



382564

PATENTE DE INVENCION

SC 3590/3741

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>007</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

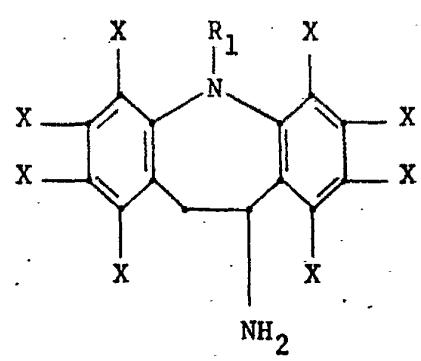
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA  
DIHIDRO-10,11 DIBENZO/B,F/AZEPINA.

-----

*Solicitante:* RHONE-POULENC S.A., entidad francesa, residente en  
22 Avenue Montaigne, Paris 8ème, Francia.

-----

La presente invención se refiere a nuevos  
derivados de la dihidro-10,11 dibenzo/B,F/azepina de  
fórmula general:



(I)

5.

así como sus sales de adición con los ácidos, sus sales de amonio cuaternario, su preparación y las composiciones farmacéuticas que les contienen en estado de base y/o de sales.

10.

15.

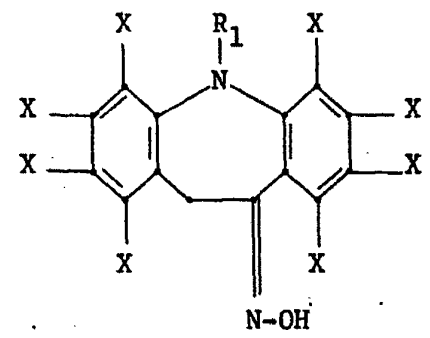
En la fórmula general (I)  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y uno de los símbolos X representa un átomo de cloro, representando los otros símbolos X cada uno un átomo de hidrógeno.

20.

En lo que precede y lo que sigue, y salvo indicación en contra, se entiende que los radicales alquilo contienen 1 a 5 átomos de carbono y los símbolos X se definen como precedentemente.

Según la invención los nuevos productos de fórmula general (I) pueden prepararse por reducción de un producto de fórmula general:

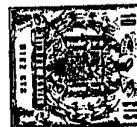
25.



(II)

30.

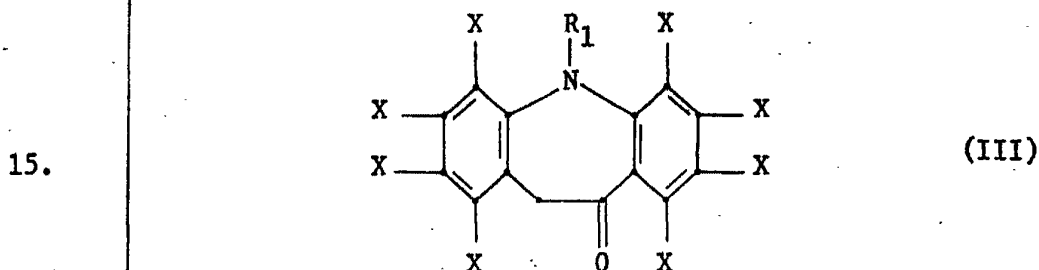
en la que  $R_1$  se define como precedentemente, según los



métodos que permiten reducir una oxima en amina sin tocar el resto de la molécula. De preferencia se utiliza la amalgama de sodio.

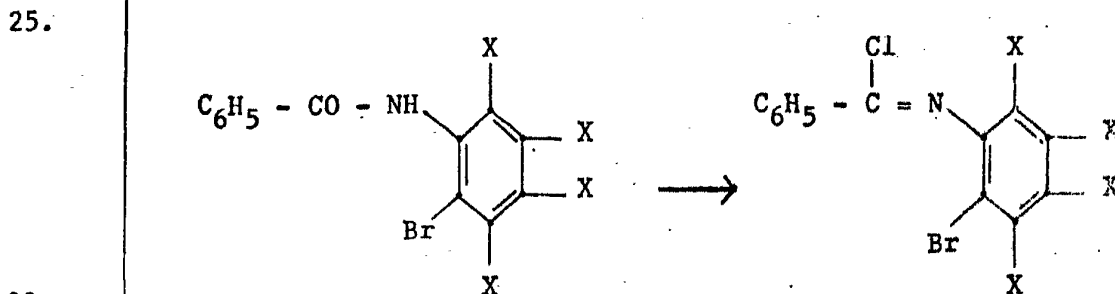
5. Se puede igualmente utilizar el sodio en un alcohol alifático primario que contenga de 2 a 6 átomos de carbono, tal como el butanol, o bien efectuar una hidrogenación catalítica utilizando, por ejemplo, el níquel de Raney como catalizador y operando en medio neutro o alcalino.

10. Los productos de fórmula general (II) pueden prepararse a partir de cetonas de fórmula general:



20. en la cual R<sub>1</sub> se define como precedentemente, por aplicación de cualquier método de preparación de las oximas en si conocido.

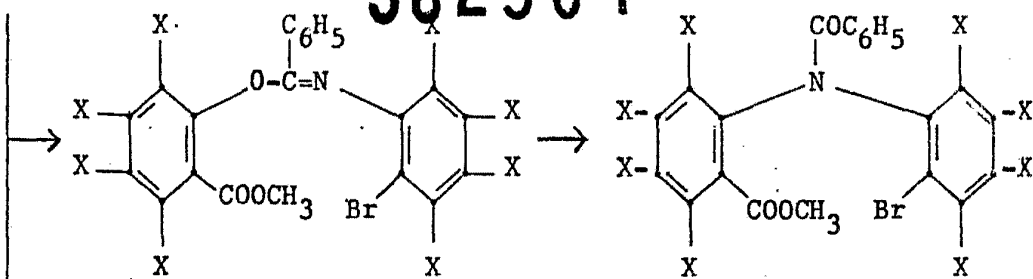
25. Las cetonas de fórmula general (III) pueden obtenerse efectuando la sucesión de reacciones siguientes que corresponden a métodos habituales utilizados en química orgánica:



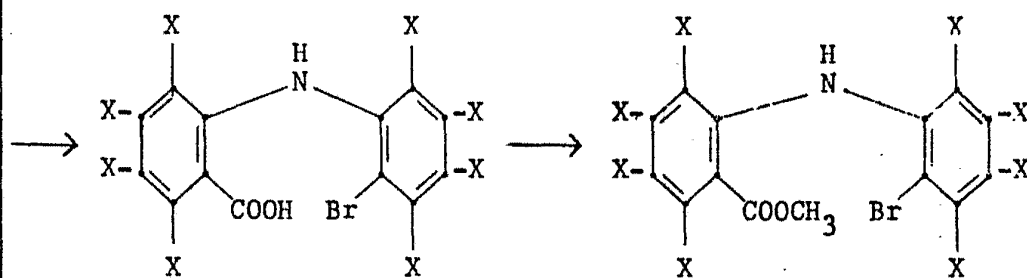


382564

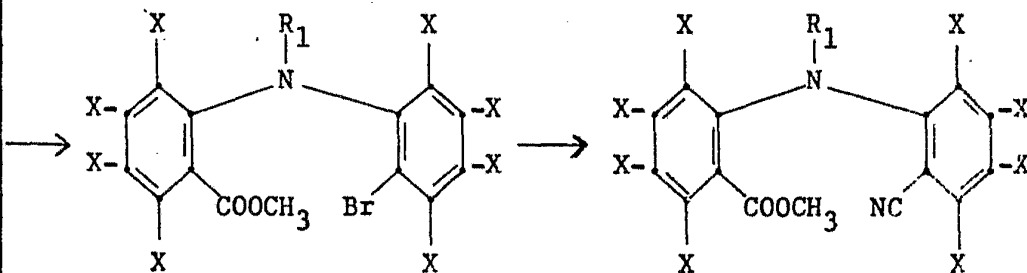
5.



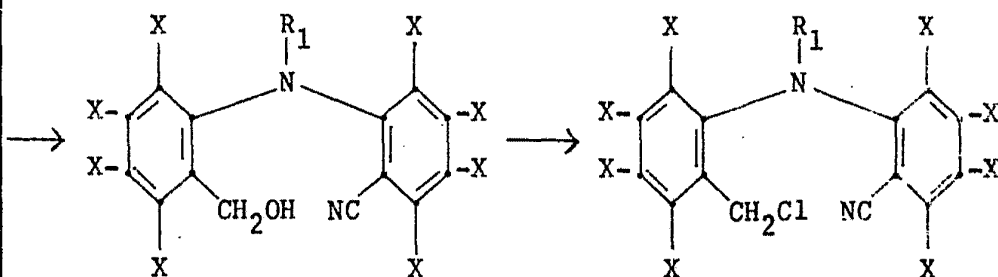
10.



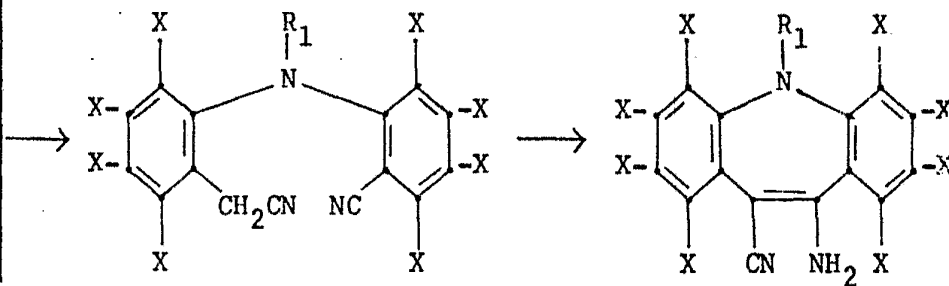
15.



20.



25.



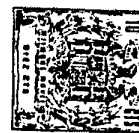
30.

→ (III)



5. La bromo-2-cloro-3 N-benzoilánilina utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir del bromo-2 amino-3 nitrobenzeno cuya preparación se ha descrito por H. DEPOORTER y J. NYS, Chem. Abstr., 54, 22 579 c (1960).
- La bromo-2 cloro-4 N-benzoilánilina utilizada como producto de partida puede obtenerse según el procedimiento descrito por F.D. CHATTAWAY y J.M. WADMORE, J. Chem. Soc. 85, 180 (1904).
10. La bromo-2 cloro-5 N-benzoilánilina utilizada como producto de partida puede obtenerse según el procedimiento descrito por N.T. CAM-VAN y coll., Tetrahedron, 20, 2198 (1964).
- La bromo-2 cloro-6 N-benzoilánilina utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir del bromo-2 cloro-6 nitrobenzeno cuya preparación está descrita por KORNER y CONTARDI, Beilstein 5, 249.
15. La bromo-2 N-benzoilánilina utilizada como producto de partida puede obtenerse según el método descrito por J.B. BUNNETT y B.F. HRUTFIORD, J. Am. Chem. Soc., 83, 1964 (1961).
- El cloro-3 salicilato de metilo puede prepararse según el método descrito por J.M. SHACKELFORD, J. Org. Chem., 26. 49 M (1961).
20. El cloro-4 salicilato de metilo puede prepararse a partir del ácido correspondiente cuya preparación se ha descrito por W. AUMULLER y Coll.; Ber., 85, 773 (1952).
- El cloro-5 salicilato de metilo puede prepararse a partir del ácido correspondiente cuya preparación
25. 30.

382564



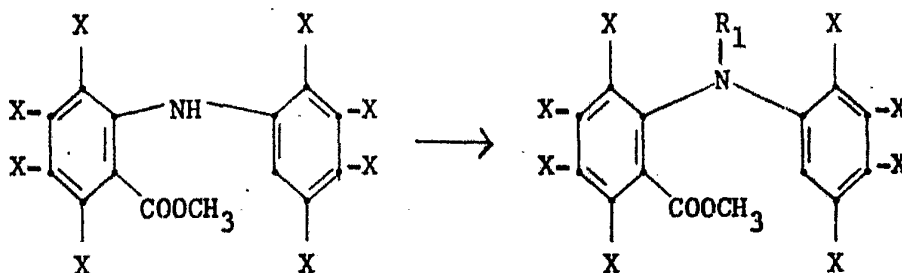
se ha descrito por R. NEU., Ber, 72, 1511 (1939).

El cloro-6 salicilato de metilo puede prepararse a partir del ácido correspondiente cuya preparación se ha descrito por W.A. BONNER y J.M. CRAIG, J. Am. Chem. Soc., 72, 3480 (1950).

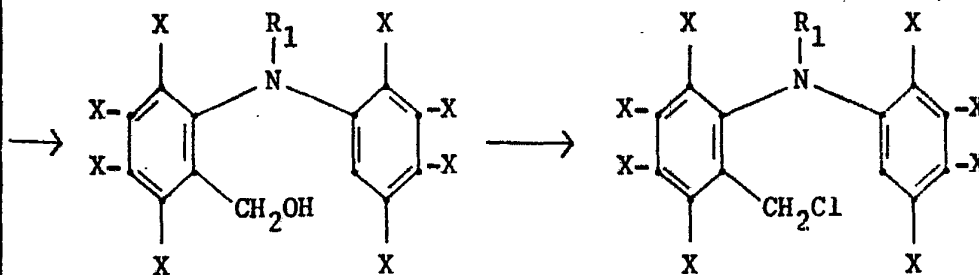
5.

Las cetonas de fórmula general (X) pueden igualmente obtenerse realizando la sucesión de las reacciones siguientes que corresponden todas a métodos habituales utilizados en química orgánica:

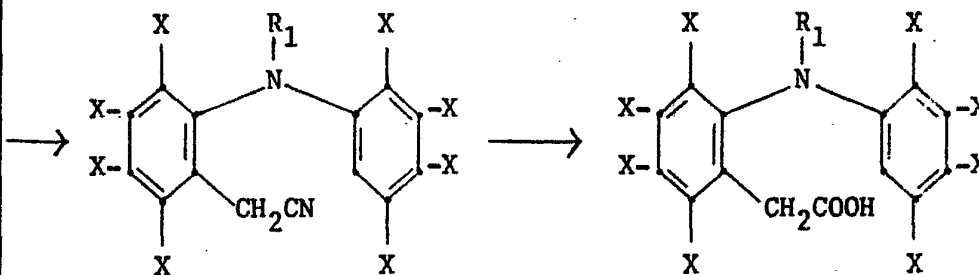
10.



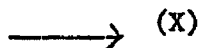
15.



20.



25.

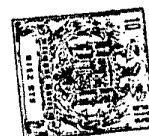


30.



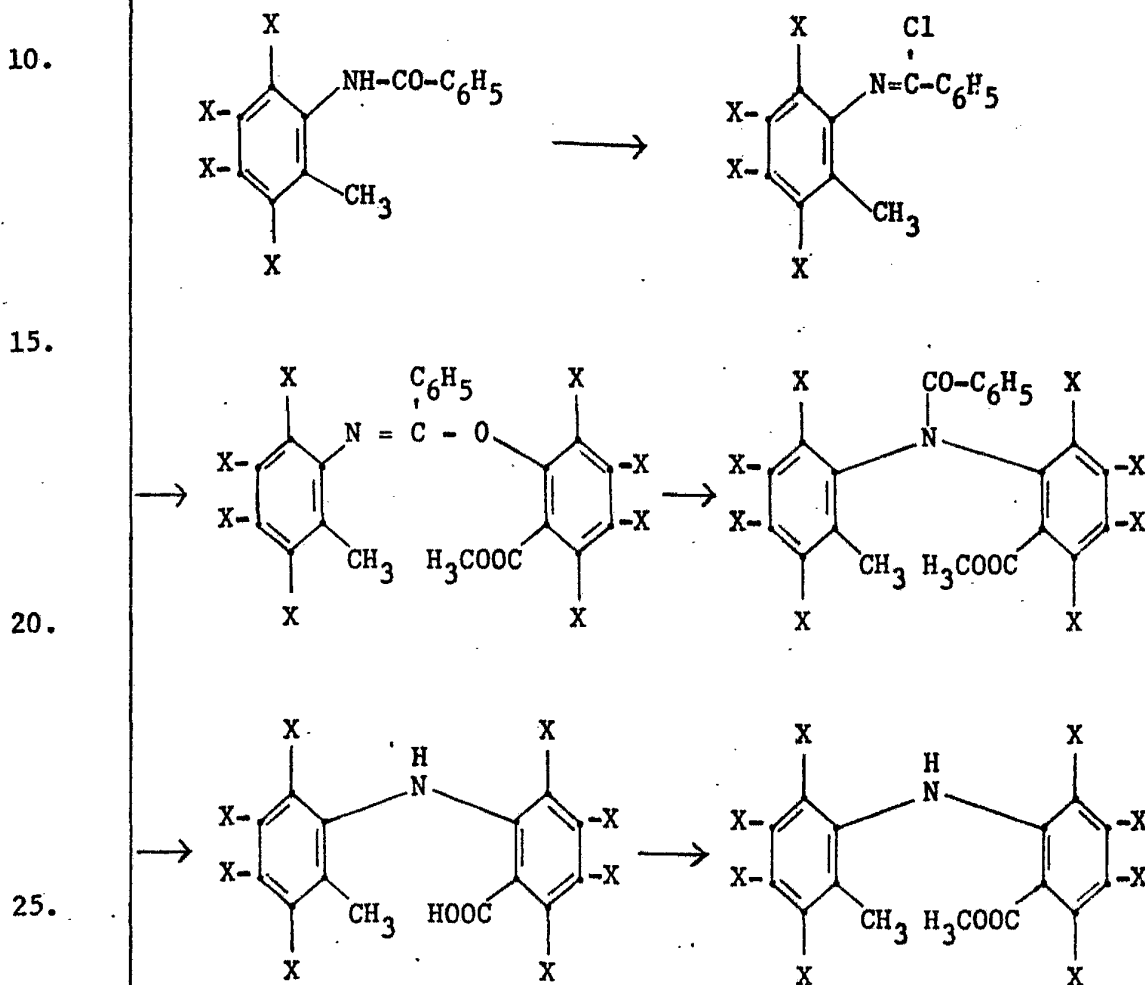
Cuando la ciclación conduce a dos cetonas isómeras, los productos obtenidos pueden separarse por métodos físico-químicos tales como la cristalización fraccionada o la cromatografía.

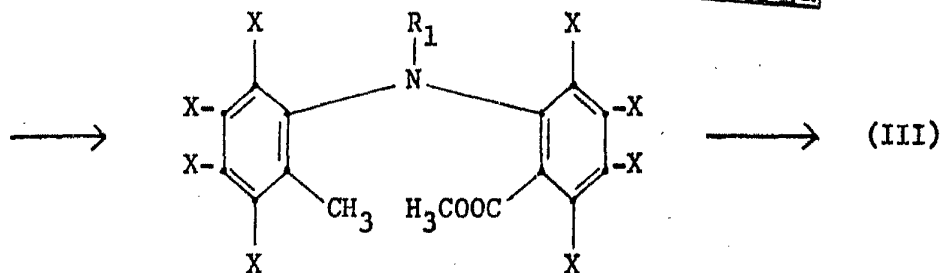
5. La metoxycarbonil-2 cloro-4 difenilamina utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir del ácido correspondiente cuya preparación se ha descrito por M.M. JAMISON y E.E. TURNER, J. Chem. Soc., 1937, 1957.
10. La metoxycarbonil-2 cloro-3' difenilamina utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir del ácido correspondiente cuya preparación se ha descrito por F. ULLMANN y E. TEDESCO, Ann., 355, 337 (1907).
15. La metoxycarbonil-2 cloro-2' difenilamina utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir del ácido correspondiente cuya preparación se ha descrito por S.P. MASSIE y P.K. KADABA, J. Org. Chem. 21, 347 (1956).
20. La metoxycarbonil-2 cloro-3 difenilamina utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir del ácido correspondiente que puede a su vez prepararse según Chem. Abstr., 54, 24 820 f (1960).
25. La metoxycarbonil-2 cloro-4 difenilamina utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir del ácido correspondiente cuya preparación se ha descrito por M. GOMBERG y D.L. TABERN, J. Am. Chem. Soc. 48, 1352 (1926).
30. La metoxycarbonil-2 cloro-5 difenilamina utilizada como producto de partida puede prepararse según el método descrito por I. MOLNAR y TH. WAGNER-JAUREGG Helv., Chim., Acta, 48, 1784 (1965).



La metoxycarbonil-2 cloro-6 difenilamina utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir del ácido correspondiente cuya preparación se ha descrito por E.D. MECH, Chem., Abstr., 52, 2020 c (1958).

5. Las cetonas de fórmula general (III) pueden igualmente obtenerse realizando la sucesión de reacciones siguientes que corresponden todas ellas a métodos habituales en química orgánica:





5.

La metil-2 benzanilida utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir de la o-toluidina.

10.

La metil-2 cloro-3 benzanilida utilizada como producto de partida puede obtenerse según el procedimiento descrito por P. COHN, Monastsh., Chem., 22, 484 (1901).

15.

La metil-2 cloro-4 benzanilida utilizada como producto de partida puede obtenerse por los métodos habituales a partir de la metil-2 cloro-4 anilina cuya preparación se ha descrito por E. LILLMANN y C. KLOTZ., Ann., 231, 317 (1884).

20.

La metil-2 cloro-5 benzanilida utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir de la metil-2 cloro-5 anilina cuya preparación se ha descrito por H. GOLDSCHMIDT y M. HONIG, Ber., 19, 2440 (1886).

25.

Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden purificarse eventualmente por métodos físicos (tales como destilación, cristalización o cromatografía) o químicos (tales como formación de sales, cristalización de éstas y a continuación descomposición en medio alcalino). En estas operaciones la naturaleza del anión de la sal es indiferente, la única condición es la de que la sal sea bien definida y fácilmente cristizable.

30.

Los nuevos productos preparados según la in-



vención pueden transformarse en sal de adición con los ácidos o en sales de amonio cuaternario.

5. Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ácidos en disolventes apropiados: como disolventes orgánicos se utilizan por ejemplo alcoholes, éteres, cetonas o disolventes clorados; la sal formada precipita tras concentración eventual de su solución y se separa por filtración o decantación.

10. Las sales de amonio cuaternario pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ésteres, eventualmente en un disolvente orgánico, a la temperatura ordinaria o mas rápidamente por ligero calentamiento.

15. Los nuevos productos según la invención, así como sus sales de adición y sus sales de amonio cuaternario presentan propiedades farmacodinámicas interesantes: son muy activos sobre el sistema nervioso central como antidepresores, analgésicos, anticonvulsionantes y tranquilizantes. Han dado buenos resultados en ensayos fisiológicos sobre animales por via oral a dosis comprendidas entre 2 y 50 mg por Kg de peso de animal.

20. Para el empleo medicinal se ha hecho uso de los nuevos compuestos, bien en estado de bases, bien en estado de sales de adición o de sales de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables, es decir no tóxicas a las dosis de utilización.

25. Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables, pueden citarse sales de ácidos minerales (tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicas (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, laeatos, tartratos,

30.

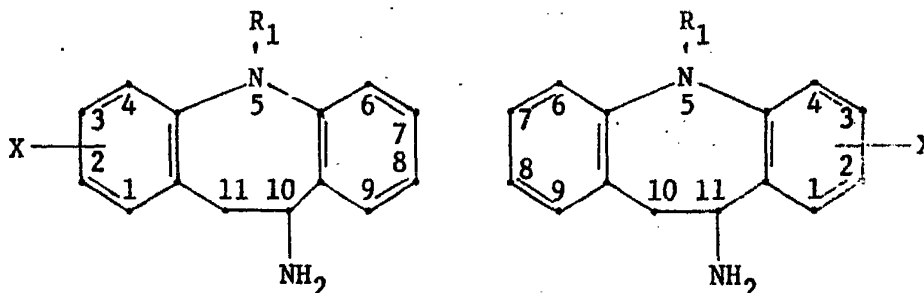


teofilinacetatos, salicilatos, fenolftalinatos, metilen bis-beta-oxinaftoatos) o derivados de sustitución de estos ácidos.

5. Como ejemplos de sales de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables, pueden citarse derivados de ésteres minerales u orgánicos tales como los cloro-, bromo-, o yodometilatos, -etilatos, -alilatos o bencilatos, los metil- o etilsulfatos, los bencenosulfonatos o derivados de sustitución de estos compuestos.

10. Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran el modo en que la invención puede ponerse en práctica. La nomenclatura de los productos utilizada en estos ejemplos se basa en las representaciones siguientes:

15.



20.

representando X un átomo de cloro.

EJEMPLO 1

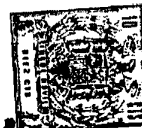
25. Una solución de 6,9 g. de cloro-3 metil-5 hidroximino-11 dihidro-10,11 dibenzo[5,f]azepina en 152 cm<sup>3</sup> de etanol y 7,6 cm<sup>3</sup> de agua destilada se trata por 234 g. de amalgama de sodio al 3 %, a 70° C, durante 7 horas. El medio reaccional está tamponado en el transcurso de la reacción a pH 8-9 por adición de ácido acético puro.

30. La mezcla reaccional se adiciona con 100 cm<sup>3</sup> de agua des-

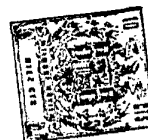


5. tilada y el mercurio regenerado en el transcurso de la reacción se decanta. El etanol se evapora bajo presión reducida. La suspensión acuosa obtenida se diluye por adición de 100 cm<sup>3</sup> de agua destilada y de 30 cm<sup>3</sup> de sosa 5 N y se extrae tres veces por 300 cm<sup>3</sup> en total de éter. Las soluciones etéreas se extraen dos veces por 100 cm<sup>3</sup> en total de una solución acuosa de ácido metanosulfónico N y a continuación por 30 cm<sup>3</sup> de agua destilada. Las soluciones acuosas ácidas reunidas se alcalinizan por adición de sosa 5 N. El aceite que se forma se extrae tres veces por 300 cm<sup>3</sup> en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan tres veces por 90 cm<sup>3</sup> en total de agua destilada, se tratan por 0,1 g. de carbón vegetal, se secan sobre carbonato potásico y se concentran. El residuo oleaginoso (6,0 g.) se disuelve en 12 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro; la solución obtenida se adiciona con una solución hirviendo de 2,7 g. de ácido fumárico en 32 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro. Tras 4 horas de refrigeración a 20° C, los cristales formados se escurren, se lavan por 7 cm<sup>3</sup> de etanol helado y a continuación dos veces por 15 cm<sup>3</sup> en total de éter y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 6,0 g. de fumarato de cloro-3 metil-5 amino-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina, que funde a 247° C.
- 10.
- 15.
- 20.
25. La cloro-3 metil-5 hidroximino-11 dihidro-10, 11 dibenzo[b,f]azepina de partida puede prepararse de la forma siguiente:
30. - Preparación de la bromo-2 cloro-5 N-benzoinanilina (P.F. = 134° C.) según N.T. CAM-VAN y coll. Tetrahedron, 20, 2198 (1964).

- 12  
382564



- Preparación de 230 g. de bromo-2 cloro-5 N-fenilclorometilenilanilina por acción de 146 g. de pentacloruro de fósforo sobre 217,5 g. de bromo-2 cloro-5 N-benzoilanilina, a 95° C.
5. - Preparación de 219 g. de (metoxicarbonil-2 fenoxi) fenil-metilenilamino-2 cloro-4 bromobenceno (P.F. = 105° C.) por acción de 128 g. de derivado sodado del salicilato de metilo, en solución metanólica, sobre 230 g. de bromo-2 cloro-5 N-fenilclorometilenilanilina, en solución etérea, a 20° C. aproximadamente.
10. - Preparación de 198 g. de bromo-2 cloro-5 metoxicarbonil-2'N-benzoildifenilamina (P.F. = 170° C.) por transposición de CHAPMAN, a 230 - 240° C, de 219 g. de (metoxicarbonil-2 fenoxi)fenilmetilenilamino-2 cloro-4 bromobenceno.
15. - Preparación de 146,6 g. de bromo-2 cloro-5 carboxi-2'difenilamina (P.F. = 226° C.) por acción de 147 g. de potasa caustica sobre 198 g. de bromo-2 cloro-5 metoxicarbonil-2'N-benzoildifenilamina, en dimetilsulfóxido que contenga 8 % de agua, a 90 - 95° C.
20. - Preparación de 147,2 g. de bromo-2 cloro-5 metoxicarbonil-2'difenilamina (P.F. = 108° C.) por acción de un exceso de metanol sobre 146,6 g. de bromo-2 cloro-5 carboxi-2'difenilamina, en dicloroetileno al reflujo, en presencia de ácido metanosulfónico puro.
25. - Preparación de 136 g. de bromo-2 cloro-5 metoxicarbonil-2' N-metildifenilamina (P.F. = 59° C.) por acción de 20,8 g. de hidruro sódico, a continuación 153 g. de yoduro de metilo sobre 147,2 g. de bromo-2 cloro-5 metoxicarbonil-2'difenilamina, en tetrahidrofurano al re-
- 30.



382564

flujo.

5. - Preparación de 95 g. de ciano-2 cloro-5 metoxicarbonil-2' N-metildifenilamina (P.F.<sub>0,2</sub> = 187 - 200° C.) por acción de 136 g. de cianuro cuproso sobre 136 g. de bromo-2 cloro-5 metoxicarbonil-2' N-metildifenilamina en la metil-1 pirrolidona-2 al reflujo.
10. - Preparación de 83,1 g. de ciano-2 cloro-5 hidroximetil-2' N-metildifenilamina por acción de 7,8 g. de borohidruro de litio sobre 95 g. de ciano-2 cloro-5 metoxicarbonil-2' N-metildifenilamina en tetrahidrofurano al reflujo.
15. - Preparación de 87,2 g. de ciano-2 cloro-5 clorometil-2' N-metildifenilamina por acción de 58 g. de cloruro de tionilo sobre 83,1 g. de ciano-2 cloro-5 hidroximetil-2' N-metildifenilamina, en cloroformo.
20. - Preparación de 16,8 g. de ciano-2 cloro-5 cianometil-2' N-metildifenilamina (P.F. = 80° C.) por reacción de 9,9 g. de cianuro de potasio sobre 29,5 g. de ciano-2 cloro-5 clorometil-2' N-metildifenilamina, en etanol acuoso al reflujo.
25. - Preparación de 21,8 g. de cloro-3 metil-5 ciano-10 amino-11 dibenzo[b,f]azepina (P.F. = 162° C.) por reacción de 49 cm<sup>3</sup> de solución de propilato de sodio 1,88 N sobre 25,8 g. de ciano-2 cloro-5 cianometil-2' N-metildifenilamina, en propanol al reflujo.
30. - Preparación de 6,1 g. de cloro-3 metil-5 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepinona-11 (P.F. = 162° C.) por acción del ácido ortofosfórico sobre 24,7 g. de cloro-3 metil-5 ciano-10 amino-11 dibenzo[b,f]azepina, en ácido acético al reflujo.



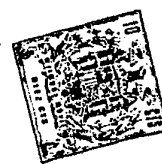
5. - Preparación de 8,2 g. de cloro-3 metil-5 hidroximino-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina (P.F. = 202° C.) por acción de 4,7 g. de clorhidrato de hidroxilamina y 9,2 g. de acetato sódico trihidratado sobre 8,7 g. de cloro-3 metil-5 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina-11 en etanol acuoso al reflujo.

EJEMPLO 2

10. Una solución de 2,85 g. de cloro-4 metil-5 hidroximino-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina en 62 cm<sup>3</sup> de etanol y 3,1 cm<sup>3</sup> de agua destilada se trata por 64 g. de amalgama de sodio al 3 % a 70° C, durante 5 horas. El medio reaccional se tampona en el transcurso de la reacción, a pH 8-9, por adición de 5,5 cm<sup>3</sup> en total de ácido acético puro. Tras refrigeración la mezcla reaccional se adiciona con 250 cm<sup>3</sup> de agua destilada y 40 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2N. El mercurio regenerado se decanta. La solución acuosa ácida turbia se lava tres veces por 90 cm<sup>3</sup> en total de éter y a continuación se alcaliniza por adición de 15 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa 10 N. El aceite que se forma se extrae tres veces por 150 cm<sup>3</sup> en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan por 50 cm<sup>3</sup> de agua destilada, se tratan por 0,1 g. de negro vegetal, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran. Se obtienen 2,5 g. de cloro-4 metil-5 amino-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina, que funde a 106 - 108° C. El producto puede purificarse (P.F. = 108° C.) por recristalización en óxido de isopropilo.

30. La cloro-4 metil-5 hidroximino-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina de partida puede prepararse de la

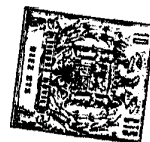
382564



forma siguiente:

- Preparación de la carboxi-2 cloro-2'-difetilamina (P.F. = 192 - 193° C.) según S.P. MASSIE y P.K. KADABA, J. Org. Chem. 21, 347 (1956).
- 5. - Preparación de 296 g. de metoxicarbonil-2 cloro-2'-difetilamina (P.F. = 78° C.) por acción de un exceso de metanol sobre 342 g. de carboxi-2 cloro-2' difetilamina, al reflujo y en presencia de ácido sulfúrico puro.
- 10. - Preparación de 206 g. de cloro-2 metoxicarbonil-2' N-metil-difetilamina por acción de 27,2 g. de hidruro de sodio, a continuación 215 g. de yoduro de metilo sobre 197,5 g. de metoxicarbonil-2 cloro-2' difetilamina, en dimetoxi-1,2 etano, a 50° C. aproximadamente.
- 15. - Preparación de 89,5 g. de cloro-2 hidroximetil-2' N-metil-difetilamina (P.F. = 58 - 59° C.) por acción de 28,4 g. de tetrahidruroaluminato de litio sobre 103 g. de cloro-2 metoxicarbonil-2' N-metilfenilamina, en éter a 2° C. aproximadamente.
- 20. - Preparación de 96 g. de cloro-2 clorometil-2' N-metildifetilamina por acción de 45 g. de cloruro de tionilo sobre 89,5 g. de cloro-2 hidroximetil-2' N-metildifetilamina, en cloroformo a una temperatura comprendida entre 0 y 20° C, en presencia de 67,9 g. de hexametilfosforotriamida.
- 25. - Preparación de 68,0 g. de cloro-2 cianometil-2' N-metildifetilamina por acción de 27,5 g. de cianuro sódico sobre 96 g. de cloro-2 clorometil-2' N-metildifetilamina, en dimetilsulfóxido a 100° C. aproximadamente.
- 30.

382564



5. - Preparación de 55,0 g. de cloro-2 carboximetil-2' N-metildifenilamina (P.F. = 121 - 122° C.) por acción de 87,5 g. de potasa caustica sobre 68,0 de cloro-2 cianometil-2' N-metildifenilamina, en etanol acuoso al reflujo.
10. - Preparación de 2,8 g. de cloro-4 metil-5 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepinona-11 (P.F. = 80° C.) por acción del ácido polifosfórico sobre 55,0 g. de cloro-2 carboximetil-2' N-metilfenilamina, a 140° C. aproximadamente.
15. - Preparación de 2,85 g. de cloro-4 metil-5 hidroxiamino-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina (P.F. = 182 - 183° C.) por acción de 1,51 g. de clorhidrato de hidroxilamina y 2,96 g. de acetato sódico trihidratado sobre 2,8 g. de cloro-4 metil-5 dihidro-10,11 dibenzo [b,f]azepinona-11, en etanol acuoso al reflujo.
- EJEMPLO 3
20. Una solución de 25,9 g. de cloro-1-metil-5-hidroximino-10-dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina en 600 cm<sup>3</sup> de etanol y 30 cm<sup>3</sup> de agua destilada, se trata por 590 g. de amalgama de sodio al 3 %, a 70° C, durante 7 horas. El medio reaccional se tampona en el transcurso de la reacción, a pH 8-9, por adición de ácido acético puro. La mezcla reaccional se adiciona con 250 cm<sup>3</sup> de
25. agua destilada y el mercurio regenerado se decanta. El etanol se evapora bajo presión reducida. La suspensión acuosa obtenida se diluye por adición de 500 cm<sup>3</sup> de agua destilada y de 50 cm<sup>3</sup> de sosa 5 N. El aceite que se forma se extrae dos veces por 400 cm<sup>3</sup> en total de éter. Las
30. soluciones etéreas se extraen por 200 cm<sup>3</sup> de una solución



- acuosa helada de ácido metanosulfónico 2N, a continuación por 100 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 0,1 N y dos veces por 200 cm<sup>3</sup> en total de agua destilada. Las soluciones acuosas ácidas reunidas se alcalinizan por adición de sosa 5 N. El aceite que se forma se extrae dos veces por 300 cm<sup>3</sup> en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan tres veces por 180 cm<sup>3</sup> en total de agua destilada, se tratan por 0,1 g. de negro vegetal, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran. El
5. residuo (21,2 g.; p.f. = 70° C.) se disuelve en 25 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo hirviendo. Tras diez y ocho horas de refrigeración a 2° C, los cristales formados se escurren, se lavan tres veces por 18 cm<sup>3</sup> en total de óxido de isopropilo helado y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 15 g. de cloro-1-metil-5-amino-
10. 10-dihidro-10,11-dibenzo/b,f/azepina que funde a 73° C.
15. La cloro-1-metil-5-hidroximino-10-dihidro-10,11-dibenzo/b,f/azepina de partida puede prepararse de la forma siguiente:
20. - Preparación de la metil-2-cloro-3-benzanilida (p.f. = 170 - 171° C.) según P. COHN, Monatsh. Chem. 22 484 (1901).
- Preparación de 256 g. de cloro-2-fenilclorometilenilamino-6-tolueno por acción de 202 g. de pentacloruro de fósforo sobre 238 g. de metil-2-cloro-3-benzanilida, a 95° C. aproximadamente.
25. - Preparación de 378 g. de cloro-2(metoxicarbonil-2-fenoxi)fenilmetilenilamino-6-tolueno (p.f. = 68° C.) por acción de 174 g. de derivado sodado del salicilato de metilo, en solución metanólica, sobre 256 g. de
- 30.



cloro-2-fenilclorometilenilamino-6-tolueno, en solución en tetrahidrofurano, a 20° C. aproximadamente.

5.

- Preparación de 268 g. de metil-2-cloro-3-metoxicarbonil-2'-N-benzoildifenilamina (p.f. = 125° C.) por transposición de CHAPMAN, a 205 - 210° C, de 370 g. de cloro-2-(metoxicarbonil-2-fenoxi)fenilmetilenilamino-6-tolueno.

10.

- Preparación de 189 g. de ácido N-(metil-2-cloro-3-fenil)antranílico (p.f. = 210° C.) por acción de 240 g. de potasa caustica sobre 274,4 g. de metil-2-cloro-3-metoxicarbonil-2'-N-benzoildifenilamina, en el dimetilsulfóxido que contenga 8 % de agua, a 90 - 95° C.

15.

- Preparación de 190 g. de N-(metil-2-cloro-3-fenil)antranilato de metilo (p.f. = 70° C.) por acción de 110 g. de cloruro de tionilo y a continuación de un exceso de metanol sobre 184 g. de ácido N-(metil-2-cloro-3-fenil)antranílico, en presencia de 330 g. de hexametilfosforotriamida, en cloroformo a una temperatura comprendida entre 0 y 20° C.

20.

- Preparación de 165 g. de metil-2-cloro-3-metoxicarbonil-2'-N-metildifenilamina (p.f. = 91° C.) por acción de 24 g. de hidruro de sodio, a continuación de 252 g. de yoduro de metilo sobre 195 g. de N-(metil-2-cloro-3-fenil)antranilato de metilo, en dimetoxi-1,2-etano, en 60° C. aproximadamente.

25.

- Preparación de 85 g. de cloro-1-metil-5-dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepinona-10 (p.f. = 129° C.) por acción de 206 g. de dietilamiduro de litio en solución en una mezcla de benceno y de hexametilfosforotriamida, sobre 129 g. de metil-2-cloro-3-metoxicarbonil-

30.

382564



2'-N-metildifenilamina en solución en éter, a -20° C. aproximadamente.

5. - Preparación de 25,9 g. de cloro-1-metil-5-hidroximino-10-dihidro-10,11-dibenzo[b,f]azepina (p.f. = 193° C.) por acción de 13,9 g. de clorhidrato de hidroxilamina y 27,2 g. de acetato de sodio trihidratado sobre 25,7 g. de cloro-1-metil-5-dihidro-10,11-dibenzo[b,f]azepinona-10, en etanol acuoso al reflujo.

EJEMPLO 4

10. Una solución de 37,0 g. de cloro-2-metil-5-hidroximino-10-dihidro-10,11-dibenzo[b,f]azepina en 935 cm<sup>3</sup> de etanol y 46,8 cm<sup>3</sup> de agua destilada se trata por 825 g. de amalgama de sodio al 3 % a 70° C, durante 5 horas. El medio reaccional se tampona en el transcurso de
15. la reacción a pH 8-9, por adición de 60 cm<sup>3</sup> en total de ácido acético puro. Tras refrigeración, la mezcla reaccional se adiciona con 1.600 cm<sup>3</sup> de agua destilada y con 1.000 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2 N. El mercurio regenerado se decanta. La solución acuosa ácida turbia se lava dos veces por 1.500 cm<sup>3</sup> en total de éter
20. y a continuación se alcaliniza por adición de sosa 10 N. El aceite que se forma se extrae dos veces por 800 cm<sup>3</sup> en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan
25. dos veces por 1.200 cm<sup>3</sup> en total de agua destilada, se tratan por 0,2 g. de negro vegetal, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran. El residuo (31,5 g.; p.f. = 101 - 103° C.) se disuelven en 340 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo hirviendo y la solución obtenida se filtra. Tras refrigeración del filtrado durante 16 horas a
30. 2° C, los cristales formados se escurren, se lavan dos

382564



veces por 34 cm<sup>3</sup> en total de óxido de isopropilo helado y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 22,5 g. de cloro-2-metil-5-amino-10-dihidro-10, 11-dibenzo[b,f]azepina que funde a 102 - 103° C.

5. La cloro-2-metil-5-hidroximino-10-dihidro-10, 11-dibenzo[b,f]azepina de partida puede prepararse de la forma siguiente:

- Preparación de la carboxi-2-cloro-4-difenilamina (p.f. = 208 - 210° C.) según M. GOMBERG y D.L. TABERN, J. Am. Ch. Soc. 48, 1352 (1926).

10.

- Preparación de 270 g. de metoxycarbonil-2-cloro-4-difenilamina (p.e.<sub>0,6</sub> = 172 - 175° C.) por acción de un exceso de metanol sobre 272 g. de carboxi-2-cloro-4-difenilamina al reflujo, en presencia de ácido sulfúrico puro.

15.

- Preparación de 217,5 g. de metoxycarbonil-2-cloro-4 N-metildifenilamina por reacción de 48 g. de hidruro de sodio, a continuación de 342 g. de yoduro de metilo sobre 250 g. de cloro-5 N-fenilantranilato de metilo, en tetrahidrofurano al reflujo.

20.

- Preparación de 175,7 g. de hidroximetil-2-cloro-4 N-metildifenilamina por acción de 33,0 g. de tetrahidruroaluminato de litio sobre 217,5 g. de metoxycarbonil-2-cloro-4 N-metildifenilamina, en éter al reflujo.

25.

- Preparación de 129 g. de clorometil-2-cloro-4 N-metildifenilamina por acción de 60,1 g. de cloruro de tionilo sobre 120 g. de hidroximetil-2-cloro-4 N-metildifenilamina en cloroformo a 0° C. aproximadamente, en presencia de 94 g. de hexametilfosforotriamida.

30.

- Preparación de 98,5 g. de cianometil-2-clo-



ro-4 N-metildifenilamina por acción de 33,6 g. de cianuro de sodio sobre 129 g. de clorometil-2-cloro-4 N-metildifenilamina en dimetilsulfóxido a 100° C. aproximadamente.

5. - Preparación de 79,6 g. de carboximetil-2-cloro-4 N-metildifenilamina (p.f. = 154 - 155° C.) por acción de 127 g. de potasa caustica sobre 98,5 g. de cianometil-2-cloro-4 N-metildifenilamina, en etanol acuoso al reflujo.

10. - Preparación de 17,3 g. de cloro-2-metil-5-dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepinona-10 (p.f. = 146° C.) por acción del ácido polifosfónico sobre 27,0 g. de carboximetil-2-cloro-4 N-metildifenilamina, a 120° C. aproximadamente.

15. - Preparación de 29,0 g. de cloro-2-metil-5-hidroximino-10-dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina (p.f. = 180 - 182° C.) por acción de 15,8 g. de clorhidrato de hidroxilamina y 31,5 g. de acetato de sodio trihidratado sobre 29 g. de cloro-2-metil-5-dihidro-10,11-dibenzo[b,f]azepinona-10, en etanol acuoso al reflujo.

20. EJEMPLO 5

Una solución de 8,2 g. de cloro-3-metil-5-hidroximino-10-dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina en 185 cm<sup>3</sup> de etanol y 9,2 cm<sup>3</sup> de agua destilada se trata por 277 g. de amalgama de sodio al 3 %, a 70° C, durante 7 horas. El medio reaccional se tampona en el transcurso de la reacción, a pH 8-9 por adición de ácido acético puro. La mezcla de reacción se adiciona con 70 cm<sup>3</sup> de agua destilada y el mercurio regenerado en el transcurso de la reacción se decanta. El etanol se evapora bajo presión reducida.

25. La suspensión acuosa obtenida se diluye por adición de

30.



- 150 cm<sup>3</sup> de agua destilada y de 15 cm<sup>3</sup> de sosa 5 N y se extrae tres veces por 350 cm<sup>3</sup> en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se extraen por 100 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa helada de ácido metanosulfónico N, a continuación por 40 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa de ácido metano sulfónico 0,1 N, a continuación tres veces por 120 cm<sup>3</sup> en total de agua destilada. Las soluciones acuosas ácidas reunidas se diluyen por 300 cm<sup>3</sup> de agua destilada y se alcalinizan por adición de sosa 10 N. El aceite que se forma se extrae tres veces por 400 cm<sup>3</sup> en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan tres veces por 210 cm<sup>3</sup> en total de agua destilada, se tratan por 0,2 g. de carbón vegetal, se secan sobre carbonato potásico y se concentran. El residuo oleaginoso (7,0 g.) se disuelve en 20 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo hirviendo. Tras 2 horas de refrigeración a 2° C, los cristales formados se escurren, se lavan dos veces por 10 cm<sup>3</sup> en total de óxido de isopropilo helado y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 6,6 g. de cloro-3 metil-5 amino-10 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina que funde a 93° C.

La cloro-3 metil-5 hidroximino-10dihidro-10, 11 dibenzo[b,f]azepina de partida puede prepararse de la forma siguiente:

25. - Preparación de la metoxicarbonil-2 cloro-5 difenilamina (p.f. = 58° C.) según I. MOLNAR y Th. WAGNER-JAUREGG, Helv. Chim. Acta. 48 1784 (1965).
- Preparación de 30,4 g. de metoxicarbonil-2 cloro-5 N-metildifenilamina por acción de 0,9 g. de hidruro de sodio y a continuación de 4 g. de yoduro de metilo
- 30.



sobre 32,4 g. de metoxicarbonil-2 cloro-5 difenilamina, en tetrahidrofurano al reflujo.

5. - Preparación de 21,4 g. de hidroximetil-2 cloro-5 N-metildifenilamina por acción de 3,7 g. de tetrahidruroaluminato de litio sobre 24,4 g. de metoxicarbonil-2 cloro-5 N-metildifenilamina en éter al reflujo.

10. - Preparación de 23 g. de clorometil-2 cloro-5 N-metildifenilamina por acción de 16,3 g. de cloruro de tionilo sobre 21,4 g. de hidroximetil-2 cloro-5 N-metildifenilamina, en presencia de 6,85 g. de piridina, en cloroformo, a 0° C. aproximadamente.

15. - Preparación de 16,7 g. de cianometil-2 cloro-5 N-metildifenilamina por acción de 6,4 g. de cianuro sódico sobre 23 g. de clorometil-2 cloro-5 N-metildifenilamina, en dimetilsulfóxido a 100° C. aproximadamente.

20. - Preparación de 15,2 g. de carboximetil-2 cloro-5 N-metildifenilamina (p.f. = 138° C.) por acción de 21,4 g. de potasa caustica sobre 16,7 g. de cianometil-2 cloro-5 N-metildifenilamina, en etanol acuoso al reflujo.

25. - Preparación de 8,8 g. de cloro-3 metil-5 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepinona-10 (p.f. = 130° C.) por acción del ácido polifosfórico sobre 13,6 g. de carboximetil-2 cloro-5 N-metildifenilamina, a 110 - 120° C. aproximadamente.

30. - Preparación de 8,5 g. de cloro-3 hidroximino-10 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina (p.f. = 209° C.) por acción de 4,2 g. de clorhidrato de hidroxilamina y 8,2 g. de acetato de sodio trihidratado sobre 7,8 g. de cloro-3 metil-5 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepinona-10



382564

en etanol acuoso al reflujo.

EJEMPLO 6

5. Una solución de 10,3 g. de cloro-2 metil-5 hidroximino-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina en 220 cm<sup>3</sup> de etanol y 11 cm<sup>3</sup> de agua destilada se trata por 232 g. de amalgama de sodio, a 70° C. durante 6 horas. El medio reaccional se tampona en el transcurso de la reacción, a pH 8-9 por adición de 20 cm<sup>3</sup> en total de ácido acético puro. La mezcla reaccional se adiciona con 150 cm<sup>3</sup> de agua destilada y el mercurio regenerado se decanta. El etanol se evapora bajo presión reducida. La suspensión acuosa obtenida se diluye por adición de 150 cm<sup>3</sup> de sosa normal y se extrae dos veces por 300 cm<sup>3</sup> en total de éter. Las soluciones etéreas se extraen por 100 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa de ácido metanosulfónico N, a continuación dos veces por 60 cm<sup>3</sup> en total de agua destilada. Las soluciones acuosas ácidas reunidas se alcalinizan por adición de sosa 10 N. El aceite que se forma se extrae dos veces por 300 cm<sup>3</sup> en total de éter anestésico. Las soluciones etéreas reunidas se lavan hasta neutralidad dos veces por 60 cm<sup>3</sup> en total de agua destilada, se tratan por 0,1 g. de carbón vegetal, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran. El residuo (8,7 g.; pf. = 100 - 150° C.) se disuelve en 110 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo hirviendo. Tras tres horas de refrigeración a 2° C, los cristales formados se escurren, se lavan tres veces por 45 cm<sup>3</sup> en total de óxido de isopropilo helado y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 7,0 g. de cloro-2 metil-5 amino-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina que funde a 105° C.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

382564



La cloro-2 metil-5 hidróximino-11 dihidro-10, 11 dibenzo[b,f]azepina de partida puede prepararse de la forma siguiente:

5. - Preparación de la bromo-2 cloro-4 N-benzoil-amilina (p.f. = 124 - 126° C.) según F.D. CHATTAWAY y J.M. WADMORE, J. Chem. Soc. 85, 180, (1904).
10. - Preparación de 230 g. de bromo-2 cloro-4 N-fenilclorometil-enilnilina (p.f. = 89° C.) por acción de 146 g. de pentacloruro de fósforo sobre 217,5 g. de bromo-2 cloro-4 N-benzoilanilina, a 95° C.
15. - Preparación de 222 g. de (metoxicarbonil-2 fenoxi)fenilmetilenil-amino-2 cloro-5 bromobenceno (p.f. = 97° C.) por acción de 128 g. de derivado sodado del salicilato de metilo, en solución metanólica, sobre 230 g. de bromo-2 cloro-4 N-fenilclorometilenilnilina, en solución en tetrahidrofurano, a 20° C. aproximadamente.
20. - Preparación de 98 g. de bromo-2 cloro-4 metoxicarbonil-2'-N-benzoildifenilamina (p.f. = 149° C.) por transposición de CHAPMANN, a 230 - 235° C, de 111 g. de (metoxicarbonil-2 fenoxi)fenilmetilenilamino-2 cloro-5 bromobenceno.
25. - Preparación de 138 g. de bromo-2 cloro-4 carboxi-2' difenilamina (p.f. = 254° C.) por acción de 143 g. de potasa caustica sobre 189,6 g. de bromo-2 cloro-4 metoxicarbonil-2' N-benzoildifenilamina, en dimetilsulfóxido que contiene 8 % de agua, a 90 - 95° C.
30. - Preparación de 150 g. de bromo-2 cloro-4 metoxicarbonil-2' difenilamina (p.f. = 98° C.) por acción de un exceso de metanol sobre 144 g. de bromo-2 cloro-4 carboxi-2' difenilamina, en dicloroetano al reflujo, en



presencia de ácido metanosulfónico puro.

- 5. - Preparación de 134,3 g. de bromo-2 cloro-4 metoxicarbonil-2' N-metildifenilamina (p.f. = 74° C.) por acción de 21,3 g. de hidruro de sodio, a continuación de 158 g. de yoduro de metilo sobre 150 g. de bromo-2 cloro-4 metoxicarbonil-2' difenilamina, en tetrahidrofurano al reflujo.
- 10. - Preparación de 92,3 g. de ciano-2 cloro-4 metoxicarbonil-2' N-metildifenilamina (p.e.<sub>0,1</sub> = 158 - 163° C.) por acción de 84 g. de cianuro cuproso sobre 84 g. de bromo-2 cloro-4 metoxicarbonil-2' N-metildifenilamina, al reflujo de la N-metilpirrolidona-2.
- 15. - Preparación de 79,3 g. de ciano-2 cloro-4 hidroximetil-2' N-metildifenilamina (p.f. 74° C.) por acción de 7,2 g. de borohidruro de litio sobre 92,3 g. de ciano-2 cloro-4 metoxicarbonil-2' N-metil difenilamina de tetrahidrofurano al reflujo.
- 20. - Preparación de 82 g. de ciano-2 cloro-4 clorometil-2' N-metil difenilamina por acción de 55,3 g. de cloruro de tionilo sobre 79,3 g. de ciano-2 cloro-4 hidroximetil-2' N-metil difenilamina, en cloroformo.
- 25. - Preparación de 36,5 g. de ciano-2 cloro-4 cianometil-2' N-metil-amina (p.f. = 114° C.) por acción de 27,4 g. de cianuro de potasio sobre 82 g. de ciano-2 cloro-4 clorometil-2' N-metil-difenilamina, en etanol acuoso al reflujo.
- 30. - Preparación de 24,8 g. de cloro-2 metil-5 ciano-10 amino-11 dibenzo[b,f]azepina (p.f. = 154° C.) por acción de 47 cm<sup>3</sup> de una solución de propilato de sodio 1,86 N, sobre 24,8 g. de ciano-2 cloro-4 cianometil-



2' N-metildifenilamina, al reflujo del propanol.

- Preparación de 19,0 g. de cloro-2 metil-5 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina-11 (p.f. = 106° C.) por acción del ácido ortofosfórico sobre 36,4 g. de cloro-2 metil-5 ciano-10 dibenzo[b,f]azepina, en ácido acético al reflujo.

5.

- Preparación de 13,3 g. de cloro-2 metil-5 hidroximino-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina (p.f. = 163° C.) por acción de 7,6 g. de clorhidrato de hidroxilamina y 14,8 g. de acetato de sodio trihidratado sobre 14,0 g. de cloro-2 metil-5 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepinona-11 en etanol acuoso al reflujo.

10.

EJEMPLO 7

Una solución de 5,3 g. de cloro-4 metil-5 hidroximino-10 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina en 100 cm<sup>3</sup> de etanol y 5 cm<sup>2</sup> de agua destilada se trata por 120 g. de amalgama de sodio al 3 % a 70° C. durante 3 horas. Se añaden 5 cm<sup>3</sup> de ácido acético puro y se calienta aún 2 horas a 70° C. La mezcla reaccional se adiciona con 30 cm<sup>3</sup> de agua destilada y el mercurio regenerado se decanta. El etanol se evapora bajo presión reducida. La suspensión acuosa alcalina obtenida se diluye por adición de 150 cm<sup>3</sup> de agua destilada y se extrae dos veces por 180 cm<sup>3</sup> en total de éter. Las soluciones etéreas se extraen dos veces por 100 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa helada de ácido metanosulfónico N. Las soluciones acuosas ácidas reunidas se alcalinizan por adición de 30 cm<sup>3</sup> de sosa 10 N. El aceite que se forma se extrae dos veces por 160 cm<sup>3</sup> en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan por 80 cm<sup>3</sup> de agua destilada, se tratan por 0,1 g. de

15.

20.

25.

30.

382564



- negro vegetal, se secan sobre carbonato de potasio y se concentran. El residuo (4,8 g.) se disuelve en 25 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro. A la solución etanólica obtenida, se añaden 5,0 cm<sup>3</sup> de una solución etérea de ácido clorhídrico
5. (que contiene 3,6 moles por litro). Tras una hora de refrigeración a 2° C, los cristales formados se escurren, se lavan por 8 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro helado y a continuación dos veces por 30 cm<sup>3</sup> en total de éter anhidro y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 4,6 g. de clorhidrato de cloro-4 metil-5 amino-10 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina que funde a 275 - 278° C.
10. La cloro-4 metil-5 hidroximino-10 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina de partida puede prepararse de la forma siguiente:
15. - Preparación de la metil-2 cloro-6 carboxi-2' difenilamina (p.f. = 210° C.) según O. HROMATKA y coll. Monatsch. Chem. 97, 1127 (1966).
- Preparación de 10,3 g. de metil-2 cloro-6 metoxycarbonil-2' difenilamina (p.f. = 93° C.) por acción
20. de 6,9 g. de cloruro de tionilo en presencia de 10,4 g. de hexametilfosforotriamida después un exceso de metanol anhidro en presencia de 10,4 g. de hexametilfosforotriamida sobre 11,4 g. de metil-2 cloro-6 carboxi-2' difenilamina, en cloroformo, respectivamente a 0° C aproximadamente y 20° C. aproximadamente.
25. - Preparación de 8,15 g. de metil-2 cloro-6 metoxycarbonil-2' N-metildifenilamina (p.f. = 66° C.) por acción de 2,4 g. de hidruro de sodio y a continuación de 12,1 g. de yoduro de metilo sobre 9,65 g. de metil-2 cloro-6 metoxycarbonil-2' difenilamina, en dimeto-
- 30.



xi-1,2 etano a 70° C. aproximadamente.

5. - Preparación de 4,4 g. de cloro-4 metil-5 dihidro-10,11 dibenzo[b,f] (p.f. = 140° C.) por acción de 7,6 g. de dietilamiduro de litio preparado en una mezcla de benceno y de hexametilfosforotriamida a 20° C. aproximadamente, sobre 6,2 g. de metil-2 cloro-6 metoxicarbonil-2' N-metildifenilamida en solución etérea a -25° C. aproximadamente.

10. - Preparación de 5,4 g. de cloro-4 metil-5 hidroximino-10 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina (p.f. = 211° C.) por acción de 2,9 g. de clorhidrato de hidroxilamina y 5,65 g. de acetato de sodio trihidratado sobre 5,4 g. de cloro-4 metil-5 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepinona-10, en etanol, acuoso al reflujo.

15. NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Francia, con fecha 7 de agosto de 1969, bajo el número 69.27226; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA DIHIDRO-10,11 DIBENZO[b,f]AZEPINA; caracterizándose por lo siguiente:

20.

25.

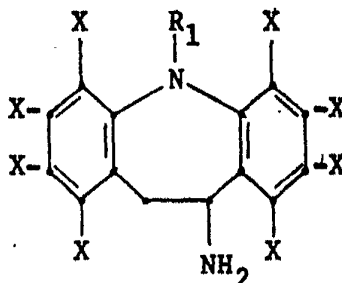
30.



382564

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de la dihidro-10,11 dibenzo[5,6]azepina de fórmula general

5.



10.

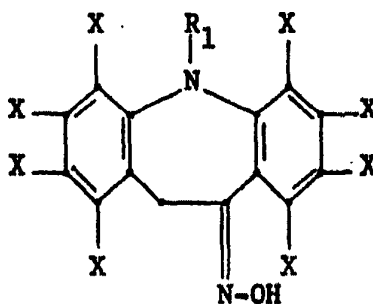
así como sus sales de adición con los ácidos y sus sales de amonio cuaternario, teniendo los símbolos de la fórmula anterior los significados siguientes:

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y uno de los símbolos X representa un átomo de cloro, re-

15.

presentando los otros símbolos X cada uno un átomo de hidrógeno, entendiéndose que los radicales alquilo contienen de 1 a 5 átomos de carbono, caracterizado porque: se reduce un compuesto de fórmula general

20.



25.

en la que R<sub>1</sub> y X se definen como precedentemente, y

- a continuación se transforma eventualmente la base obtenida en sal de adición con un ácido o en sal de amonio cuaternario.

30.

2.- Procedimiento para la preparación de de-

*log*



rivados de la dihidro-10,11 dibenzo[5,6]azepina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 32 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, -2 ENE. 1973

RHONE-POULENC S.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MOJER  
Rd. B. Elmadot L. Costa Escaladas