



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

(11) NUMERO	481.210
(22) FECHA DE PRESENTACION	1 Junio 1979

A1

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
860.083	13-12-1977	EE.UU.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 313/14 / A61K 31/335	No. 475.770

(54) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZOXEPINAS"

(71) SOLICITANTE (S)

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 77/F 278 (Method C) - Div. II)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

D-6230 Frankfurt/Main 80, R.F.A.

(72) INVENTOR (ES)

Helen Hu Ong, Vernon Brian Anderson y James Arthur Profitt

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

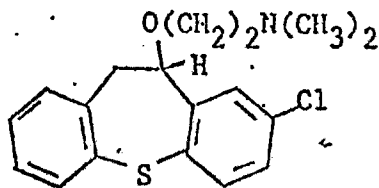
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P-72.070)

jga

POOR QUALITY

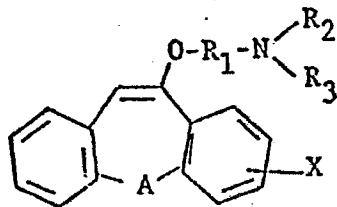
1 Este invento se refiere a un procedimiento para pro-
 5 parar nuevas aminoalcoholitiodibenzoxepinas y sus sales de
 adición de ácido fisiológicamente tolerables que son útiles
 como agentes antidepresivos, analgésicos y anticonvulsivan-
 10 tes, mencionándose también composiciones farmacéuticas y ve-
 terinarias que contienen dichos compuestos como un ingredien-
 te activo esencial.

Se sabe ya que la ametoclotepina de la fórmula:



15 posee una actividad depresiva central por M. Protvia, y
 otros, II Farmaco XXI, 98 (1966).

La patente japonesa N.º 47-28998 titulada "Un méto-
 do para fabricar compuestos tricíclicos que tienen un enla-
 ce de éter enólico" se refiere a la preparación de compues-
 20 tos representados por la fórmula

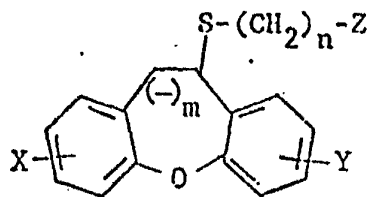


25 en la que A es alcoholimino, oxi, tio o sulfinilo, R₁ es

1 alcoholeno, R_2 y R_3 representan cada uno un grupo alcoholeno
o pueden estar unidos cíclicamente bien a través de un gru-
po alcoholimino o no a través de un grupo alcoholimino y
X representa hidrógeno, halógeno, alcoholeno, alcoxi, alcoholi-
5 tio, dialcoholeno, sulfamilo o nitro.

Los compuestos preparados de acuerdo con el proce-
dimiento del presente invento según la fórmula general

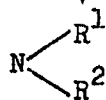
10



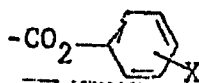
I

15

en la que X e Y son iguales o diferentes y cada uno puede
ser hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoxi de C_1-C_6 ,
alcoholeno de C_1-C_6 , alcoholitio de C_1-C_6 , alcoholisulfonilo
de C_1-C_6 , alcoholisulfonilo de C_1-C_6 , amino o nitro; Z es
halógeno o



lineal o ramificada de C_1-C_6 , ciano, cicloalcohol-alcoholeno
de C_1-C_6 en el que el anillo de cicloalcohol contiene de
3 a 6 átomos de carbono, fenoxicarbonilo de la fórmula



en la que X se define como anteriormente,

25

alcoxicarbonilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 o alquino de
 C_1-C_6 ; R^2 es un alcoholeno de C_1-C_6 de cadena lineal o ramifi-

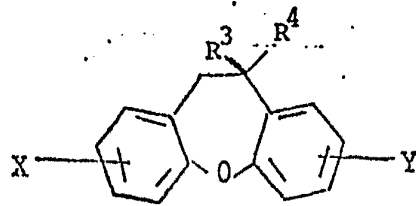
1 cada o cicloalcohol-alcoholo de C_1-C_6 en el que el anillo
de cicloalcoholo contiene de 3 a 6 átomos de carbono; y
cuando R^1 y R^2 se consideran junto con el átomo de nitróge-
5 no al que están unidos, el grupo R^1-N-R^2 forman un hetero-
ciclo que es morfolino, piperidino, pirrolidinilo, piperaza-
zinilo o piperazinilo sustituido en N en el que el sustituye-
yente en N es alcoholo de C_1-C_6 y en el que un átomo de ni-
trógeno o carbono del heterociclo está unido al átomo de
10 carbono terminal del grupo (CH_2) ; m es el número entero 0
ó 1; y n es un número entero de 2 a 4; y una de sus sales
de adición de ácido fisiológicamente tolerables.

Los ácidos útiles para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos
15 inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y perclórico, así como ácidos
orgánicos tales como ácido tartárico, cítrico, acético, succínico, maleico, fumárico u oxálico.

Una forma apropiada para preparar el compuesto de
partida del procedimiento según la invención consiste en
20 que una 10,11-dihidro-10-hidroxi o -10-oxo-dibenz[b,f]oxepina, de la fórmula

25

1

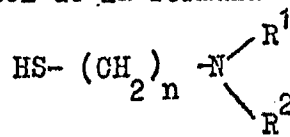


II

5

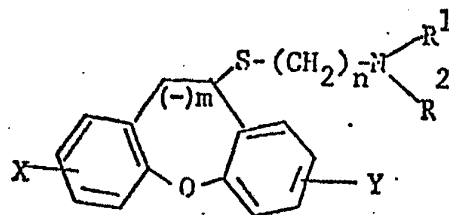
en la que R^3 y R^4 son diferentes y cada uno es hidrógeno o hidroxilo o juntos representan oxígeno, se hace reaccionar con aminoalcoholitiol de la fórmula

10



en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno puede ser un alcoholilo de C_1-C_6 de cadena lineal o ramificado produciendo un compuesto de la fórmula

15



Ia

20

Esta reacción se lleva a cabo con un catalizador/ agente de deshidratación de éterato de trifluoruro de boro y en presencia de un disolvente adecuado tal como ácido acético glacial a una temperatura desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta la de reflujo.

25

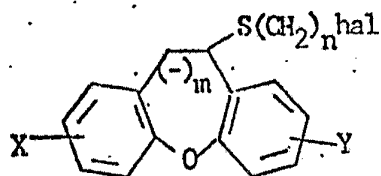
Otra forma apropiada consiste en que un compuesto

1 preparado en la forma anterior, en el que m es el número en
 2 tero 1, se trata con magnesio en un disolvente adecuado para
 3 efectuar la reducción a su aminoalcohol diodibenzoxepina co-
 4 rrespondiente saturada. Un método preferido para llevar a
 5 cabo esta reducción implica el empleo de virutas de magnesio
 con un disolvente de metanol.

Los compuestos se preparan por el método del inven-
 to dado a continuación. Con la excepción observada, X , Y ,
 Z , R^1 , R^2 , m y n son como se han definido antes.

10 Método

Un compuesto preparado de cualquiera de las dos
 formas anteriores, en el que R^1 y R^2 son cada uno metilo,
 puede tratarse con un haluro de cianógeno tal como bromuro
 de cianógeno en un disolvente adecuado y un agente elimina-
 15 dor de ácido para obtener una mezcla de un compuesto de la
 fórmula



Ia

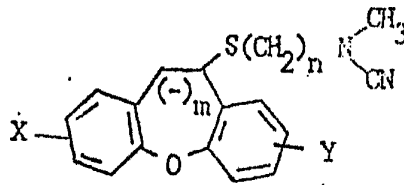
20 y otro compuesto de la fórmula

25

24069

POOR
 QUALITY

1



Ib

5

Esta reacción se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta la de reflujo. Estos dos compuestos pueden aislarse y recogerse por cromatografía en columna.

10

Como se aprecia por los expertos en la técnica, las condiciones específicas en el método anterior dependen y están en función de los ingredientes.

15

Los compuestos preparados de acuerdo con el presente invento son útiles en el tratamiento de depresiones en mamíferos, como se demuestra por su capacidad para inhibir la depresión inducida por tetrabenacina en ratones [International Journal of Neuropharmacology 8, 73 (1969) 7], un ensayo normalizado para propiedades antidepresivas útiles. Así por ejemplo, la dosis intraperitoneal a la que los compuestos siguientes efectúan una inhibición del 50% de la ptosis de la depresión inducida por tetrabenazina (DE₅₀) en ratones son:

20

25

24069

	<u>Compuesto</u>	<u>DE₅₀</u> <u>mg/kg</u>
1	Maleato de 2-fluoro-11- β -(metilamino)etiltio/dibenz β -oxepina	0,3
5	Oxalato de 10- β -(metilamino)etiltio/dibenz β -oxepina	3,4
	Oxalato de 2-cloro-10,11-dihidro-11- β -(dimetilamino)etiltio/dibenz β -oxepina	3,5
10	Bromhidrato de 2-fluoro-11- β -(dimetilamino)etiltio-dibenz β -oxepina	4,3
	Oxalato de 10,11-dihidro-10- β -(dimetilamino)etiltio-dibenz β -oxepina	7,0
15	Oxalato de 2-fluoro-10,11-dihidro-11- β -(dimetilamino)-etiltio/dibenz β -oxepina	7,6 *

* Dosis oral

Estos datos ilustran que estos compuestos son útiles en el tratamiento de depresión en mamíferos cuando se administran en una cantidad que varía desde 0,1 hasta 50 mg por kg de peso corporal por día.

Los compuestos preparados de acuerdo con el procedimiento del invento son también útiles como agentes analgésicos debido a su capacidad para aliviar el dolor en los mamíferos. La utilidad analgésica de los compuestos se de-

1 muestra en el ensayo de contorsión por fenil-p-quinona en
 ratones, un ensayo normalizado para analgesia [Proc. Soc.
 Exptl. Biol Med., 95 729 (1957)]. Así por ejemplo, la dosis
 subcutánea efectúa una inhibición de aproximadamente 50% de
 5 la contorsión (DE₅₀) en ratones producida en este ensayo es
 como sigue:

	<u>Compuesto</u>	DE ₅₀ <u>mg/kg</u>
10	Oxalato de 2-fluoro-10,11-dihidro-11- - β -(dimetilamino)-etiltio/dibenz β ,f/oxepina	1,9
	Maleato de 2-fluoro-11- β -(metilami no)etiltio/dibenz β ,f/oxepina	2,3
15	Oxalato de 10- β -(metilamino)-etil- tio/dibenz β ,f/oxepina	2,3

20 Estos datos ilustran que los compuestos preparados
 de acuerdo con este invento son útiles para aliviar el dolor
 en mamíferos cuando se administran en una cantidad que varía
 desde 0,1 hasta aproximadamente 50 mg por kg de peso corpo-
 ral por día.

25 Los compuestos preparados de acuerdo con el presen-
 te invento son todavía más útiles como agentes anticonvulsi-
 vantes para mamíferos, como se determina por el método de
 Woodbury, L.A. y Davenport, V.D. en Arch. Int. Pharmacodynam,
 Vol. 92 (1952) en las páginas 97 a 107. Así por ejemplo,

1 las dosis intraperitoneales siguientes a las que se efectúa una protección de aproximadamente 50% (DE₅₀) del efecto del electrochoque supramáximo en ratones son:

5	<u>Compuesto</u>	DE ₅₀ <u>mg/kg</u>
	Oxalato de 10,11-dihidro-10- β -(dimetilamino)etil β -dibenz β -oxepina	7,7
10	Oxalato de 2-fluoro-10,11-dihidro-11- β -(dimetilamino)-etil β -dibenz β -oxepina	9,0
	Bromhidrato de 2-fluoro-11- β -(dimetilamino)etil β -dibenz β -oxepina	9,2
	Maleato de 2-fluoro-11- β -(metilamino)etil β -dibenz β -oxepina	9,9
15	Oxalato de 2-cloro-10,11-dihidro-11- β -(dimetilamino)-etil β -dibenz β -oxepina	19,4
	Oxalato de 10- β -(metilamino)etil β -dibenz β -oxepina	21

20 Estos datos ilustran la utilidad de los compuestos preparados de acuerdo con el invento para el tratamiento de convulsión en mamíferos cuando se administran en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,1 a 100 mg de peso corporal por día.

25 Otros ejemplos de estos compuestos incluyen:

- 1 11- γ -(dimetilamino)propiltio-2-etilsulfonildibenz β ,f/oxepina;
- 11- β -(bromoetil)tio-2-metoxi-10,11-dihidrodibenz β ,f/oxepina;
- 5 2-etil-11- β -(metilamino)etiltio-dibenz β ,f/oxepina;
- 11- β -(etilmetilamino)etiltio-2-metilsulfinildibenz β ,f/oxepina;
- 10,11-dihidro-10- β -(piperidino)etiltio-dibenz β ,f/oxepina;
- 10 10,11-dihidro-10- γ -(piperazinil)propiltio-dibenz β ,f/oxepina;
- 10,11-dihidro-10- δ -(piperidino)-n-butiltio-dibenz β ,f/oxepina; (refiriéndose δ a la posición en el anillo piperidino);
- 15 10- β -(pirrolidino)etiltio-dibenz β ,f/oxepina;
- 3-cloro-10- β -(etilmetilamino)etiltio-dibenz β ,f/oxepina;
- 10- β -(etilamino)etiltio/10,11-dihidro-4-nitrodibenz β ,f/oxepina;
- 8-cloro-10,11-dihidro-10- β -(dimetilamino)etiltio-2-metildibenz β ,f/oxepina;
- 20 2-bromo-7-fluoro-11- β -(dimetilamino)etiltio-dibenz β ,f/oxepina;
- 10- β -(etilamino)etiltio-3-trifluormetildibenz β ,f/oxepina;
- 25 2-amino-10- β -(etilamino)etiltio-dibenz β ,f/oxepina;

- 1 10- β -(etilamino)etiltio-3-metoxidibenz β oxepina;
10- β -(diethylamino)etiltio-2-n-propildibenz β oxepina;
10- β -(metilamino)etiltio-3-metildibenz β oxepina;
3-fluoro-11- β -(metilamino)etiltio-dibenz β oxepina;
5 3-etil-11- β -(metilamino)etiltio-dibenz β oxepina;
11- β -(etilamino)etiltio-4-nitrodibenz β oxepina; y
2-metil-11- β -(N-metil-N-metoxicarbonil)aminoetiltio-
-dibenz β oxepina.

10 Pueden administrarse cantidades eficaces de los
compuestos preparados de acuerdo con el procedimiento del
invento a un paciente por cualquiera de los diversos métodos,
por ejemplo, oralmente en forma de cápsulas o tabletas, pa-
renteralmente en forma de soluciones o suspensiones estéri-
les, y en algunos casos intravenosamente en forma de solucio-
15 nes estériles. Los productos finales de base libre, mientras
sean eficaces por sí mismos, pueden formularse o administrarse
se en una forma de sus sales de adición farmacéuticamente
aceptables con fines de estabilidad, conveniencia o crista-
lización, solubilidad creciente y similares.

20 Los compuestos activos pueden administrarse oral-
mente, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehí-
culo comestible, o pueden encerrarse en cápsulas de gelatina
o comprimirse en tabletas. Para fines de administración te-
rapeútica oral, los compuestos activos del invento pueden
25 incorporarse a excipientes y emplearse en forma de tabletas.

1 pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, sellos,
goma de mascar y similares. Estas preparaciones deben conte
ner al menos 0,5% de compuesto activo, pero puede variarse
5 dependiendo de la forma particular y puede estar convenien-
temente entre 4% y aproximadamente 70% del peso de la unidad.
La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones es
tal que se obtenga una dosificación adecuada. Composiciones
y preparaciones preferidas se preparan de modo que una forma
unitaria de dosificación oral contenga entre 1,0-300 mg de
10 compuesto activo.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, pastillas y si-
milares pueden contener los ingredientes siguientes; un
aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tra-
gacanto o gelatina; y un excipiente tal como almidón o lac-
15 tosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, pri-
mogel, almidón de maíz y similares; un lubricante tal como
estearato de magnesio o Sterotex; un agente deslizante tal
como dióxido de silicio coloidal; y puede añadirse un agen-
te edulcorante tal como sacarosa o sacarina o un agente aro-
20 matizante tal como menta, salicilato de metilo o aromatizan-
te de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es
una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo
anterior, un vehículo líquido tal como aceite graso. Otras
formas unitarias de dosificación pueden contener diversos
25 materiales que modifican la forma física de la unidad de do-

1 sificación, por ejemplo, tales como revestimientos. Así ta-
bletas o píldoras pueden estar revestidas con azúcar, laca,
u otros agentes de revestimiento entéricos. Un jarabe puede
5 contener además de los compuestos activos, sacarosa como
agente edulcorante y ciertos conservadores, tintes y coloran-
tes y aromatizantes. Los materiales empleados para preparar
estas diversas composiciones deben ser farmacéuticamente pu-
ros y no tóxicos en las cantidades empleadas.

10 Para fines de administración terapéutica parente-
ral los compuestos activos pueden incorporarse en una solu-
ción o suspensión. Estas preparaciones deben contener al me-
nos 0,1% de compuesto activo, pero pueden variar entre 0,5
y aproximadamente 30% de su peso. La cantidad de compuesto
15 activo en dichas composiciones es tal que se obtenga una do-
sificación adecuada. Las composiciones y preparaciones pre-
feridas se preparan de modo que una unidad de dosificación
parenteral contenga entre 0,5 y 100 mg de compuesto activo.

20 Las soluciones o suspensiones pueden incluir tam-
bién los componentes siguientes: un diluyente estéril tal
como agua para inyección, solución salina, aceites fijos,
polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disol-
ventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol
25 bencílico o metil-parabenes; antioxidantes tales como ácido
ascórbico o bisulfito de sodio; agentes gelatizantes tales
como ácido etilendiamintetraacético; tampones tales como

1 acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de
la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La pre-
paración parenteral puede estar encerrada en ampollas, je-
ringas desechables o viales en dosis múltiples hechos de vi-
5 drio o plástico.

Ejemplo 1

Una solución de 0,55 g de 10,11-dihidro-10- β -
-(dimetilamino)etiltio/dibenz β ,f/oxepina, en 10 ml de clo-
roformo se añade gota a gota a una solución de 0,28 g de
10 bromuro de cianógeno y 0,6 g de carbonato potásico en 5 ml
de cloroformo. Después de la adición total se deja reposar
la mezcla de reacción durante 10 minutos y a continuación se
filtra. El filtrado se concentra hasta sequedad dejando un
aceite espeso que se cristaliza al reposar. La masa crista-
15 lina se recrystaliza en éter de petróleo de bajo punto de
ebullición dando agujas incoloras, p. de f. 77-78°C. de
10-(β -bromoetiltio)-10,11-dihidro-dibenz β ,f/oxepina.

Análisis

Calculado para $C_{16}H_{15}BrOS$: 57,32%C; 4,51%H; 23,84%Br.

20 Encontrado: 57,58%C; 4,57%H; 24,20%Br.

Ejemplo 2

A una solución agitada de 0,36 g de bromuro de cia-
nógeno, 2,28 g de carbonato de potasio en 10 ml de cloroformo
se añaden gota a gota una solución de 1,0 g de 10- β -
25 -(dimetilamino)etiltio/dibenz β ,f/oxepina en cloroformo.

1 Después de la adición total, la mezcla de reacción se lleva
a reflujo durante 2 horas y se separa el disolvente dejando
un aceite. El aceite se disuelve en 10 ml de metanol y la
solución metanólica se lleva a reflujo durante 10 minutos y
5 se concentra de nuevo para recuperar el aceite. El aceite
se cromatografía a través de una columna de gel de sílice
con un eluyente de éter. La fracción superior se recoge y
concentra dejando un sólido blanco, p. de f. 106-107°C, de
10- β -(bromo)etiltio/dibenz β ,f/oxepina.

10

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{13}BrOS$: 57,66% C; 3,93% H; 9,62% S; 23,98% Br.

Encontrado: 58,38% C; 3,89% H; 9,84% S; 24,12% Br.

Ejemplo 3

15

A una solución agitada de 0,36 g de bromuro de
cianógeno, 2,28 g de carbonato de potasio en 10 ml de cloro-
formo se añade gota a gota una solución de 1,0 g de 10- β -
-(dimetilamino)-etiltio/dibenz β ,f/oxepina en 20 ml de clo-
roformo. Después de adición total, la mezcla de reacción se
trata de acuerdo con el Ejemplo 2. Después de cromatografía
20 en columna se recoge la fracción intermedia y se concentra
dejando el producto blanco, p. de f. 54-56°C, de 10- β -
-(N-ciano-N-metilamino)etiltio/dibenz β ,f/oxepina.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{16}N_2OS$: 70,10% C; 5,23% H.

25

Encontrado: 69,99% C; 5,28% H.

1

Ejemplo 4

A una mezcla de 2,3 g de bromuro de cianógeno y 5,0 g de carbonato de potasio en 40 ml de cloroformo se añade en porciones durante un período de 50 minutos una solución de 4,8 g de 2-fluoro-10,11-dihidro-11- β -(dimetilamino)etiltio-7-dibenz β ,f-oxepina en 85 ml de cloroformo. Después de la adición total, la mezcla se agita durante 20 minutos antes de ser filtrada. El filtrado se evapora dejando un aceite que se trata con tres porciones de hexano hirviendo. Las porciones de hexano reunidas se evaporan dejando un aceite que se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con un eluyente de cloruro de metileno y se recristaliza en hexano frío dando un polvo blanco, p. de f. 46-48°C, de 11- β -(bromo)etiltio-7-2-fluoro-10,11-dihidro-dibenz β ,f-oxepina.

10.

15

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{14}BrFOS$: 54,41%C; 4,00%H; 22,63%Br; 5,38%F.

Encontrado: 54,36%C; 4,01%H; 22,91%Br; 5,69%F.

20

Ejemplo 5

Una muestra de 10,11-dihidro-11- β -(dimetilamino)-etiltio-7-2-(metiltio)dibenz β ,f-oxepina, se trata de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4, obteniendo 11-(β -bromoetiltio)-10,11-dihidro-2-(metiltio)dibenz β ,f-oxepina. El aceite se disuelve en hexano y se enfría en un baño de acetona seco para efectuar la cristalización del

25

1 aceite a un sólido blanco, p. de f. 64-65°C.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{17}BrOS_2$: 53,54% C; 4,49% H; 20,96% Br.

Encontrado: 53,72% C; 4,47% H; 21,04% Br.

5

Ejemplo 6

Una mezcla de 2-cloro-10,11-dihidro-11- β -(dimetilamino)etiltio β -dibenz β ,f β oxepina, 0,7 g de bromuro de cianógeno y 0,8 g de carbonato de potasio en 20 ml de cloruro de metileno se agita a temperatura ambiente durante 4 ho-
 10 ras. A continuación la mezcla se filtra y el filtrado se concentra bajo vacío, dejando un aceite viscoso. El aceite se cromatografía sobre gel de sílice dejando un aceite amarillento pálido Rf de 0,8, de 11-(β -bromoetiltio)-2-cloro-10,11-dihidrodibenz β ,f β oxepina.

15

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{14}BrClOS$: 51,98% C; 3,82% H; 8,67% D.

Encontrado: 52,26% C; 3,76% H; 8,61% S.

20

25

1

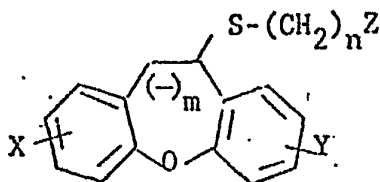
REIVINDICACIONES

5

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

10

1ª.- Un procedimiento para preparar benzoxepinas de la fórmula I



I

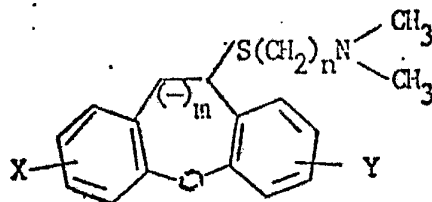
15

en la que X e Y son iguales o diferentes y cada uno puede ser hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₆, alcoholo de C₁-C₆, alcoholtilio de C₁-C₆, alcoholisulfonilo de C₁-C₆, alcoholisulfinilo de C₁-C₆, amino o nitro; Z es halógeno o $\begin{matrix} R^1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R^2 \end{matrix}$, en donde R¹ es ciano, y R² es metilo; m es el número entero 0 ó 1; y n es un número entero de 2 a 4; y una sal de adición de ácido fisiológicamente tolerable de las mismas, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

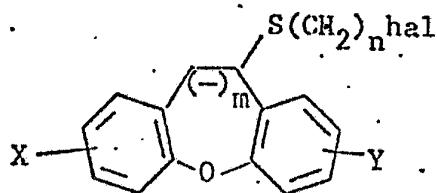
20

25

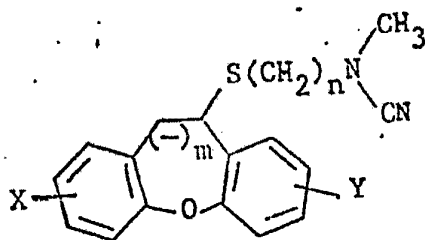
24069



en la que X, Y, n y m son como se han definido antes con un haluro de cianógeno en presencia de un disolvente y de un agente eliminador de ácido, para obtener una mezcla de un compuesto de la fórmula:



15 y otro compuesto de la fórmula



20 en las que X, Y, m y n son como se han definido en la fórmula I y hal es halógeno, y aislar cada uno de los dos compuestos.

25 2ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZOXEPINAS"

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede

1

de, y con los fines que se han especificado.

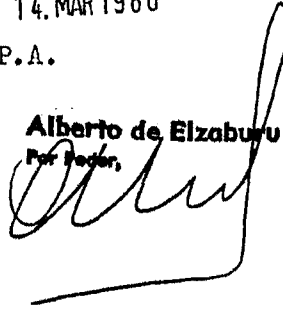
Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 14. MAR 1980

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



10

15

20

25

24069

MTG