

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

⑩ ES	① ②	NUMERO	⑩ A1
		481.214	
	②	FECHA DE PRESENTACION	
		1 Junio 1979	

PATENTE DE INVENCION

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

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	④① CLASIFICACION INTERNACIONAL	④② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 313/14; A61K 31/335	No. 475.770

④④ TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZOXEPINAS"

④⑤ SOLICITANTE (ES)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 77/F 278 (Method G) Div. VI

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

④⑥ INVENTOR (ES)
Helen Hu Ong, Vernon Brian Anderson y James Arthur Profitt

④⑦ TITULAR (ES)

④⑧ REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-72.074)

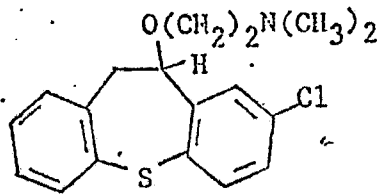
jga

POOR
QUALITY

1 Este invento se refiere a un procedimiento para
preparar nuevas aminoalcoholtiodibenzoxepinas y sus sales
de adición de ácido fisiológicamente tolerables que son
útiles como agentes antidepresivos, analgésicos y anticon-
5 vulsivantes, mencionándose también composiciones farmacéu-
ticas y veterinarias que contienen dichos compuestos como
un ingrediente activo esencial.

Se sabe ya que la ametoclotepina de la fórmula:

10

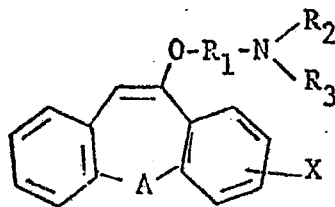


15

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

La patente japonesa Nº 47-28998 titulada "Un mé-
todo para fabricar compuestos tricíclicos que tienen un en-
lace de éter enólico" se refiere a la preparación de com-
puestos representados por la fórmula

20



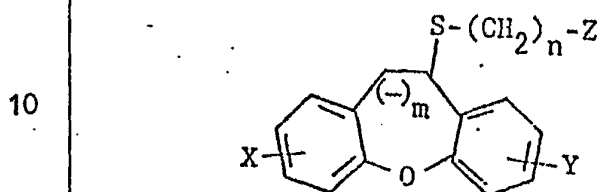
25

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

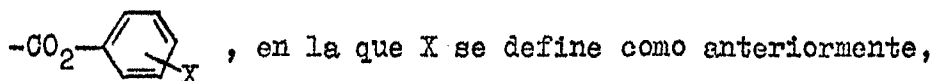
23069

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

Los compuestos preparados de acuerdo con el procedimiento del presente invento según la fórmula general



en la que X e Y son iguales o diferentes y cada uno puede ser hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoxi de C_1-C_6 ,
 15 alcoholeno de C_1-C_6 , alcoholitío de C_1-C_6 , alcoholisulfonilo de C_1-C_6 , alcoholisulfinilo de C_1-C_6 , amino o nitro; Z es halógeno o $N \begin{matrix} \swarrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{matrix}$; R^1 es hidrógeno, alcoholeno de cadena lineal o ramificada de C_1-C_6 , ciano, cicloalcohol-alcoholeno
 20 de C_1-C_6 en el que el anillo de cicloalcohol contiene de 3 a 6 átomos de carbono, fenoxicarbonilo de la fórmula

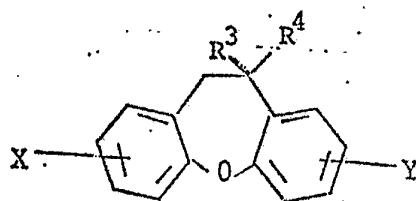


alcoxicarbonilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 o alquino de C_1-C_6 ; R^2 es un alcoholeno de C_1-C_6 de cadena lineal o ra-

1 mificada o cicloalcohol-alcoholo de C_1-C_6 en el que el
 anillo de cicloalcoholo contiene de 3 a 6 átomos de carbo-
 no; y cuando R^1 y R^2 se consideran junto con el átomo de ni-
 5 trógeno al que están unidos, el grupo R^1-N-R^2 forman un he-
 terociclo que es morfolino, piperidino, pirrolidinilo, pi-
 perazinilo o piperazinilo sustituido en N en el que el sus-
 tituyente en N es alcoholo de C_1-C_6 y en el que un átomo de
 nitrógeno o carbono del heterociclo está unido al átomo de
 10 carbono terminal del grupo $(CH_2)_m$; 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 tolerable.

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

Una forma apropiada de 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]oxe-
 pina, de la fórmula

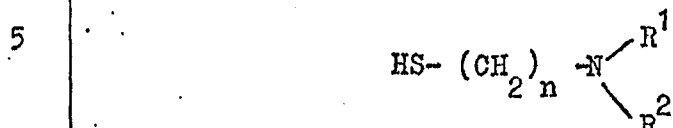


II

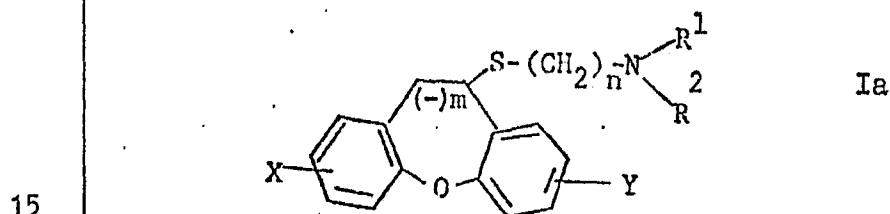
25

23069

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



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



20 Esta reacción se lleva a cabo con un catalizador/ agente de deshidratación de eterato 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 consiste en que un compuesto preparado en la forma anterior, en el que m es el número entero 1, se trata con magnesio en un disolvente adecuado para efectuar la reducción a su aminoalcohiltiodibenzoxepina correspondien

1 te saturada. Un método preferido para llevar a cabo esta
reducción implica el empleo de virutas de magnesio con un
disolvente de metanol.

5 Un compuesto preparado según una cualquiera de
las formas anteriores puede tratarse con un cloroformiato,
por ejemplo, un cloroformiato de alcoholilo o fenilo, a una
temperatura de 25 a 125°C, en un disolvente tal como cloru-
ro de metileno, tolueno o benceno proporcionando el compues-
to correspondiente en el que Z es $-N \begin{matrix} R^1 \\ \diagdown \\ R^2 \end{matrix}$ siendo R¹ alcoxi-
10 de C₁-C₆-carbonilo o fenoxi-carbonilo.

Una cuarta forma, consiste en que un compuesto
preparado de la forma anterior se trata con una base orgá-
nica tal como trietilamina o una base inorgánica tal como
hidróxido de sodio o potasio en un disolvente tal como
15 agua, etanol o etilenglicol a una temperatura desde la
temperatura ambiente hasta la de reflujo proporcionando el
compuesto correspondiente en el que R¹ es hidrógeno.

Los compuestos del invento se preparan por el mé-
todo dado a continuación. Con la excepción observada, X, Y,
20 Z, R¹, R², m y n son como se han definido antes.

Un compuesto preparado en la forma anterior se
trata con un haluro de alcoholilo de C₁-C₆ de cadena lineal
o ramificada, haluro de alqueno de C₂-C₆, haluro de alqui-
nilo de C₂-C₆ o haluro de cicloalcohol-alcoholilo de C₁-C₆
25 en condiciones normales para dichas reacciones, proporcio-

1 nando el compuesto correspondiente en el que R¹ es alcohol
de C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alqueno de
C₂-C₆, alquino de C₂-C₆ o cicloalcohol-alcohol de C₁-C₆.
Un método preferido es llevar a cabo esta sustitución en
5 presencia de un disolvente tal como dimetilformamida, un
agente eliminador de ácido tal como bicarbonato de sodio y
un iniciador de la reacción tal como yoduro de potasio a
la temperatura de reflujo del disolvente.

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 pro-
cedimiento del presente invento son útiles en el tratamien-
to de depresiones en mamíferos, como se demuestra por su
capacidad para inhibir la depresión inducida por tetraben-
cina en ratones [International Journal of Neuropharmacolo-
gy 8, 73 (1969) 7, un ensayo normalizado para propiedades
antidepresivas útiles. Así por ejemplo, la dosis intraperi-
toneal a la que los compuestos siguientes efectúan una inhi-
20 bición del 50% de la ptosis de la depresión inducida por
tetrabenazina (DE₅₀) en ratones son:

		DE ₅₀
	<u>Compuesto</u>	<u>mg/kg</u>
1	Maleato de 2-fluoro-11- β -(metilamino)etiltio]dibenz[b,f]oxepina	0,3
5	Oxalato de 10- β -(metilamino)etiltio]dibenz[b,f]oxepina	3,4
	Oxalato de 2-cloro-10,11-dihidro-11- β -(dimetilamino)etiltio]dibenz[b,f]oxepina	3,5
10	Bromhidrato de 2-fluoro-11- β -(dimetilamino)etiltio]dibenz[b,f]oxepina	4,3
	Oxalato de 10,11-dihidro-10- β -(dimetilamino)etiltio]dibenz[b,f]oxepina	7,0
15	Oxalato de 2-fluoro-10,11-dihidro-11- β -(dimetilamino)-etiltio]dibenz[b,f]oxepina	7,6 *

* Dosis oral

20 Estos datos ilustran que los compuestos preparados de acuerdo con el invento 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.

25 Estos compuestos son también útiles como agentes analgésicos debido a su capacidad para aliviar el dolor en

1 los mamíferos. La utilidad analgésica de los compuestos se
 demuestra 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,
 5 la dosis subcutánea efectúa una inhibición de aproximada-
 mente 50% de 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- [b,f]oxepina	1,9
15	Maleato de 2-fluoro-11- β -(metilemi- no)etiltio]dibenz[b,f]oxepina	2,3
	Oxalato de 10- β -(metilamino)-etil- tio]dibenz[b,f]oxepina	2,3

20 Estos datos ilustran que los compuestos prepara-
 dos 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 corporal por día.

25 Estos compuestos son todavía más útiles como agen-
 tes anticonvulsivantes para mamíferos, como se determina

1 -por el método de Woodbury, L.A. y Devenport, V.D. en Arch.
 Int. Pharmacodynam, Vol. 92 (1952) en las páginas 97 a 107.
 Así por ejemplo, las dosis intraperitoneales siguientes a
 las que se efectúa una protección de aproximadamente 50%
 5 (DE₅₀) del efecto del electrochoque supramáximo en ratones
 son:

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

25 Estos datos ilustran la utilidad de los compuestos preparados de acuerdo con el invento para el tratamiento
 23069

1 to de convulsión en mamíferos cuando se administran en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,1 a 100 mg por kg de peso corporal por día.

5 Otros ejemplos de los compuestos del invento incluyen:

11- γ -(dimetilamino)propiltio]-2-etilsulfonildibenz[b,f]-oxepina;

11- β -(bromoetil)tio]-2-metoxi-10,11-dihidrodibenz[b,f]-oxepina;

10 2-etil-11- β -(metilamino)etiltio]-dibenz[b,f]-oxepina;

11- β -(etilmetilamino)etiltio]-2-metilsulfinildibenz[b,f]-oxepina;

10,11-dihidro-10- β -(piperidino)etiltio]-dibenz[b,f]-oxepina;

15 10,11-dihidro-10- γ -(piperazinil)propiltio]-dibenz[b,f]-oxepina;

10,11-dihidro-10- δ -(piperidino)-n-butiltio]-dibenz[b,f]-oxepina; (refiriéndose δ a la posición en el anillo piperidino);

20 10- β -(pirrolidino)etiltio]-dibenz[b,f]-oxepina;

3-cloro-10- β -(etilmetilamino)etiltio]-dibenz[b,f]-oxepina;

10- β -(etilamino)etiltio]-10,11-dihidro-4-nitrodibenz[b,f]-oxepina;

25 8-cloro-10,11-dihidro-10- β -(dimetilamino)etiltio]-2-me-

- 1 tildibenz[β ,f]oxepina;
 2-bromo-7-fluoro-11-[β -(dimetilamino)etiltio]dibenz[β ,f]-
 oxepina;
 10-[β -(etilamino)etiltio]-3-trifluorometildibenz[β ,f]-
 5 oxepina;
 2-amino-10-[β -(etilamino)etiltio]dibenz[β ,f]oxepina;
 10-[β -(etilamino)etiltio]-3-metoxidibenz[β ,f]oxepina;
 10-[β -(dietilamino)etiltio]-2-n-propildibenz[β ,f]oxepi-
 na;
 10 10-[β -(metilamino)etiltio]-3-metiltiodibenz[β ,f]oxepi-
 na;
 3-fluoro-11-[β -(metilamino)etiltio]dibenz[β ,f]oxepina;
 3-etil-11-[β -(metilamino)etiltio]dibenz[β ,f]oxepina;
 11-[β -(etilamino)etiltio]-4-nitrodibenz[β ,f]oxepina; y
 15 2-metil-11-[β -(N-metil-N-metoxicarbonil)aminoetiltio]-
 dibenz[β ,f]oxepina.

Pueden administrarse cantidades eficaces de los
 compuestos preparados de acuerdo con el procedimiento del
 invento a un paciente por cualquiera de los diversos méto-
 20 dos, por ejemplo, oralmente en forma de cápsulas o table-
 tas, parenteralmente en forma de soluciones o suspensiones
 estériles, y en algunos casos intravenosamente en forma de
 soluciones estériles. Los productos finales de base libre,
 mientras sean eficaces por sí mismos, pueden formularse o
 25 administrarse en una forma de sus sales de adición farma-

1 cáuticamente aceptables con fines de estabilidad, convenien-
cia o cristalización, solubilidad creciente y similares.

Los compuestos activos pueden administrarse oral-
mente, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehí-
5 culo comestible, o pueden encerrarse en cápsulas de gelati-
na o comprimirse en tabletas. Para fines de administración
terapéutica oral, los compuestos activos pueden incorporar-
se a excipientes y emplearse en forma de tabletas, pasti-
llas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, sellos,
10 goma de mascar y similares. Estas preparaciones deben con-
tener al menos 0,5% de compuesto activo, pero puede variar-
se dependiendo de la forma particular y puede estar conve-
nientemente entre 4% y aproximadamente 70% del peso de la
unidad. La cantidad de compuesto activo en dichas composi-
15 ciones es tal que se obtenga una dosificación adecuada.
Composiciones y preparaciones preferidas se preparan de mo-
do que una forma unitaria de dosificación oral contenga en-
tre 1,0-300 mg de compuesto activo.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, pastillas y si-
20 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-
tosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, pri-
mogel, almidón de maíz y similares; un lubricante tal como
25 estearato de magnesio o Sterotex; un agente deslizante tal

1 como dióxido de silicio coloidal; y puede añadirse un agente
edulcorante tal como sacarosa o sacarina o un agente aroma-
matizante tal como menta, salicilato de metilo o aromati-
zante de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación
5 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 di-
versos materiales que modifican la forma física de la uni-
dad de dosificación, por ejemplo, tales como revestimientos.
10 Así tabletas o píldoras pueden estar revestidas con azúcar,
laca, u otros agentes de revestimiento entéricos. Un jara-
be puede contener además de los compuestos activos, sacaro-
sa como agente edulcorante y ciertos conservadores, tintes
y colorantes y aromatizantes. Los materiales empleados para
15 preparar estas diversas composiciones deben ser farmacéuti-
camente puros y no tóxicos en las cantidades empleadas.

Para fines de administración terapéutica parente-
ral los compuestos activos pueden incorporarse en una solu-
ción o suspensión. Estas preparaciones deben contener al
20 menos 0,1% de compuesto activo, pero pueden variar entre
0,5 y aproximadamente 30% de su peso. La cantidad de compues-
to activo en dichas composiciones es tal que se obtenga una
dosificación adecuada. Las composiciones y preparaciones
preferidas se preparan de modo que una unidad de dosifica-
25 ción parenteral contenga entre 0,5 y 100 mg de compuesto

1 activo.

5 Las soluciones o suspensiones pueden incluir también los componentes siguientes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fi-
10 jos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil-parabenes; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes gelati-
15 zantes tales como ácido etilendiamintetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dex-
trosa. La preparación parenteral puede estar encerrada en ampollas, jeringas desechables o viales en dosis múltiples hechos de vidrio o plástico.

15

Ejemplo 1

Una mezcla de 1,82 g de 10- β -(metilamino)-etil-
20 tio γ -dibenz γ -b,f γ -oxepina, 0,72 g de cloruro de ciclopropilmetilo, 1,93 g de bicarbonato de sodio y unos cuantos cristales de yoduro de potasio en 50 ml de dimetilformamida, se agita a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar y se filtra y el filtrado se concentra dejando un aceite que se convierte en la sal del ácido oxálico, p. de f. 137-139°C, de oxalato de 10- β -(N-ciclopropilmetil-N-metilamino)etiltio γ -dibenz γ -b,f γ -oxepina.

25

23069

1 Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{23}NO_4$: 64,61% C; 5,89% H; 3,28% N.

Encontrado: 64,80% C; 5,96% H; 3,24% N.

5 Ejemplo 2

Una mezcla de 1,5 g de 10- β -(metilamino)-etil-
tio γ -dibenz γ -oxepina, 1,1 g de yoduro de etilo, 1,48
g de bicarbonato de sodio y 1,46 g de yoduro de potasio en
20 ml de dimetilformamida se agita a 80-85°C durante 16 horas.

10 La mezcla de reacción se deja enfriar y se diluye con 75
ml de agua y a continuación se extrae tres veces con por-
ciones de 75 ml de éter. Los extractos etéreos se reúnen,
se lavan con 75 ml de una solución saturada de cloruro de
sodio y a continuación se secan. La solución seca se filtra
15 y el filtrado se concentra dejando un aceite. El aceite se
cromatografía a través de una columna de alúmina con un
eluyente de éter. El aceite cromatografiado se convierte
en su sal de ácido oxálico que se recristaliza en una mezcla
de acetona-éter dando el producto blanco, p. de f. 126-128°C,
20 de oxalato de 10- β -(N-etil-N-metilamino)etiltio γ -dibenz-
 γ -oxepina.

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{21}NO_4$: 62,82% C; 5,77% H; 3,49% N.

Encontrado: 62,39% C; 5,69% H; 3,56% N.

25

23069

1 Ejemplo 3

La sustitución del yoduro de etilo por bromuro de propargilo en el procedimiento del Ejemplo 2 proporciona el sólido blanco, p. de f. 140-142°C, de oxalato de 5 10- β -(N-metil-N-propargil)-aminoetiltilio γ -dibenz β ,f γ -oxepina.

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{19}NOS \cdot C_2H_2O_4$: 64,21%C; 5,14%H, 3,40%N.

Encontrado: 64,49%C; 5,22%H, 3,41%N.

10

Ejemplo 4

Una solución de reacción de 1,9 g de 11- β -(metilamino)etiltilio γ -2-(metiltio)dibenz β ,f γ -oxepina, 1,2 g de yoduro de etilo y 1,60 g de bicarbonato de sodio en 25 ml de dimetilformamida se agita con calentamiento durante 15 72 horas. La solución se diluye con 100 ml de agua y la mezcla bifásica se extrae con éter. Los extractos etéreos reunidos se lavan con agua, se secan y a continuación se filtran y el filtrado se evapora hasta sequedad dejando un 20 aceite. El aceite se convierte en una sal blanca, p. de f. 112-114°C, de maleato de 11- β -(etilmetilamino)etiltilio γ -2-(metiltio)dibenz β ,f γ -oxepina.

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{23}NOS_2 \cdot C_4H_4O_4$: 60,86%C; 5,75%H, 2,96%N.

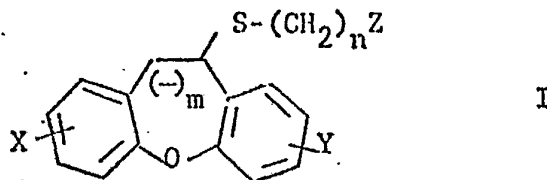
Encontrado: 61,11%C; 5,74%H; 2,87%N.

25
23069

- REIVINDICACIONES -

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:

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

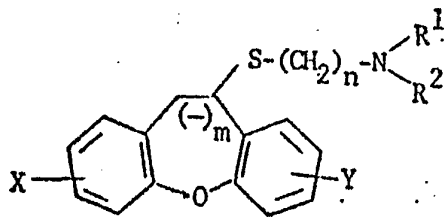


en la que X e Y son iguales o diferentes y cada uno puede ser hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₆, alcoholo de C₁-C₆, alcoholitio de C₁-C₆, alcoholisulfonilo de C₁-C₆, alcoholisulfinilo de C₁-C₆, amino o nitro; Z es

$N \begin{cases} R^1 \\ R^2 \end{cases}$, en donde R¹ es alcoholo de C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, cicloalcohol-alcoholo de C₁-C₆, en el que el anillo de cicloalcoholo contiene de 3 a 6 átomos de carbono, alqueno de C₂-C₆ o alquino de C₂-C₆; R² es alcoholo de C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada; m es el número

1 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 mis-
mas, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de la
fórmula Ia

5



Ia

10

en la que X, Y, m y n son como se han definido en la fór-
mula I, R¹ es hidrógeno y R² es un alcoholo de C₁-C₆ de ca-
dena lineal o ramificada, con un haluro de alcoholo de
C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, haluro de alqueno
15 de C₂-C₆, haluro de alquino de C₂-C₆ o haluro de ciclo-
alcohol-alcoholo de C₁-C₆.

2a.- Un procedimiento para preparar benzoxepinas.

20

25

23069

1

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

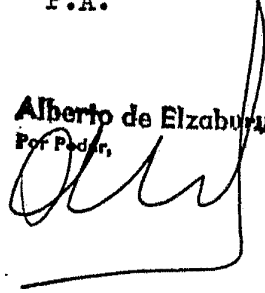
Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 14. MAR 1980

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,



10

15

20

D NM 25

23069