

382 844



Case 4-3135<sup>+</sup>A

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS BASICOS DE LA 5H-DIBENZ[b,f]AZEPINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

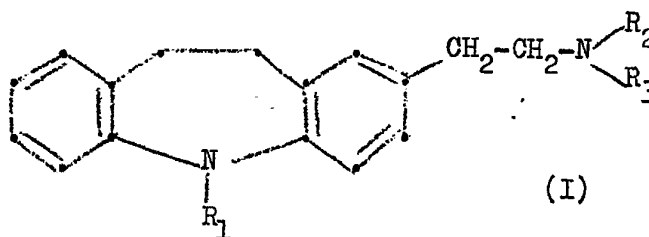
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados básicos de la 5H-dibenz[b,f]azepina con propiedades valiosas farmacológicamente, a sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, al procedimiento para el preparación de estas nuevas materias.

Se ha encontrado sorprendentemente, que los nuevos derivados básicos de la 5H-dibenz[b,f]azepina que corresponden a la fórmula general I,

10.



en la que

R<sub>1</sub> significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico  
15. R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> significan, independientemente entre sí, hidrógeno o grupos metílicos,

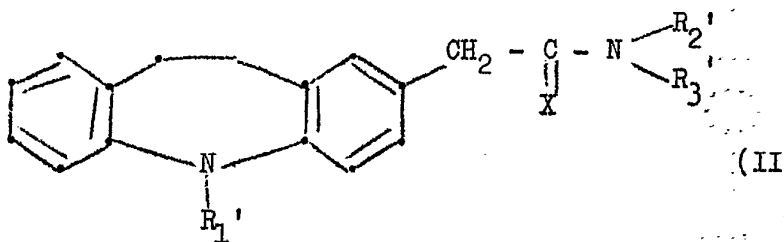


- y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, poseen propiedades valiosas farmacológicamente. Actúan en especial antiinflamatoriamente, antiedematosamente, analgésicamente y antipiréticamente con índice terapéutico favorable y poseen en forma ventajosa solamente escasas acciones secundarias gastro-intestinales. La actividad antiinflamatoria y analgésica de los compuestos de la fórmula general I y de sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos se comprueba en ensayos standard diferentes. La actividad antiinflamatoria se demuestra por ejemplo en la acción amortiguadora de la hinchazón de las sustancias de prueba tras administración oral o parentérica en el edema de Bolus alba en la pata de ratas, que corresponde al método descrito por G. Wilhelmi, Jap. J. Pharmacol, 15, 187 (1965). Como método para mostrar la actividad analgésica se cita el "ensayo de escritura" descrito por E. Siegmund, R. Cadmus y G. Lu, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729 (1957). En este ensayo se determina la dosis necesaria de las sustancias de ensayo para impedir el síndrome provocado en ratones por inyección intraperitoneal de 2-fenil-1,4-benzoquinona, cuya administración de sustancias de ensayo puede efectuarse oral o parentéricamente. Las nuevas materias según la invención pueden administrarse oral, rectal o parentéricamente, en especial intramuscular, para la terapia de enfermedades reumáticas, artríticas, y otras inflamatorias.



Según el procedimiento de acuerdo con la invención se prepara los compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido al reducir mediante un hidruro complejo, un compuesto de la fórmula general II

5.



en la que

10.  $R_1'$  significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico o el grupo formílico o acetílico,  
 X significa un átomo de oxígeno y simultáneamente  $R_2'$  y  $R_3'$  corresponden a la definición dada bajo la fórmula I para  $R_2$  y  $R_3$  o
15. X significa dos átomos de hidrógeno y simultáneamente  $R_2'$  significa el grupo formílico y  $R_3'$  significa hidrógeno o el grupo metílico,  
 y el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma eventualmente en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. La reducción de los compuestos de la fórmula general II se efectúa por ejemplo mediante diborano o hidruro de litio y aluminio en un disolvente etéreo, como tetrahydrofurano, dioxano, éter dietílico, éter dibutílico o éter dimetílico de dietilenglicol, a temperaturas entre unos  $0^\circ$  y  $100^\circ$  o bien a temperatura de ebullición del disolvente citado. En caso de que  $R_1'$  signifique un grupo formílico o acetílico a redu-
- 20.
- 25.



cir, debe elevarse la dosis correspondiente en hidruro complejo, de preferencia diborano. El diborano se prepara separadamente o antes o en el curso de la reducción y se introduce o se forma in situ por ejemplo a partir de hidruro de potasio y boro

5. o eterato de trifluoruro de boro.

Para la preparación de las materias de partida necesarias para el procedimiento de acuerdo con la invención se parte por ejemplo de 5-metil-, 5-etil- o 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina. Estos tres compuestos se citan en la paten-

10. te suiza 399.637 de J.R. Geigy A.G. La preparación del compuesto 5-metílico se describe en Chem.Ber. 93, 392-397 (1960), los otros dos compuestos pueden prepararse análogamente. Los compuestos citados se condensan primeramente con dimetilformamida y oxiclo-

15. -dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído 5-substituidos correspondientes [véase para ello B.A. Porai-Koshits, I.Ya. Kvitko y O.V. Favorskii, Zh.Organ. Khim. 1 (8), 1516-1517 (1965), CA 64, 698 d] y por último se reduce para formar el 10,11-dihidro-5H-dibenz

20. [b,f]azepin-2-metanoleno correspondiente, que en el tratamiento con cloruro de tionilo en piridina o con ácido bromhídrico en cloroformo produce 2-clorometil- o bien 2-bromometil-5-alkuil-

o -bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina. Mediante reacción de las mismas con cianuros alquílicos se obtienen el 5-metil-, el 5-etil-, o bien el 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]

25. azepin-2-acetonitrilo. Además se pueden preparar a partir de los nitrilos mediante tratamiento con peróxido de hidrógeno o median-



- te hidrólisis parcial directamente de las materias de partida de la fórmula general II, en las que X significa oxígeno,  $R_2'$  y  $R_3'$  significa hidrógeno y  $R_1'$  significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico. Si los ácidos carboxílicos obtenibles mediante hidrólisis de los nitrilos se transforman en sus haluros o ésteres alquílicos inferiores, y estos se hacen reaccionar con aminas de la fórmula general III, se obtiene otras materias de partida de la fórmula general II, en las que X significa oxígeno. Además, los compuestos de la fórmula general II, en los que X significa oxígeno y  $R_1'$  significa hidrógeno, pueden formularse o acetilarse en posición 5 de los mismos en etapa previa. Por otra parte se alcanza a las materias de partida de la fórmula general II con 2 átomos de hidrógeno como X, el grupo formílico como  $R_2'$ , hidrógeno como  $R_3'$  y todas las significaciones de  $R_1'$ , cuando por ejemplo se hidrogena los nitrilos para formar compuestos de la fórmula general I con átomos de hidrógeno como  $R_2$  y  $R_3$  y por último se formula en el grupo amino enlazado alifáticamente y se formula el acetilo eventualmente asimismo en posición 5.
5.      Análogamente se obtiene materias de partida de la fórmula general II con dos átomos de hidrógeno como X y un grupo metílico como  $R_3'$  mediante monoacilación o eventualmente diacilación de tales compuestos de la fórmula general I en los que  $R_1'$  puede tener las significaciones arriba citadas,  $R_2$  significa hidrógeno y  $R_3$  significa el grupo metílico, y que se obtienen por ejemplo por su parte según el procedimiento de preparación arriba citado.
10.      Análogamente se obtiene materias de partida de la fórmula general II con dos átomos de hidrógeno como X, el grupo formílico como  $R_2'$ , hidrógeno como  $R_3'$  y todas las significaciones de  $R_1'$ , cuando por ejemplo se hidrogena los nitrilos para formar compuestos de la fórmula general I con átomos de hidrógeno como  $R_2$  y  $R_3$  y por último se formula en el grupo amino enlazado alifáticamente y se formula el acetilo eventualmente asimismo en posición 5.
15.      Análogamente se obtiene materias de partida de la fórmula general II con dos átomos de hidrógeno como X, el grupo formílico como  $R_2'$ , hidrógeno como  $R_3'$  y todas las significaciones de  $R_1'$ , cuando por ejemplo se hidrogena los nitrilos para formar compuestos de la fórmula general I con átomos de hidrógeno como  $R_2$  y  $R_3$  y por último se formula en el grupo amino enlazado alifáticamente y se formula el acetilo eventualmente asimismo en posición 5.
20.      Análogamente se obtiene materias de partida de la fórmula general II con dos átomos de hidrógeno como X y un grupo metílico como  $R_3'$  mediante monoacilación o eventualmente diacilación de tales compuestos de la fórmula general I en los que  $R_1'$  puede tener las significaciones arriba citadas,  $R_2$  significa hidrógeno y  $R_3$  significa el grupo metílico, y que se obtienen por ejemplo por su parte según el procedimiento de preparación arriba citado.
25.      Análogamente se obtiene materias de partida de la fórmula general II con dos átomos de hidrógeno como X y un grupo metílico como  $R_3'$  mediante monoacilación o eventualmente diacilación de tales compuestos de la fórmula general I en los que  $R_1'$  puede tener las significaciones arriba citadas,  $R_2$  significa hidrógeno y  $R_3$  significa el grupo metílico, y que se obtienen por ejemplo por su parte según el procedimiento de preparación arriba citado.



Si se desea, los derivados básicos de la 5H-dibenz [b,f]azepina de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención se transforman a continuación en forma usual, en sus sales de adición con

5. ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico, como acetona, dioxano, metanol o etanol, o éter dietílico, con el ácido deseado como componente de sal o una solución del mismo, y la sal precipitada se se-  
10. para inmediatamente o tras adición de un segundo líquido orgánico, como por ejemplo éter dietílico a metanol o acetona, o de agua a disolventes miscibles con agua, como acetona o dioxano.

15. Una parte de la sal se aísla como hidrato o bien se transforma en presencia de humedad de aire en hidratos. Los hidratos son por su parte bien cristalizables, no higroscópicos y, por ejemplo, bien solubles en agua.

20. Para la utilización como materias activas para medicamentos pueden utilizarse en lugar de las bases libres, si se desea, sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente de preferencia en soluciones, es decir sales con aquellos ácidos, cuyos aniones o no muestran acción o bien muestran acción farmacológica apropiadamente deseada en las dosificaciones que entran en consideración. Para la forma-  
25. ción de sal con compuestos de la fórmula general I pueden



- utilizar, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido málico,
5. el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido ascórbico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico, el ácido embónico o el ácido 1,5-naftalindisulfónico.
10. Los nuevos derivados básicos de la 5H-dibenz[b,f]azepina de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente, se administran, como se citó anteriormente, peroral, rectal o parentéricamente. Las dosis diarias para mamíferos oscila entre 1 y 30 mg/kg del peso del cuerpo. Formas unitarias de dosis apropiadas, como
15. grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen en cantidad de materia activa de preferencia 10-250 mg de un compuesto de la fórmula general I o de una de sus sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente.
20. En las formas unitarias de dosis para la administración peroral se encuentra el contenido en materia activa de preferencia entre 10% y 90%. Para la preparación de tales formas unitarias de dosis se combina la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de pa-
- 25.



- tata, almidón de maíz o amilopectina, además polvo de lamina-  
ria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelati-  
nas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato  
magnésico o cálcico o polietilenglicoles, para formar tabletas  
5. o núcleos de gragea. Estos últimos se recubren por ejemplo  
con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener  
por ejemplo todavía goma arábiga, talco y/o dióxido de tita-  
nio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de di-  
solventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recu-  
brimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para  
10. determinar dosis de materia activa diferentes. Como otras  
formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas  
partidas de gelatina así como las cápsulas cerradas, blandas  
de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las primeras  
15. contienen la materia activa de preferencia como granulado  
en mezcla con deslizantes, como talco o estearato magnésico,  
y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico  
( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas se di-  
suelve o suspende la materia activa, de preferencia en lí-  
quidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en don-  
20. de se puede adicionar asimismo estabilizadores.

- Como formas unitarias de dosis para la administra-  
ción rectal pueden entrar en consideración por ejemplo supo-  
sitorios, que constan de una combinación de una materia activa  
25. con una masa de base para supositorios a base de triglicéridos



naturales o sintéticos (por ejemplo manteca de cacao), polietilenglicoles o alcoholes grasos superiores, apropiados y las cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles.

5. Las soluciones de ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular y además intravenosa contienen por ejemplo un compuesto de la fórmula general I en una concentración de preferencia de 0,5 a 5% como dispersión acuosa, elaborada con ayuda de disolventes y/o emulgentes usuales así como eventualmente estabilizadores o una solución acuosa, de preferencia de 0,5 a 10% de una sal de adición de ácido acuosoluble, tolerable farmacéuticamente, de un compuesto de la fórmula general I.
- 10.

15. Como otras formas de aplicaciones parentérica pueden entrar en consideración por ejemplo lociones, tinturas y unguentos para la aplicación percutánea, elaborados con los agentes auxiliares usuales.

Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de formas de aplicación diferentes:

20. a) 500 gramos de materia activa, por ejemplo clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina, se mezclan con 550 gramos de lactosa y 292 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8 gramos de gelatina y se granula por un tamiz.



- Tras el secado se mezcla 60 gramos de almidón de patata, 60 gramos de talco y 10 gramos de estearato magnésico y 20 gramos de dióxido de silíceo altamente disperso y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 150 mg de peso y 50 mg de contenido de materia activa cada una, que pueden estar provistas eventualmente con hendeduras de partición para afinar la dosificación.
- 5.
- b) 25 gramos de materia activa, por ejemplo hemifumarato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina
10. se mezclan a fondo con 16 gramos de almidón de maíz y 6 gramos de anhídrido silícico altamente disperso. La mezcla se humedece con una solución de 2 gramos de ácido esteárico, 6 gramos de etilcelulosa y 6 gramos de estearina en aproximadamente 70 cc de alcohol isopropílico y se granula por un
15. tamiz III (Ph.Helv.V). El granulado se seca durante aproximadamente 14 horas y luego se golpea por un tamiz III-IIIa. Luego se mezcla con 16 gramos de almidón de maíz, 16 gramos de talco y 2 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 1.000 núcleos de gragea. Estos se recubren con un jarabe concentrado de 2 gramos de laca, 7,5 gramos de goma arábiga, 0,15 gramos de colorante, 2 gramos de anhídrido silícico altamente disperso, 25 gramos de talco y 53,35 gramos de azúcar y se secan. Las grageas obtenidas pesan 185 mg cada una y contienen 25 mg de materia activa cada una.
- 20.
25. c) 50 gramos de hemifumarato de 2-(2-aminoetil)-



- 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina y 1950 gramos de masa de base para supositorios finamente triturada (por ejemplo manteca de cacao) se mezclan a fondo y luego se funden. De la masa fundida homogéneamente obtenida mediante agitación se cuelan 1.000 supositorios de 2 gramos. Contienen 50 mg de materia activa cada uno.
- 5.
- d) 2,5 gramos de clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina y 0,10 gramos de ácido ascórbico se disuelven en agua destilada y se deslíe a 100 cc. La solución obtenida se utiliza para llenar ampollas, cada una por ejemplo con 1 cc de capacidad, que corresponde a un contenido de 25 mg de materia activa. Las ampollas llenadas se esterilizan como es usual en caliente.
- 10.
- e) 2 gramos de clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina y 4,4 gramos de glicerina se disuelven en agua destilada para formar 200 cc y con la solución se llenan ampollas de 2 cc cada una con 20 mg de contenido de materia activa cada una.
- 15.
- En lugar de la materia activa citada en a) a e) se pueden utilizar por ejemplo asimismo dosis iguales de clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina o de clorhidrato de 10,11-dihidro-5-metil-2-[2-(metilamino)-etil]-5H-dibenz[b,f]azepina.
- 20.



Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los nuevos derivados básicos de la 5H-dibenz[b,f]azepina que corresponde a la fórmula general I, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



EJEMPLO 1

a) 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida

5. Una solución de 5 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo [punto de fusión 70 - 71<sup>o</sup>] en 50 cc de acetona y 10 cc de agua se trata a 20<sup>o</sup> con 6 cc de solución de peróxido de hidrógeno acuosa al 30% y a continuación con 2 cc de lejía de sosa 2-n. La solución reaccional se calienta durante 20 minutos a 50<sup>o</sup>, con lo que se origina una generación de nitrógeno.
10. Luego se adiciona una vez más 6 cc de solución de peróxido de hidrógeno al 30% y 2 cc de lejía de sosa 2-n y se calienta durante otras 4 horas a 50<sup>o</sup>. Seguidamente se concentra hasta sequedad la solución reaccional bajo 11 Torr y a 50<sup>o</sup>. El residuo se disuelve en metanol. La solución metanólica se
15. hierve con carbón activo y se filtra. Lo filtrado se concentra bajo 11 Torr, con lo que se separa por cristalización la 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamido. Punto de fusión 140-142<sup>o</sup>.

20. Análogamente se obtiene la 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida, punto de fusión 129-131<sup>o</sup> (en acetato etílico), partiendo de 26,24 gramos de 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo (punto de fusión 77-78<sup>o</sup> en ciclohexano).



b) Clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina

- 18,6 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida se disuelven en 930 cc de tetrahidrofurano absoluto recién destilado. A 8-12° se hace pasar en el término de 1 hora diborano, que se produce a partir de 45,3 gramos de hidruro de sodio y boro y 250,0 gramos de eterato de trifluoruro de boro en 1400 cc de éter dimetílico de dietilenglicol según Organic Reactions 13, 31 (1963). La solución se hierve a reflujo durante 30 minutos, se enfría a 5° y se trata en forma de gotas con 40 cc de ácido clorhídrico 6-n. Luego, la mezcla se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr a 50°. El residuo se trata con 200 cc de agua. La suspensión acuosa se extrae con 100 cc de éter, se separa y se filtra por el hiflo. Lo filtrado se regula alcalinamente con lejía de sosa concentrada. El aceite precipitado se extrae con éter. La solución de éter se lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se disuelve en 100 cc de metanol, se adiciona 50 cc de ácido clorhídrico 1-n y la solución se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo se trata con 100 cc de benceno absoluto y se concentra hasta sequedad una vez más bajo 11 Torr a 40°. Tras cristalización en metanol-éter, el clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina funde a 209-211°.

5. Análogamente se obtiene el clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (punto de fusión 172-176° en metanol-éter), partiendo de 19,5 gramos de 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida (punto de fusión 129-130° en acetato etílico).

EJEMPLO 2

10. a) Ester etílico del ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.

15. Una solución de 32,0 gramos de ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético [punto de fusión 121-123°] en 120 cc de lejía de sosa l-n se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 50°. El residuo se trata con 100 cc de benceno absoluto y se concentra de nuevo hasta sequedad bajo 11 Torr y a 50°. El residuo se disuelve en 350 cc de dimetilformamida absoluta. La solución se trata a 40° con 18,5 gramos de sulfato dietílico. Tras 15 minutos se adiciona una vez más 5 gramos de sulfato dietílico, la
20. mezcla se agita durante 30 minutos a 40° y se vierte sobre agua helada. El aceite precipitado se extrae con éter. La solución de éter se extrae con solución de carbonato sódico l-n y a continuación con agua, se separa, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a 11 Torr y a 40°. El re-



siduo se destila al alto vacío. El éster dietílico del ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético hierve a 170°/0,001 Torr.

5. Análogamente se obtiene el éster etílico del ácido 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético, punto de ebullición 175°/0,001 Torr, a partir de 33,8 gramos de ácido 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético [punto de fusión 113-115° en éter-éter de petróleo].

10. b) N,5-dimetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida

15. Una mezcla de 20,0 gramos de éster etílico del ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético, 50 cc de metilamina absoluta y 5 cc de metanol se agita durante 5 días a temperatura ambiente en el autoclave de acero. Luego se concentra la mezcla hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 cc de cloroformo. La solución clorofórmica se extrae con 30 cc de agua, 30 cc de ácido clorhídrico 2-n y 2 veces con 20 cc de agua cada vez, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad

20. bajo 11 Torr y a 40°. El residuo cristaliza en éter-éter de petróleo. La N,5-dimetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida funde a 129-131°.

En forma análoga se obtiene, partiendo de 21,0 gramos de éster etílico del ácido 5-etil-10,11-dihidro-5H-



dibenz[b,f]azepin-2-acético, la N-metil-5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida.

5. e) Análogamente al Ejemplo 3 b) se obtiene clorhidrato de 10,11-dihidro-5-metil-2-[2-(metilamino)-etil]-5H-dibenz[b,f]azepina (punto de fusión 172-174° en metanol-éter), partiendo de 19,5 gramos de N,5-dimetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida y clorhidrato de 10,11-dihidro-5-etil-2-[2-(metilamino)-etil]-5H-dibenz[b,f]azepina partiendo de 20,5 gramos de N-metil-5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida.
- 10.

### EJEMPLO 3

a) 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxal dehido

15. A 120 cc de dimetilformamida se adiciona a gotas a 10° en el término de 10 minutos, 61 gramos de oxiclورو de fósforo destilado. Luego se enfría a 0° y se adiciona a gotas en el término de 1 hora bajo fuerte agitación y a 10° a lo sumo una solución de 38 gramos de 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (punto de ebullición 178-181°/ 0,15 Torr, punto de fusión 66-68° en etanol, preparada mediante condensación de 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina con cloruro bencílico mediante amida sódica en tolueno hirviente) en 60 cc de dimetilformamida. Luego la mezcla reaccional se agita durante 1 hora a 70-75°. La mezcla anaran-
- 20.



- jada oscura se enfría y se vierte sobre 500 gramos de hielo, con lo que precipita el aldehído bruto como resina. La suspensión originada se regula a un pH de 7 mediante solución de carbonato sódico concentrada y luego se extrae con cloroformo. La solución de cloroformo se lava con agua, se seca sobre cloruro cálcico y se concentra en vacío. La resina que permanece se disuelve bajo calentamiento en 350 cc de ciclohexano. El 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído que cristaliza al enfriar, se succiona, su punto de fusión se encuentra a 99,5-101°.
- 5.
- 10.
- b) 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-metanol.
- 11,7 gramos de hidruro de litio y aluminio se suspenden en 250 cc de éter absoluto y se enfría a 5° bajo agitación. Bajo nitrógeno se adiciona a gotas lentamente con refrigeración exterior a base de baño de hielo una solución de 50 gramos de 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído en 600 cc de éter absoluto y 150 cc de tetrahidrofurano absoluto. A continuación, la mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente.
- 15.
- 20.
- A la mezcla enfriada a 5° se adiciona bajo agitación y en forma de gotas 12 cc de agua, 12 cc de lejía de sosa al 15% y una vez más 36 cc de agua. Luego se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y se filtra. Lo filtrado se concentra bajo 11 Torr y a 40° y el residuo se destila. Con ello se
- 25.
- obtiene el 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-



metanol como aceite amarillo, punto de ebullición 190-200°/  
0,01 Torr.

c) 2-clorometil-5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.

5. Una solución de 1,6 gramos de 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-metanol en 20 cc de éter absoluto y 2 cc de piridina absoluta se adiciona a gotas rápidamente a una solución enfriada a 0° de 2 cc de cloruro de tionilo y 2 cc de pentano. A continuación, la mezcla se agita durante 1 hora a 0° y luego se deslíe con 10 cc de pentano. La mezcla se extrae a 5° cada 2 veces con 10 cc de ácido clorhídrico 1-n, 10 cc de lejía de sosa 1-n y 10 cc de agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. La 2-clorometil-5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina se presenta como aceite amarillo.

d) 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo.

20. A una suspensión de 2,5 gramos de cianuro sódico en 30 cc de sulfóxido dimetílico se adiciona a 40° bajo agitación, una solución de 5 gramos de 2-clorometil-5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina en 20 cc de sulfóxido dimetílico. Luego, la mezcla se agita durante 15 horas a 40° y se deslíe con 400 cc de agua helada. La



- solución se extrae 4 veces con 200 cc de acetato etílico. Las soluciones de acetato etílico se lavan con 150 cc de ácido clorhídrico 6-n y a continuación con 50 cc de agua, luego se seca con sulfato magnésico y se concentra bajo 11 Torr y a 40°. El residuo recristaliza en éter, con lo que se obtiene el 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo, punto de fusión 96-98°.
- 5.
- e) 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo
- 7,2 gramos de 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo se disuelven en 100 cc de acetato etílico y tras adición de 4 gotas de ácido perclórico y 0,75 gramos de catalizador de paladio-carbono (10% de paladio) se hidrogena a temperatura ambiente y presión normal. Después de 1 hora finaliza la hidrogenación. Se filtra, lo filtrado se lava con 30 cc de agua y 30 cc de solución de sal común saturada, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo cristaliza en acetato etílico-éter. El 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo funde a 100-102°.
- 10.
- 15.
- 20.
- f) 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo.

Una mezcla de 11,9 cc de ácido fórmico y 24,9 cc de anhídrido acético se agita durante 20 minutos a 40°. Luego se adiciona en forma de porciones 3,5 gramos de 10,11-



- dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo y la mezcla se agita durante 45 minutos a 40°. Luego la solución se vierte bajo agitación en 1000 cc de agua caliente (40°), se agita durante 20 minutos y se enfría a temperatura ambiente. La suspensión originada se extrae tres veces con 200 cc de acetato etílico cada vez, las soluciones de acetato etílico se lavan con 60 cc de solución de bicarbonato potásico 2-n y a continuación con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se cromatografía en 300 gramos de gel silíceo. Las fracciones 5-10, eluidas con 200 cc de benceno-cloroformo-acetato etílico (4:4:2) cada vez, contienen el 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo, punto de fusión 99-101° en acetato etílico-éter.
- 5.
- 10.
15. g) éster etílico del ácido 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.
20. Una solución de 3,4 gramos de 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo en 70 cc de éter absoluto y 50 cc de etanol absoluto se enfría bajo agitación y exclusión de humedad a 0-5°. Durante 4 horas se hace pasar en la solución ácido clorhídrico seco. Luego se deja reposar la solución durante 2 horas a temperatura ambiente y se evapora hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se disuelve en 30 cc de agua, se recubre con 40 cc de éter y la totalidad se calienta durante 2 horas bajo reflujo en baño de vapor. A
- 25.



- continuación se enfría, la fase etérica se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con 40 cc de éter. Las soluciones de éter reunidas se secan sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se cromatografía en
5. 100 gramos de gel silíceo. Las fracciones 5-9, eluidas con benceno-cloroformo-acetato etílico (4:4:2), contienen el éster etílico del ácido 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,d]azepin-2-acético. Las fracciones se reúnen y destilan; punto de ebullición 200°/0,001 Torr.
10. h) N-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamido.
- Una mezcla de 2,0 gramos de éster etílico del ácido 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético, 25 cc de metilamina absoluta y 0,5 cc de metanol se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente en autoclave de
15. acero. Luego la mezcla se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve en 60 cc de cloroformo, la solución clorofórmica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se disuelve en 20 cc de acetato etílico. Al adicionar éter de petróleo se
20. separa por cristalización la N-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida, punto de fusión 57-58°.
- Análogamente se obtiene la 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida (punto de fusión 245-250° en etanol) partiendo de éster etílico del ácido 5-formil-10,11-dihidro-
25. 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético y amoníaco.



i) Clorhidrato de 10,11-dihidro-2-[2-(metilamino)-etil]-5H-dibenz[b,f]azepina.

- 0,9 gramos de N-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida se disuelven en 75 cc de tetrahidrofuran absoluto recién destilado. A 8-12° se hace pasar en el término de 1 hora diborano que se origina a partir de 3,72 gramos de hidruro de sodio y boro y 20,7 gramos de eterato de trifluoruro de boro en 120 cc de éter dimetílico de dietilenglicol según Organic Reactions 13, 31 (1963). La solución se hierve a reflujo durante 30 minutos, se enfría a 5° y se trata en forma de gotas con 4 cc de ácido clorhídrico 6-n. Luego la mezcla se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 50°. El residuo se trata con 20 cc de agua. La suspensión acuosa se extrae con 10 cc de éter, se separa y se filtra por el hiflo (tierra de diatomeas purificada). Lo filtrado se regula alcalinamente con lejía de sosa 2-n, la suspensión se extrae con éter, la solución de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se disuelve en 10 cc de metanol, se adiciona 3 cc de ácido clorhídrico 1-n y la solución se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 50°. El residuo se seca mediante destilación azeotrópica con benceno exento de agua. El residuo cristaliza en metanol-éter. El clorhidrato de 10,11-dihidro-2-[2-(metilamino)-etil]-5H-dibenz[b,f]azepina funde a 220-225°.



Análogamente se obtiene la 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (punto de ebullición 175-180°/0,001 Torr) partiendo de 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida.

5. EJEMPLO 4

a) 2-(2-formamido-etil)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.

Una mezcla de 6 cc de ácido fórmico y 12 cc de anhídrido acético se agita durante 1 hora a 40° y se adiciona a 2,0 gramos de 2-(2-aminoetil)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (liberada a partir del clorhidrato preparado según el Ejemplo 3, de punto de fusión 209-211° en metanol-éter). La mezcla se agita durante 3 horas a 40°. Luego la solución se vierte bajo agitación en 100 cc de agua caliente (40°), se agita durante 20 minutos y se enfría a temperatura ambiente. La suspensión originada se extrae con éter, el éter se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr. La 2-(2-formamido-etil)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina permanece como aceite.

b) Clorhidrato de 10,11-dihidro-5-metil-2-[2-(metilamino)-etil]-5H-dibenz[b,f]azepina

0,45 gramos de hidruro de litio y aluminio se suspenden en 20 cc de tetrahidrofurano absoluto y se enfría



- bajo agitación a 5°. Bajo nitrógeno se adiciona a gotas con refrigeración exterior a base de un baño de hielo una solución de 1,3 gramos de 2-(2-formamido-etil)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto. A continuación se agita la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezclada enfriada a 5° se adiciona bajo agitación, 0,5 cc de agua, 0,5 cc de lejía de sosa al 15% y una vez más 1,5 cc de agua. Se filtra y lo filtrado se concentran bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se disuelve en 30 cc de metanol, se adiciona 3 cc de ácido clorhídrico 1-n y la solución se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se seca mediante destilación azeotrópica con benceno exento de agua. El residuo cristaliza en metanol-éter. El clorhidrato de 10,11-dihidro-5-metil-2-[2-(metilamino)-etil]-5H-dibenz[b,f]azepina funde a 172-174°.

EJEMPLO 5

- a) 2-[2-(N-metil-formamido)-etil]-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin
20. Una solución de 3,0 gramos de 10,11-dihidro-5-metil-2-[2-(metilamino)-etil]-5H-dibenz[b,f]azepina (liberada a partir del clorhidrato preparado según el Ejemplo 4, de punto de fusión 172-174° en metanol-éter) en 5 cc de éster etílico del ácido fórmico se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Luego se concentra la mezcla a 11



- Torr y a 50°. El residuo se disuelve en 50 cc de acetato etílico, la solución de acetato etílico se lava con 10 cc de ácido clorhídrico 2-n y con agua, se seca sobre sulfato sódico, se sacude a temperatura ambiente con 10 gramos de florosil (marca de fábrica de la firma Fluka para magnesia-gel silíceo), se filtra y se concentra bajo 11 Torr. La 2-[2-(N-metil-formamido)-etil]-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina se presenta como aceite.
- 5.
- b) Hidrato de clorhidrato de 10,11-dihidro-5-metil-2-[2-(dimetilamino)-etil]-5H-dibenz[b,f]azepina, de punto de fusión 202-204° (en metanol-éter) se obtiene análogamente al Ejemplo 6 b) a partir de 1,9 gramos de 2-[2-(N-metil-formamido)-etil]-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.
- 10.
15. EJEMPLO 6
- a) Acido 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.

- Una solución de 0,95 gramos de éster etílico del ácido 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético [punto de ebullición 200°/0,001 Torr] en 15 cc de etanol y 3,1 cc de lejía de sosa 1-n se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución reaccional se concentra luego hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se disuelve en 20 cc de agua. La solución acuosa se extrae
- 20.



- con 30 cc de éter, se separa y se acidifica con ácido clorhídrico 2-n. La suspensión se extrae con 30 cc de éter, la solución de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra bajo 11 Torr y a 40°. Tras cristalización en acetato etílico-éter funde el ácido 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético a 187-188°.
5. b) 5-formil-N-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida.
- Una solución de 0,5 gramos de ácido 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético en 10 cc de cloruro de tionilo se deja reposar durante 18 horas, para lo que se hace pasar una fuerte corriente de nitrógeno seco por la solución. A continuación se concentra hasta sequedad la mezcla bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se seca mediante destilación azeotrópica con benceno exento de agua. El cloruro de ácido 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético bruto se disuelve en 40 cc de benceno absoluto. La solución bencénica se trata con 2 cc de metilamina exenta de agua, la mezcla se sacude durante 10 minutos a temperatura ambiente y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se trata con 10 cc de agua y 30 cc de éter, se sacude y se separa la fase etérea. La solución etérea se lava 2 veces con 10 cc cada vez de solución de carbonato sódico 2-n y a continuación con 10 cc de agua. Se seca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta sequedad bajo
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



11 Torr a 40°. El residuo cristaliza en acetato etílico-éter. La 5-formil-N-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida funde a 137-139°.

5. Análogamente se obtiene en la reacción con amoníaco en lugar de metilamina, la 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida de punto de fusión 208-210° (en acetato etílico).

c) Clorhidrato de 10,11-dihidro-5-metil-2-[2-(metilamino)-etil]-5H-dibenz[b,f]azepina

10. 1,2 gramos de 5-formil-N-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida se disuelven en 120 cc de tetrahidrofurano absoluto recién destilado. A 8-12° se hace pasar en el término de 1 hora diborano, que se origina a partir de 4,9 gramos de hidruro de boro y sodio y
15. 28,0 gramos de eterato de trifluoruro de boro en 160 cc de éter dimetílico de dietilenglicol según Organic Reactions 13, 31 (1963). La solución se hierve a reflujo durante 30 minutos, se enfría a 5° y se trata en forma de gotas con 6 cc de ácido clorhídrico 6-n. Luego la mezcla se concentra
20. hasta sequedad bajo 11 Torr y a 50°. El residuo se trata con 30 cc de agua. La suspensión acuosa se extrae con 20 cc de éter, se separa y se filtra por el hiflo (tierra de diatomeas purificada). Lo filtrado se regula alcalinamente con lejía de sosa 2-n, la suspensión se extrae con éter, la solu-



- ción de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se disuelve en 15 cc de metanol, se adiciona 4 cc de ácido clorhídrico 1-n y la solución se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 50°. El residuo se seca mediante destilación azeotrópica con benceno exento de agua. El residuo cristaliza en metanol-éter. El clorhidrato de 10,11-dihidro-5-metil-2-[2-(metilamino)-etil]-5H-dibenz[b,f]azepina funde a 172-174°.
- 5.
10. Análogamente se obtiene, partiendo de 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida (punto de fusión 208-210° en acetato de etilo), el clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina de punto de fusión 209-211°.
15. El éster etílico del ácido 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético utilizado como materia de partida para el Ejemplo 6 a) arriba descrito, se obtiene también según el procedimiento siguiente:
- a<sub>1</sub>) Éster etílico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.
- 20.

Una solución de 6 gramos de 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo en 90 cc de éter absoluto y 60 cc de etanol absoluto se enfría a 5° bajo agitación y exclusión de humedad. Durante 3 horas se hace pasar por la

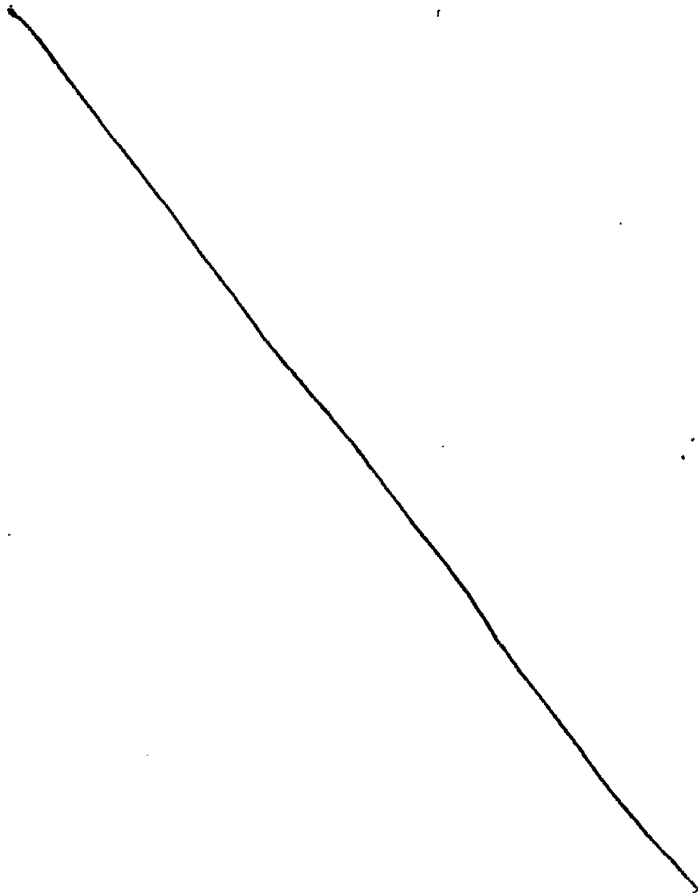


- solución ácido clorhídrico seco, con lo que la temperatura no debe rebasar los 5°. A continuación se hace pasar durante otras 5 horas a temperatura ambiente, ácido clorhídrico. Luego se deja reposar la solución durante 15 horas a temperatura ambiente y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40° de temperatura de baño. El residuo se disuelve en 20 cc de agua, se recubre con 40 cc de éter y la totalidad se calienta a reflujo durante 1½ horas al baño maría. A continuación se enfría, la fase etérica se separa y la solución acuosa se extrae una vez más con 30 cc de éter. Las soluciones de éter reunidas se secan sobre sulfato magnésico y se concentra a 11 Torr y a 40°. El residuo cristaliza en metanol-éter. El éster etílico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético funde a 77-79°.
5. 10. 15. a<sub>2</sub>) Ester etílico del ácido 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.
- Una mezcla de 48,0 cc de ácido fórmico y 98 cc de anhídrido acético se agita durante 20 minutos a 40°. Luego se adiciona en forma de porciones 14,0 gramos de éster etílico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético y la mezcla se agita durante 30 minutos a 40°. Luego la solución se vierte bajo agitación en 2000 cc de agua caliente (40°), se agita durante 20 minutos y se enfría a temperatura ambiente. La suspensión originada se extrae tres veces con 400 cc de éter cada vez, las soluciones de éter se lavan con 100 cc
20. 25.



de solución de bicarbonato potásico y a continuación con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se cromatografía en 500 gramos de gel silíceo. Las fracciones 4-10, eluidas con benceno-cloroformo-acetato etílico (4:4:2), contienen el éster etílico del ácido 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético, punto de fusión 78-79° (en éter-éter de petróleo).

= . =



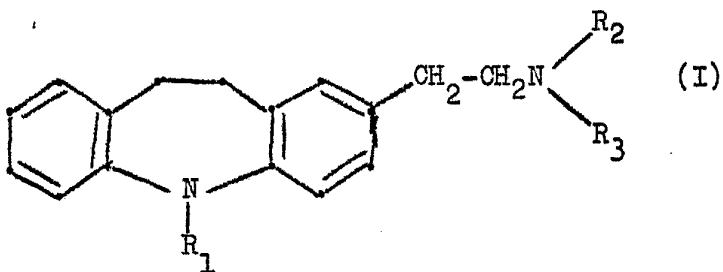


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 12.583/69 del 20.8.69.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 5H-dibenz[b,f]azepina, que corresponden a la fórmula general I,

10.



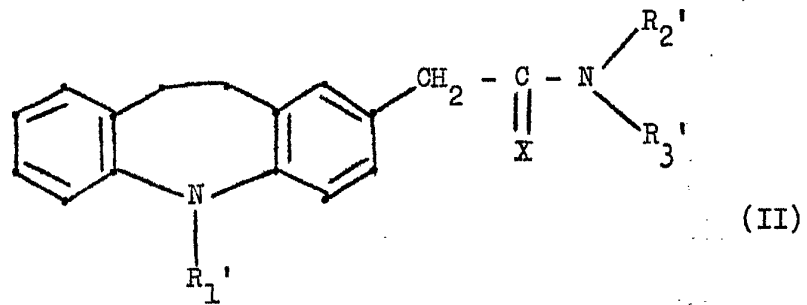
en la que

15.  $R_1$  significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico,  
 $R_2$  y  $R_3$  significan, independientemente entre sí, hidrógeno o grupos metílicos,  
y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos,



caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II.

5.



en la que

- $R_1'$  significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico o el grupo formílico o acético,
10. X significa un átomo de oxígeno y simultáneamente
- $R_2'$  y  $R_3'$  corresponden a la definición indicada en la fórmula I para  $R_2$  y  $R_3$  o
- X significa dos átomos de hidrógeno y simultáneamente
15.  $R_2'$  significa el grupo formílico y  
 $R_3'$  significa hidrógeno o el grupo metílico,
- se reduce mediante un hidruro complejo y el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma eventualmente en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.



2. Procedimiento para la preparacion de nuevos derivados básicos de la 5H-dibenz[b,f]azepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 34 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 de Agosto 1970

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

Encomendado por el Sr. SANZ DEBARRIO