteriormen-  
te asciende a 63,8 g, correspondientes a 82,5 %. Para la  
purificación adicional, la sustancia es recristalizada en  
dimetilformamida y a continuación en agua.

3) Una solución de 1.053 g (5 moles) de cloruro de ácido 5-  
-metoxicumarílico recientemente destilado en 2 litros de

1 tolueno es añadida a la solución de 1.760 g de N-bencilpiperazina (10 moles en 10 litros de tolueno) en una tanda con  
agitación intensa, para que esté presente en lo posible antes de depositarse el precipitado una mezcla homogénea. Se  
5 forma rápidamente un precipitado espeso, que hace solidificarse a la mezcla de reacción. Se trasvasa frecuentemente con agitación o sacudimiento durante un período de tiempo de aproximadamente 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto sólido es filtrado con succión  
10 sobre un embudo Buchner, es lavado con tolueno y a continuación con acetona. La sustancia sólida consiste en clorhidrato de N-bencilpiperazina, a partir del cual se puede recuperar la base. El filtrado (solución en tolueno y acetona) es mezclado con ácido clorhídrico etéreo. El producto  
15 sólido resultante es recristalizado primeramente en dimetilformamida y después en agua.

Rendimiento: 1.702 g (88 % de la teoría). Algunas veces el rendimiento puede ser incluso de 92 %.

20 4) Una solución de 21 g de cloruro de ácido 5-metoxicumárico (0,1 moles) en 180 ml de piridina es mezclada con una solución de 17,6 g de N-bencilpiperazina (0,1 moles) en 70 ml de piridina. Se lleva la mezcla a ebullición a reflujo durante 30 minutos. Se enfría, se separa el disolvente por evaporación y se lleva el residuo a ebullición con 200 ml  
25 de agua. Después de nuevo enfriamiento se recoge la base

28118

1 en cloruro de metileno, se lava la solución en cloruro de  
metileno dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio  
y se elimina el cloruro de metileno a presión reducida. La  
base obtenida de esta manera puede transformarse en el clor  
5 hidrato según métodos usuales.

Rendimiento: superior a 80 % de la teoría.

5) 22 g de éster etílico de ácido 5-metoxicumarílico (0,1  
moles) y 17,6 g de N-bencil-piperazina (0,1 moles) son ca-  
lentados a ebullición en 100 ml de xileno en el refrigeran-  
te de reflujo, hasta que la comprobación por cromatografía  
10 en capa delgada indica reacción completa. Se acidifica la  
mezcla de reacción con ácido clorhídrico etéreo, se filtra  
con succión el producto sólido y se recristaliza sucesiva-  
mente en dimetilformamida y agua. Se obtiene la deseada pi-  
perazida de ácido 5-metoxicumarílico en forma de una sustan  
15 cia cristalina incolora.

Punto de fusión: 238 - 246°C (descomposición)

6) 28,8 g de ácido 5-metoxicumarílico (0,15 moles) y 26,4 g  
de N-bencilpiperazina (0,15 moles) son calentados en 300 ml  
20 de tetrahidrofurano hasta obtener una solución transparente.  
Después de enfriar a temperatura ambiente se añade una so-  
lución de 30,9 g de dicitclohexilcarbodiimida (0,15 moles),  
se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y se  
separa por filtración de la dicitclohexil-urea precipitada.  
25 La solución es concentrada y el residuo es recristalizado

1 varias veces en éter.

Se obtiene la correspondiente base con un punto de fusión de 79°C, la cual puede ser transformada en el clorhidrato según métodos usuales.

5 7) 2,6 g de piperazida de ácido 5-metoxicumarílico (0,01 moles) son suspendidos en 10 ml de xileno y mezclados con una solución de 0,6 g de cloruro de bencilo (0,005 moles) en 5 ml de xileno. Se mantiene la mezcla durante 1 hora a temperatura de ebullición, se enfría, se separa el clorhidrato de piperazida de ácido metoxicumarílico y se mezcla el filtrado con ácido clorhídrico etéreo. El precipitado obtenido es aislado y recristalizado primeramente en dimetilformamida, y después en agua.

Rendimiento: aproximadamente 96,5 %.

15 El clorhidrato de piperazida de ácido 5-metoxicumarílico aislado puede ser empleado en otras cargas después de la liberación de la base con solución de bicarbonato de sodio.

20 8) Una mezcla de 57,5 g de ácido 5-metoxicumarílico (0,3 moles) y 52,8 g de N-bencilpiperazina (0,3 moles) es calentada a 250°C, estando fundida la totalidad a partir de aproximadamente 170°C. A aproximadamente 210°C empieza la separación de agua. Se mantiene la mezcla de reacción a 250°C hasta tanto que se haya separado la cantidad de agua (0,3 moles) deseada. El residuo es disuelto en etanol, mezclado

25

28118

1 con ácido clorhídrico etéreo y el producto sólido resultante recristalizado varias veces en dimetilformamida y finalmente en agua.

Rendimiento: 65 %.

5 Comprobación farmacológica

La eficacia terapéutica de la sustancia conforme a la invención fue comprobada en el ensayo de catalepsia producida por tetrabenazina y en el ensayo de antagonismo de reserpina en un ratón.

10 Ensayo de catalepsia producida por tetrabenazina

Ratones, en grupos de 10 animales cada uno, reciben 30 minutos después de la administración de la sustancia de ensayo 15 mg/kg de tetrabenazina administrados por vía intraperitoneal. La aparición de un estado cataléptico se evalúa con ayuda de un tapón de corcho de dos escalones, en el que los animales son colocados de tal manera que tocan con la cabeza y con las patas delanteras el escalón inferior, y con las patas traseras el escalón superior, del tapón de corcho. Tal posición es corregida inmediatamente por un animal normal. Para la evaluación se observa la reacción del animal en cada caso durante 60 segundos. La inhibición de la catatonía es calculada en valores de porcentaje frente al grupo testigo.

25 Los resultados obtenidos en esta disposición así como los valores  $DL_{50}$  a partir de ensayos de toxicidad agu-

1 da en el ratón están expuestos en las tablas 1 y 2.

Tabla 1: Ensayo de catalepsia producida por tetrabenazina en un ratón.

Influencia sobre la duración de la catalepsia

5

Sustancia	Dosis en mg/kg p.o.	Modificación de la duración de la catalepsia frente al testigo en % (minutos después de la administración)			n
		20	60	120	
Invención	10	-62 ± 11	-50 ± 5	-62 ± 13	40
	20	-62 ± 26	-69 ± 3	-57 ± 12	40
	40	-81 ± 11	-76 ± 15	-82 ± 17	30
Imipramina (comparación)	25	-19 ± 19	-38 ± 12	-25 ± 17	30
	50	-23 ± 6	-48 ± 9	-34 ± 6	20

10

15 Tabla 2: Toxicidad en un ratón

Sustancia	n (=número de los animales)	DL <sub>50</sub> (ratón en mg/kg)	
		i.v.	p.o.
Invención	5	548	> 4000
Imipramina	5	130	380

20

De la tabla 1 se desprende que el compuesto conforme a la invención posee en el ensayo de catalepsia producida por tetrabenazina un efecto esencialmente más intenso que el de la sustancia comparativa. Además se determinó que en el ensayo de antagonismo de reserpina en un ratón,

25

1 la sustancia conforme a la invención tiene un efecto igual  
que el de la sustancia comparativa. Tal como la tabla 2  
permite conocer, el preparado o la sustancia conforme a la  
5 invención, en el caso de administración por vía oral, es  
además de ello más de 10 veces más compatible que el prepa-  
rado comparativo, por lo que resulta un índice terapéutico  
esencialmente superior.

El compuesto conforme a la invención fue investi-  
gado además en cuanto a su influencia sobre la circulación  
10 por la coronaria y el mecanograma cardiaco en el corazón  
aislado de cobaya según Langendorff (Langendorff, O., Pflü-  
gers Arch. 61 (1895), 219) así como sobre su efecto espas-  
molítico en el intestino aislado de cobaya según Magnus  
(Magnus, R., Pflügers Arch. 102 (1904), 123). En tal caso  
15 se determinó el efecto espasmolítico en cada caso frente a  
0,2  $\mu\text{g/ml}$  de histamina y 100  $\mu\text{g/ml}$  de cloruro de bario. Los  
valores  $\text{DE}_{50}$  de la sustancia conforme a la invención y los  
valores del producto comercial, utilizado como comparación,  
Imipramina, obtenidos a partir de estos ensayos están reco-  
20 pilados en la tabla 3.

1 Tabla 3: Efecto en el corazón aislado de cobaya y en el intestino aislado de cobaya.

5

Sustancia	Dosis en $\mu\text{g}$	Efecto sobre el corazón de cobaya aislado		Efecto espasmolítico como $\text{DE}_{50}$ en $\mu\text{g/ml}$ frente a	
		Modificación de la circulación por la coronaria en %	Influencia sobre la magnitud de contracción	Histamina	$\text{BaCl}_2$
Invención	50	+39	0	5-10	5-10
Imiprimina (comparación)	10	+19/-18	-25%	0,001	0,1-1
	20	+28/-29	-25%		
	30	+84/-22	-50%		

10

15

Tal como muestra la tabla 3, el compuesto conforme a la invención no influye sobre la magnitud de contracción del corazón aislado y conduce a un ensanchamiento de los vasos coronarios. A diferencia de esto, la sustancia comparativa produce ciertamente primero un aumento de circulación de corta duración, pero éste se convierte en un estrechamiento y tiene por tanto como consecuencia un daño para el corazón, que se manifiesta en una disminución de la contracción del corazón.

20

25

El efecto espasmolítico del compuesto conforme

1 a la invención es sólo pequeño. De aquí puede obtenerse la  
conclusión de que sobre el sistema nervioso vegetativo pe-  
riférico no se influye o se influye sólo un poco. De este  
5 modo la sustancia no puede conducir a efectos secundarios  
indeseados, tales como efectos anticolinérgicos y antihista-  
mínicos.

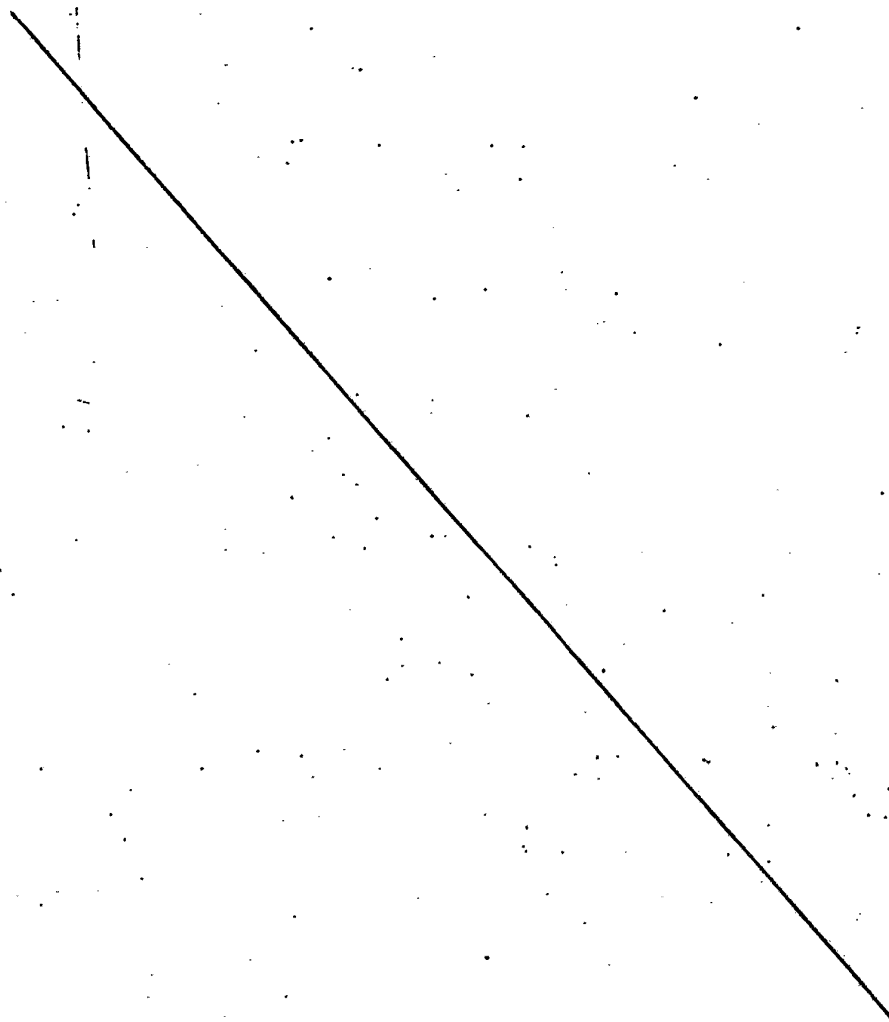
10

15

20

25

28118



1

REIVINDICACIONES

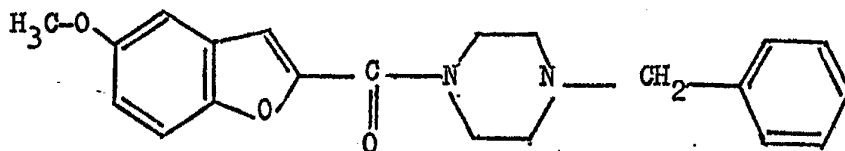
5

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

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de diaminas cíclicas N,N'-disustituidas de la fórmula

15



20

o sus sales por adición de ácido con un ácido fisiológicamente compatible, que se caracteriza porque se hace reaccionar a) N-bencilpiperazina con ácido 5-metoxicumarílico, o con sus derivados activados a una temperatura de por lo menos 15°C, o b) N-(5-metoxicumaroil)-piperazina con un halogenuro, alcohilsulfonato o arilsulfonato de bencilo.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que se caracteriza porque la reacción de ácido 5-metoxicu-

04128

1 marfílico se realiza sin emplear agentes de condensación adecuados a temperatura elevada.

3ª.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1ª a 2ª, que se caracteriza porque la reacción de ácido 5-metoxicumarfílico se realiza sin emplear  
5 agentes de condensación a 130 hasta 280°C.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que se caracteriza porque la reacción de ácido 5-metoxicumarfílico se realiza en presencia de agentes de condensación adecuados a una temperatura de por lo menos 15°C.  
10

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª o 4ª, que se caracteriza porque la reacción de ácido 5-metoxicumarfílico se realiza en presencia de una carbodiimida o de una dialcoholcianamida, teniendo el grupo alcohol en  
15 cada caso 1 hasta 4 átomos de carbono.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que se caracteriza porque la reacción a) se realiza con un halogenuro de ácido carboxílico y la reacción b) se realiza en cada caso con adición de un carbonato de metal alcalino o de una amina terciaria.  
20

7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que se caracteriza porque la reacción se realiza con el derivado activado del ácido cumarílico y aquella con N-(5-metoxicumaroil)-piperazina se realiza en presencia de dimetilformamida.  
25

1

8ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 6ª ó 7ª, que se caracteriza porque se hace reaccionar N-ben-oilpiperazina con halogenuro de ácido 5-metoxicumarílico en dimetilformamida.

5

9ª.- Procedimiento para la preparación de diaminas cíclicas N,N'-disustituídas.

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.

10

Madrid, 22.DIC.1978

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder



15

20

25

04128

VAL