

418491

-3



P.- 55.399

PL/Dr. Stm-El
2094 PH
Verfahren C.

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
PATENTE DE INVENCION
en ESPAÑA

Por VEINTE años

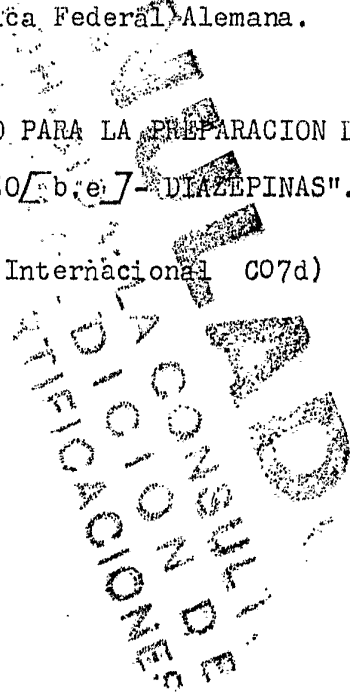
A nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS
ROESSLER.

entidad alemana

establecida en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt/Main, Re-
pública Federal Alemana.

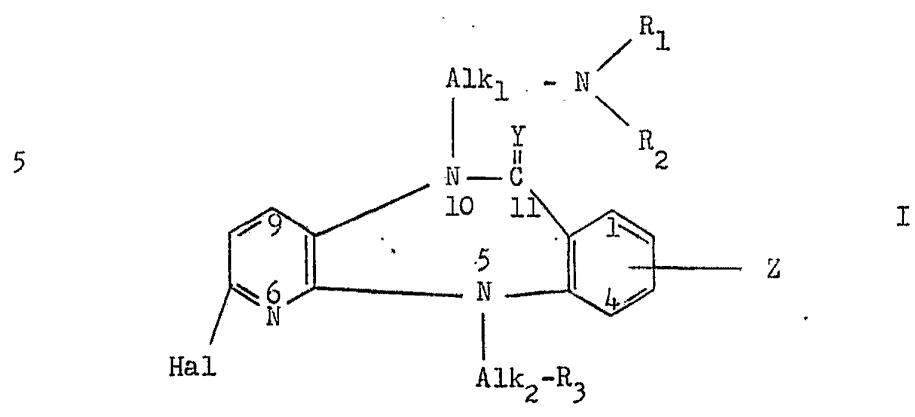
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AZA-10,11-DIHI
DRO-5H-DIBENZO[b,e]-DIAZEPINAS".

(Clase Internacional C07d)





El invento concierne a aza-10,11-dihidro-5H-
-dibenzo[b,e]-[1,4]-diazepinas de la fórmula



10 en donde Alk₁ y Alk₂ pueden significar grupos alcohileno
iguales o diferentes con 1 a 6 átomos de carbono; R₁ y R₂
pueden significar grupos alcohilo con 1 a 5 átomos de car-
bono, que también juntamente con el átomo de N pueden formar
un anillo de 4 a 7 miembros, que eventualmente puede conte-
15 ner otro átomo de oxígeno o de azufre u otro grupo >NH- ó
 >NR- ; R₃ puede significar un átomo de hidrógeno, un gru-
po hidroxí, un grupo cicloalcohilo con 3 a 6 átomos de car-
bono ó un átomo de halógeno; Hal puede significar un átomo
20 de halógeno; Y puede significar un átomo de oxígeno o de
azufre o un grupo NH; y Z puede significar un átomo de
hidrógeno, un grupo alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono,
un átomo de halógeno un grupo hidroxí, nitro u OR-, siendo
R en cada caso un grupo alcohilo con 1 a 5 átomos de carbo-
25 no, así como a sales de éstas.

23-9-73



5

Los átomos de halógeno consisten preferiblemente en flúor, cloro y bromo, especialmente flúor y cloro. Los grupos alcohilo de bajo peso molecular arriba citados pueden ser de cadena recta o ramificada y constan preferiblemente de 1 a 4 átomos de halógeno. Ejemplos de tales grupos alcohilo son:

10

Metilo, etilo, isopropilo, butilo, ter.-butilo, hexilo, isobutilo. Anillos heterocíclicos, que pueden ser formados a partir de R_2 y R_3 , son por ejemplo los anillos piperidina, pirrolidina, morfolina, piperazina u homopiperazina.

15

Ejemplos de los grupos cicloalcohilo son: Ciclopropilo, ciclohexilo; en unión con Alk_2 : Ciclohexilpropilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilpentilo.

20

Los grupos alcohileno Alk_1 y Alk_2 pueden ser de cadena recta o ramificada; dentro de una molécula pueden ser iguales o diferentes.

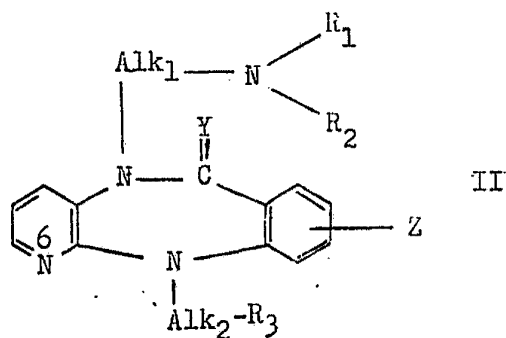
Los compuestos de acuerdo con el invento tienen valiosas propiedades farmacodinámicas; por ejemplo, tienen un efecto antihistamínico, antidepresivo y antiulcerógeno.

La preparación de los compuestos de acuerdo con el invento puede efectuarse, de manera de por sí conocida: introduciendo en un compuesto de la fórmula:

23-9-73



5



10

15

20

25

23-9-73

en donde el nitrógeno de piridina (posición 6) también puede estar presente en la forma de óxido de nitrógeno, e Y, Z, Alk₁, Alk₂ y R₁ hasta R₃ tienen los significados ya indicados, en la posición 7 o bien directamente el grupo Hal (átomo de halógeno) o primero un grupo amino, un grupo amino sustituido, un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo sustituido, e intercambiando a continuación estos grupos por el grupo Hal, y transformando eventualmente un grupo óxido de nitrógeno presente en el nitrógeno de piridina unido en posición 3;

y eventualmente, en compuestos de la fórmula I, intercambiando el sustituyente Y por azufre mediante reacción con sulfuros inorgánicos, por oxígeno mediante reacción con óxidos inorgánicos, peróxido de hidrógeno o derivados de peróxido de hidrógeno, o por el grupo NH por medio de reacción con HH₃ o con sustancias que proporcionan NH₃.

El procedimiento se puede llevar a cabo a tem-



-3 NOV 1973

peraturas entre -20 y $+ 200^{\circ}\text{C}$. En calidad de disolvente entran en consideración por ejemplo : agua, alcoholes alifáticos tales como metanol, etanol, acetona, ácido acético glacial, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o reaccionante en exceso, tal como halogenuros de fósforo o de azufre, por ejemplo oxiclорuro de fósforo, PCl_5 , cloruro de tionilo o ácido fluorhídrico.

En particular se puede hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con una amida alcalina en las condiciones de la reacción de Tschitschibabin, e introducir de este modo un grupo amino en la posición 7 (posición 2 del anillo piridina); este grupo amino puede ser diazotado y el grupo diazonio puede ser reemplazado por halógeno de manera de por sí conocida. La reacción de Tschitschibabin se efectúa en disolventes tales como tolueno, benceno, dimetilani-
lina, etc., a temperaturas entre 100 y 250°C . La diazotación se realiza en disolventes polares tales como agua, alcoholes, dimetilformamida, etc. a temperaturas de alrededor de 0°C ; el reemplazamiento del grupo diazonio por halógeno se efectúa por adición de hidrácido halogenado en exceso a la solución diazoica y calentamiento a temperaturas hasta de 100°C o bien por reacción de acuerdo con la reacción de Sandmeyer o una reacción de Sandmeyer modificada en presencia de iones fluoruro o bromuro y/o de correspondientes sales de cobre monovalente (CuBr , CuCl) o también iones fluoro



1973

borato con calentamiento. Como disolvente son apropiadas para ello mezclas de agua y alcohol, o mezclas de agua, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Para la preparación de los derivados fluorados también se puede descomponer térmicamente los fluoroboratos de diazonio anhidros. La introducción de un átomo de flúor en la posición 7 se puede efectuar también de modo modificado agregando gradualmente NaNO_2 a temperaturas entre 0 y 50°C o introduciendo una lenta corriente de gases nitrosos en una solución de compuestos de la fórmula II que en posición 7 contienen un grupo amino, en ácido fluorhídrico acuoso concentrado.

También, en compuestos de la fórmula II que en posición 7 contienen un grupo amino se puede reemplazar a este último por un grupo hidroxilo por medio de acción de ácido nitroso. Este grupo hidroxilo puede ser de nuevo halogenado, especialmente bromado, por medio de agentes de halogenación tales como oxitrihalogenuros de fósforo, pentahalogenuros de fósforo, halogenuros de tionilo, (por ejemplo POBr_3 , PBr_5 , SOBr_2) eventualmente en un medio inerte, entre 20 y 250°C . El compuesto de fórmula II puede también ser halogenado especialmente clorado directamente, tratándolo en disolventes tales como hidrocarburos halogenados o en suspensión en agua o como tal sustancia (por ejemplo en masa fundida), con



cloro elemental o con mezclas de cloratos de metal alcalino con ácido clorhídrico. Las temperaturas se encuentran en este caso entre 50 y 250°C.

5 Los compuestos de la fórmula II, que en la posición 6 están presentes en forma de N-óxidos, pueden ser hechos reaccionar con agentes de halogenación tales como oxitrihalogenuros de fósforo, pentahalogenuros de fósforo o halogenuros de tionilo (POCl_3 , PCl_5 , SOCl_2). En tal caso se trabaja o bien en un exceso de este agente de halogenación, o en disolventes tales como benceno, 10 tolueno, hidrocarburos halogenados, a temperaturas entre 0 y 150°C. En este caso el átomo de halógeno es introducido en la posición 2, todavía libre, del anillo de piridina y el grupo $\text{N} \rightarrow \text{O}$ puede ser transformado de nuevo en el nitrógeno de piridina unido en posición 3.

15

El intercambio del sustituyente Y se puede llevar a cabo a temperaturas entre -40 y +200°C. En 20 calidad de disolvente entran en consideración por ejemplo : tolueno, benceno, piridina, alcoholes alifáticos inferiores, tales como metanol, etanol, además acetona, dioxano, tetrahidrofurano o también amoníaco líquido. En calidad de reaccionantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la introducción de azufre : pentasulfuro de fósforo; para el intercambio de azufre por oxígeno : H_2O_2 , ácido 25 nítrico, gases nitrosos y óxidos de metales pesados, ta-

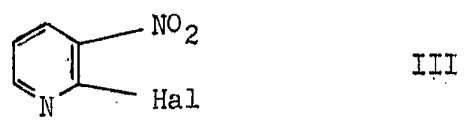
23-9-73



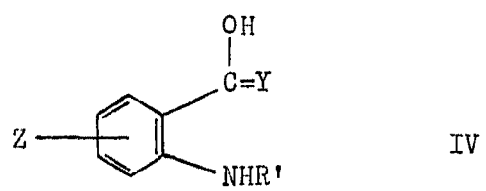
contener uno o varios de los compuestos de acuerdo con el
 invento o también mezclas de los mismos con otras sustan-
 cias farmacéuticamente activas. Para la producción de los
 preparados farmacéuticos pueden utilizarse los excipientes
 5 y sustancias auxiliares farmacéuticas usuales. Los medi-
 camentos pueden ser administrados por vía enteral, paren-
 teral, oral o perlingüal. Por ejemplo, la administración
 puede efectuarse en forma de tabletas, cápsulas, píldoras,
 grageas, supositorios, pomadas, jaleas, cremas, polvos pa-
 10 ra espolvorear, líquidos, polvos o aerosoles. En calidad
 de líquidos entran en consideración, por ejemplo : solucio-
 nes o suspensiones oleosas o acuosas, emulsiones, soluciones
 o suspensiones acuosas y oleosas inyectables.

Los compuestos de partida utilizados para
 15 el procedimiento, si no son conocidos, pueden obtenerse por
 ejemplo del siguiente modo:

Un compuesto de la fórmula general III



20 es hecho reaccionar con un compuesto de la fórmula IV

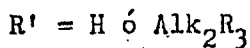
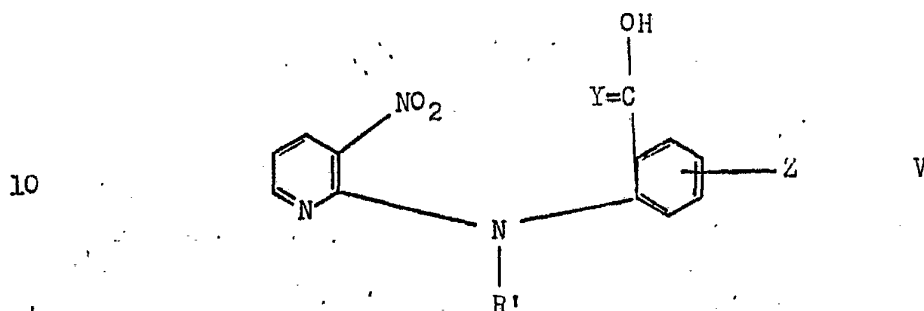


R' = H ó Alk₂R₃

23-9-73



en un disolvente tal como un alcohol inferior, dioxano,
dimetilformamida, con adición de un agente fijador de áci-
dos tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, una
amina terciaria y compuestos similares, para formar un com-
5 puesto de la fórmula general V



15 teniendo Hal, Y, Z, Alk_2 y R_3 los mismos significados que
anteriormente.

Compuestos de partida de la fórmula V en
donde Hal es flúor o bromo, pueden obtenerse también a
partir de compuestos de la fórmula V, en donde Hal = clo-
20 ro, del siguiente modo: un compuesto de la fórmula V con
Hal = Cl es calentado a 100 hasta 120°C durante algunas
horas (2 a 4) con una solución acuoso-alcohólica saturada
de amoníaco en un autoclave, el derivado de 6-aminopiridina
formado de este modo es luego diazotado de manera conocida
25 y es hecho reaccionar, con calentamiento, con hidrácido



halogenado en exceso a 20 hasta 150°C o de acuerdo con las condiciones de la reacción de Sandmeyer o de la reacción de Sandmeyer modificada en presencia de iones fluoruro de bromuro y/o de correspondientes sales de cobre monovalentes (CuBr, CuCl) o también iones fluoroborato. En calidad de disolvente son apropiadas para ello mezclas de agua y alcohol, o mezclas de agua, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Para la preparación de los derivados fluorados se puede también descomponer térmicamente los fluoroboratos de diazonio anhidros.

Compuestos de la fórmula V, en los cuales Hal significa un átomo de bromo, pueden también ser preparados por bromación a partir de compuestos de la fórmula V, que en lugar de un átomo de halógeno en posición 6 contienen un grupo hidroxil (obtenidos a partir de los correspondientes compuestos 6-amínicos por acción de ácido nitroso) mediante agentes de bromación tales como POBr₃, PBr₅ o SOBr₂, eventualmente en un medio inerte entre 20 y 200°C. La preparación de compuestos de la fórmula V, en donde Hal = F, puede efectuarse de manera modificada también agregando gradualmente NaNO₂ a temperaturas entre 0 y 50°C o introduciendo una lenta corriente de gases nitrosos en una solución de compuestos de la fórmula V, que en posición 6 contienen un grupo amino en lugar del grupo Hal, en ácido fluorhídrico acuoso concentrado.

23-9-73

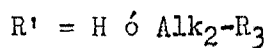
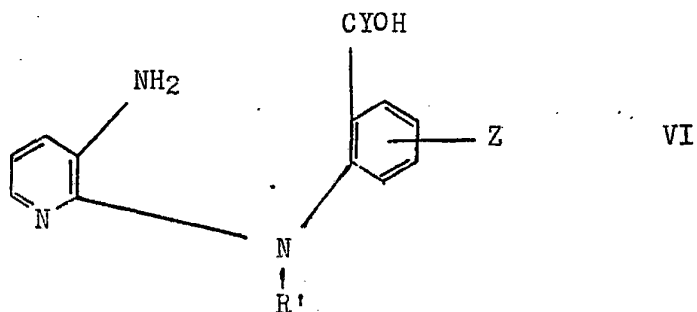


La 2-N-metil-N-(orto-carboxifenilamino)-3-nitro-6-cloropiridina se obtiene por ejemplo del siguiente modo:

Una mezcla de 116 g (0,6 moles) de 2,6-dicloro-3-nitro-piridina, 90,8 g (0,6 moles) de ácido N-metil-antranílico, 98 g de carbonato de potasio y 2.000 ml de isopropanol es puesta en ebullición a reflujo, con agitación, durante 4 horas, la sal potásica precipitada es filtrada con succión, es disuelta en 700 ml de agua y se agregan con agitación 86 ml de ácido acético glacial al 96%. El jarabe precipitado cristaliza lentamente. La sustancia es recrystalizada en cloroformo/bencina 1:1.

Rendimiento 74 g.; p. de f. 212-215°C.

Luego, compuestos de la fórmula V son reducidos, en general son hidrogenados catalíticamente, resultando los compuestos amínicos, de fórmula VI



frecuentemente ya en mezcla con el compuesto cíclico deseado.

23-9-73



La ciclización es completada en general por calentamiento.

Por ejemplo se hidrogenan 63 g de la nitro
piridina arriba citada en una mezcla de 250 ml de dioxano y
250 ml de dimetilformamida con adición de 20 g de níquel Raney
5 a 65°C y 50 atmósferas manométricas. La solución contiene ya
en parte el compuesto cíclico (5-amino-6-aza-7-cloro-10,11-
-dihidro-5H-dibenzo-[b,e]-[1,4]-diazepin-11-ona. Después
de separar por filtración el catalizador, el cierre de anillo
es completado por evaporación del disolvente en vacío. La
10 sustancia es recristalizada en mucho dioxano.

Rendimiento: 23 g; p. de f. 275-277°C.

Para la preparación de sustancias de partida,
con el grupo $\text{Alk}_1\text{NR}_1\text{R}_2$ se hace reaccionar un compuesto de la
fórmula V, en donde $\text{R}' = \text{H}$, en las condiciones del modo de
15 procedimiento de la patente española Nº 418.490 con un com-
puesto de la fórmula $\text{Hal-Alk}_1\text{NR}_1\text{R}_2$ (Hal = cloro o bromo).
Del compuesto de la fórmula I, que eventualmente resulta en
este caso como subproducto, que en lugar del grupo Alk_2R_3 con-
tiene el grupo $\text{Alk}_1\text{NR}_1\text{R}_2$, se puede separar por ejemplo por
20 cristalización fraccionada, cromatografía y métodos simila-
res.

Sustancias de partida de la fórmula IV no
conocidas pueden ser obtenidas de modo análogo a los métodos
que son conocidos para la preparación de ácidos antranílicos
25 sustituidos o de derivados de ácido antranílico sustituidos

23-9-73



(véase Beilstein H 14,325 - 326, E II 14, 215-16). En particular, entran en consideración por ejemplo los siguientes métodos :

5 1.- La alcoholación directa de ácido antra
nílico con ayuda de sulfatos de dialcoholo o halogenuros
de alcoholo de la fórmula HalAlk₂-R₃ en agua a la tempera-
tura ambiente (Chem. Berichte 37, página 405).

10 2.- La alcoholación de ésteres de ácido
antranílico con halogenuros de alcoholo de la fórmula
HalAlk₂-R₃, sulfatos de dialcoholo o también con epóxidos
alifáticos (2 a 6 átomos de carbono) y eventualmente sub-
siguiente saponificación.

15 3.- La reacción de ácidos halógeno-benzoi-
cos con aminas sustituidas R₃Alk₂-NH₂, que está descrita,
entre otros sitios, en Chem. Berichte 83, (1950) pági-
na 10.

20 El método 1, puede ser modificado también
haciendo reaccionar ácidos antranílicos acilados en N con
adecuados halogenuros de alcoholo, o con NaH o NaNH₂, en
algunos casos también con NaOH o KOH y otras sustancias
alcalinas y a continuación separando nuevamente el grupo
acilo. Como especialmente favorable se ha manifestado en
el presente caso una modificación análoga del método de
R.A.W. Johnstone y otros, J. Chem. Soc. 1969, 2223-4, de
25 acuerdo con el cual se someten a trifluoroacetilación aminas



aromáticas, y la subsiguiente alcoholación y la separación de acilo son posibles en una única etapa de trabajo.

Así, por ejemplo, puede obtenerse ácido 4-cloro-N-metil-antranílico (ácido 2-metilamino-4-clorobenzoico) del siguiente modo: 100 g de ácido 2-amino-4-clorobenzoico son disueltos en 300 ml de dioxano y a 25 hasta 30°C se añaden gota a gota con agitación y enfriamiento 100 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético. El producto de reacción comienza a separarse por cristalización ya durante la reacción; la precipitación es completada por medio de adición de 500 ml de bencina. Rendimiento: 130 g de ácido 2-trifluoroacetilamino-4-clorobenzoico, punto de fusión 140 hasta 142°C. Este es disuelto en 1,5 litros de acetona, se agregan 280 g de yoduro de metilo, se calienta a 45°C y con agitación se agregan 50 g de hidróxido de potasio en forma de polvo, después de lo cual se inicia una reacción ligeramente exotérmica y se separan cristales en abundancia. La mezcla es agitada a 50 hasta 55°C durante 2 horas más, luego la acetona es separada por destilación, el residuo es calentado con 500 ml de agua, 500 ml de alcohol y 50 g de KOH durante una hora sobre el baño María. La solución es evaporada hasta sequedad, el residuo es disuelto en 500 ml de agua y acidificado con HCl, después de lo cual se separa por cristalización el producto deseado. Rendimiento : 71 g; punto de fusión 184 hasta 185°C.

25

Este último método es apropiado especialmente

23-10-73

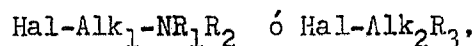


1973

también para la alcoholación de ácidos antranílicos sustituidos de manera negativa.

En los compuestos de la fórmula I obtenidos, en donde el grupo $\text{Alk}_1\text{-NR}_1\text{R}_2$ y/o el grupo Alk_2R_3 está reemplazado por hidrógeno, se introducen entonces o bien el grupo
5 $\text{Alk}_1\text{-NR}_1\text{-R}_2$ o el grupo Alk_2R_3 o ambos grupos sucesivamente, con lo cual se obtienen los compuestos de la fórmula II.

Esto se puede llevar a cabo en un disolvente o agente de suspensión a temperaturas entre -70 y $+200^\circ\text{C}$
10 con utilización de halogenuros de la fórmula



en donde Hal significa cloro o bromo. Como disolvente entran en consideración, por ejemplo : dimetilformamida, dimetil
15 sulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, acetona, alcoholes alifáticos inferiores tales como metanol, etanol o éter-alcoholes tales como dietilenglicol. Convenientemente se trabaja en presencia de un aceptador de ácidos, tal como por ejemplo amida de sodio, hidruro de sodio o sodio
20 finamente dividido (en disolventes inertes) o carbonato de potasio, carbonato de sodio, aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropilmetilamina o piridina. El procedimiento puede ser modificado eventualmente también del siguiente modo: En lugar de realizar la reacción con un com-
25 puesto $\text{Hal-Alk}_1\text{-NR}_1\text{R}_2$ se hace reaccionar en las mismas con-

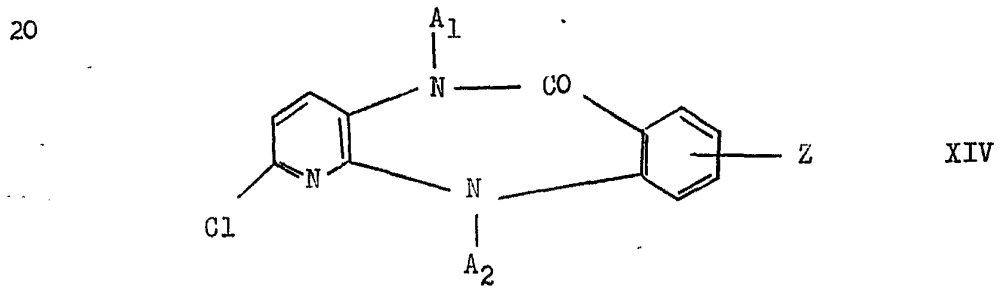


5 diciones primero con un dihalogenuro Hal-Alk₁-Hal, sien-
do Hal igual o diferente y significando cloro o bromo, y
a continuación se hace reaccionar con la amina HNR₁R₂.
Caso de que R₃ signifique un grupo hidroxilo en posición
2 de Alk₂, en lugar del compuesto halogenado puede em-
plearse también óxido de etileno, u óxido de etileno que
está sustituido con un radical alcohilo con 1 a 4 átomos
de carbono. (véase también la solicitud de patente espa-
ñola Nº 418.490).

10 En las sustancias de partida de la fórmula II,
el nitrógeno de piridina puede presentarse también en la
forma de óxido de nitrógeno.


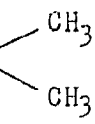

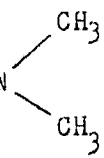
15 Estos 6-N-óxidos se obtienen por ejemplo a
partir de compuestos de la fórmula II por reacción con
H₂O₂, perácidos tales como ácido peracético o peróxidos
de acilo tal como peróxido de benzoilo, eventualmente en
disolventes tales como ácidos acético o hidrocarburos clo-
rados a temperaturas entre 0 y 100°C.

Ejemplos individuales de la fórmula XIV



25 están recopilados en la siguiente tabla.



Ejemplo	Fórmula estructural			Punto de fusión
	A ₁	A ₂	Z	
1	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	H	261-263°C; (Clorhidrato)
2	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}$ 	CH_3	H	223-226°C; (Clorhidrato)
3	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}$ 	CH_3	H	180-182°C; (base)
4	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ 	CH_3	H	246-248°C; (Clorhidrato)
5	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ 	C_2H_5	H	240-242°C; (Clorhidrato)
6	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	2- CH_3	268-270°C; (Clorhidrato)
7	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	2-Cl	272-274°C; (Clorhidrato)
8	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	3-Cl	258-260°C; (Clorhidrato)

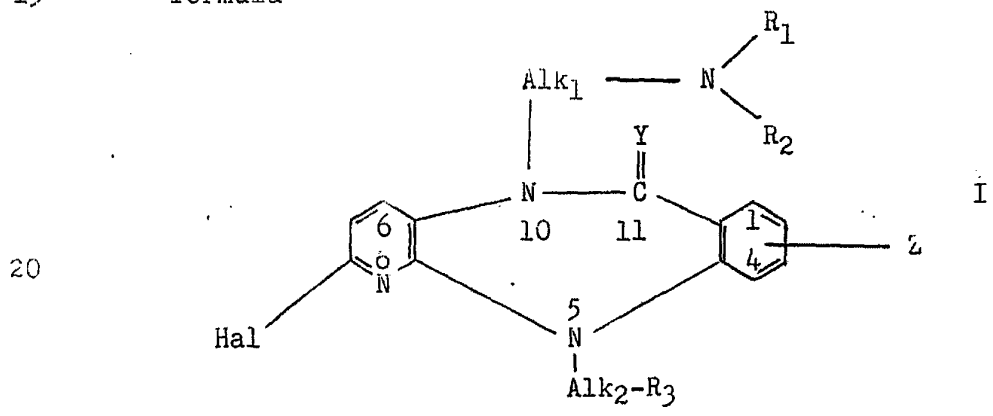


5 Esta solicitud que corresponde a la presenta-
 da en Austria, el día 6 de Septiembre de 1972, bajo el
 Nº A 7644/72, v/12e3, se acoge a los beneficios del
 artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
 trial.

REIVINDICACIONES

10 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:

15 1ª.- Procedimiento para la preparación de
 aza-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]-[1,4]-diazepinas de la
 fórmula

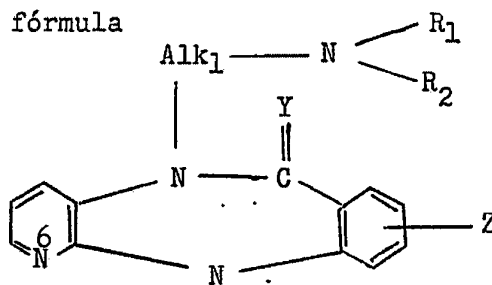


25 en donde Alk₁ y Alk₂ pueden significar grupos alcohile
 no iguales o diferentes con 1 a 6 átomos de carbono; R₁

23-10-73



y R_2 pueden significar grupos alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, que también juntamente con el átomo de N pueden formar un anillo de 4 a 7 miembros, que eventualmente puede contener otro átomo de oxígeno o de azufre u otro grupo $>NH-$ o $>NR-$; R_3 puede significar un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo cicloalcohilo con 3 a 6 átomos de carbono o un átomo de halógeno; Hal puede significar un átomo de halógeno; Y puede significar un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo NH y Z puede significar un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro u -OR, siendo R en cada caso un grupo alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, así como de sales de éstas, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula



en donde el nitrógeno de piridina (posición 6) puede estar presente también en la forma de óxido de nitrógeno, e Y, Z, Alk_1 , Alk_2 y R^1 hasta R^3 poseen los significados ya indicados, se introduce en la posición 7 o bien directamente el grupo Hal (átomo de halógeno) o primero

-3 NOV 1973

un grupo amino, un grupo amino sustituido, un grupo hidroxí o un grupo hidroxí sustituido, y estos grupos se intercambian a continuación por el grupo Hal, y eventualmente se transforma de nuevo un grupo de óxido de nitrógeno presente en el nitrógeno de piridina unido en posición 3; y eventualmente en compuestos de la fórmula I se intercambia el sustituyente Y por azufre mediante reacción con sulfuros inorgánicos, por oxígeno mediante reacción con óxidos inorgánicos, peróxido de hidrógeno o derivados de peróxido de hidrógeno, o por el grupo NH por medio de reacción con NH₃ o con sustancias que proporcionan NH₃.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque los compuestos obtenidos se transforman en sus sales.

3^a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AZA-10,11-DIHI-DRO-5H-DIBENZO[*b*,*e*]-[1,4]-DIAZEPINAS.

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

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

Madrid, -3 NOV. 1973
P.A. Fernando de Elizaburu
Per Poder.

23-10-73