

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedida en virtud de la solicitud de patente que figura en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

11	NUMERO	483.284
22	FECHA DE PRESENTACION	9 agosto 1.979

10 A1

PATENTE DE INVENCION

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
51	NUMERO	834.639	19.9.1977		Estados Unidos.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D 487/08 / A61K 31/40		

54	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS DIBENZO[a, d] CICLOHEPTEN-5,10-IMINAS SUSTITUIDAS.

71	SOLICITANTE (S)
	MERCK & CO., INC.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, Estados Unidos.

72	INVENTOR (EL)
	PAUL STANLEY ANDERSON- MARCIA ELIZABETH CHRISTY; BEN E. EVANS Y SANDOR KARADY, todos de nacionalidad estadounidense.

73	TITULAR (ES)
	El mismo solicitante.

74	REPRESENTANTE
	DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

POOR QUALITY

1 Esta invención se refiere a nuevas 10,11-dihidro
-5H-dibenzo $\overline{[a,d]}$ ciclohepten-5,10-iminas 5-sustituidas, de-
rivados, isómeros ópticos y sales farmacéuticamente acepta-
bles de las mismas, que son útiles como ansiolíticos, antide-
5 presivos, anticonvulsivos y relajantes musculares, así como
en el tratamiento de trastornos combinados de ansiedad y de-
presión, irregularidades funcionales menores del cerebro y
desórdenes extrapiramidales tales como la enfermedad de Par-
kinson.

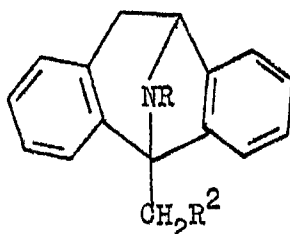
10 Se conocen, en la especialidad, compuestos relacio-
nados estructuralmente que tienen utilidades cualitativamente
similares. Por ejemplo, la Patente Estadounidense 3.892.756
describe la 10,11-dihidro-5H-dibenzo $\overline{[a,d]}$ ciclohepten-5,10-
imina y derivados no sustituidos en el carbono 5 cabeza de
15 puente; y la Patente Belga 829.075 describe 9,10-dihidro-antra-
cen-9,10-iminas y derivados.

 Es un objeto de esta invención proporcionar los nue-
vos compuestos 10,11-dihidro-5H-dibenzo $\overline{[a,d]}$ ciclohepten-5,10-
20 iminas-5-sustituidas, que son sorprendentemente más activas
que los análogos no sustituidos; nuevos procedimientos para
su síntesis; composiciones farmacéuticas en las que toman parte
como ingrediente activo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

25 Los nuevos compuestos de esta invención tienen la
fórmula estructural:

1

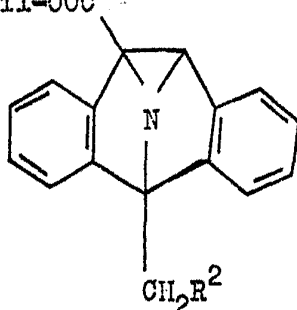


5

en la R es hidrógeno, metilo, etilo o bencilo; y R² es hidrógeno, metilo o CH₂-OH.

Los nuevos compuestos se preparan por tratamiento de un derivado N-alcoxicarbonílico de fórmula:
Alquil-OOC

10



(III)

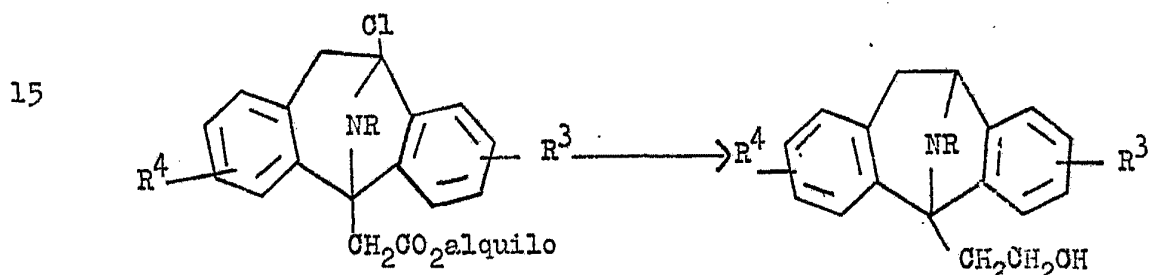
15

donde alquil representa un alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, propilo o t-butilo, con una base inorgánica fuerte tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico o soluciones acuosas de los mismos (25-50 % en peso), preferiblemente hidróxido potásico, en un disolvente polar inerte tal como un alcohol inferior que incluye etanol o n-butanol, un éter soluble en agua por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, o dimetoxietano, o una di (alquilo inferior) cetona tal como acetona o metiletil cetona, preferiblemente n-butanol, a aproximadamente 25-100°C, preferiblemente a la temperatura de reflujo de un disolvente apropiado, en una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno, hasta

25

1 que la hidrólisis es sustancialmente completa, usualmente du-
rante aproximadamente 2-24 horas, preferiblemente 10-12 horas.

5 Cuando $-\text{CH}_2\text{R}^2$ es hidroxialquilo inferior, la etapa
final de su síntesis es la reducción del precursor de alcoxi-
carbonilo inferior. El reductor preferido es el hidruro de alu-
minio y litio en un disolvente etéreo tal como dietiléter, te-
trahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, o similares a una tempera-
tura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 100°C hasta
10 que la reducción se completa sustancialmente en aproximadamen-
te 1 a aproximadamente 6 horas. Este procedimiento también
sirve para efectuar la hidrogenólisis de un grupo halo cabeza
de puente empleado en el esquema de síntesis del ejemplo:



20 Cuando R es diferente que hidrógeno, los nuevos
compuestos se preparan por alquilación de los compuestos en
que R es hidrógeno con el reactivo apropiado de fórmula R-halo-
donde halo representa cloro, bromo o yodo. La reacción se lle-
va a cabo normalmente en un disolvente inerte tal como bence-
no o tolueno. Sin embargo, el reactivo alquilante, dependien-
do de sus propiedades físicas, puede utilizarse en una canti-
25 dad con el suficiente exceso para que actúe como disolvente.

1 Se prefiere llevar a cabo la reacción en presencia de un
aceptor de ácido tal como un carbonato inorgánico tal como
carbonato de sodio, una base orgánica tal como piridina, o
una resina básica. Se pueden emplear temperaturas de aproxi-
5 madamente 50°C a aproximadamente 100°C y tiempos de reacción
de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 5-días.

Cuando R es alquilo o alquilo sustituido, los com-
puestos se pueden preparar también por reducción de un compues-
to N-acílico tal como alcoxicarbonilo para dar metilo u otros
10 grupos alcanoilo para proporcionar los otros grupos alquilo.
El sistema reductor preferido es un hidruro metálico tal como
hidruro de litio y aluminio en un disolvente etéreo tal como
éter, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano o similares. La
reacción transcurre satisfactoriamente a la temperatura ambien-
15 te pero las temperaturas de aproximadamente 0°C a aproxima-
damente 50°C resultan apropiadas con tiempos de reacción de 10-
13 horas. Otro método de alquilación supone el tratamiento de
una imina con un aldehído de fórmula:



20 y cianoborohidruro de sodio ($NaCNBH_3$) en un éter tal como te-
trahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o di(2-metoxietil)eter, pre-
feriblemente tetrahidrofurano, a aproximadamente 10-50°C pre-
feriblemente 25°C, hasta que se completa sustancialmente la
reacción, normalmente durante aproximadamente 6 horas a aproxi-
25 madamente 3 días, preferiblemente 2 días.

1 Los nuevos compuestos pueden resolverse en sus
isómeros ópticos por técnicas normalizadas, tales como la
formación de pares diastereómeros por formación de sal con
un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)di-p-toluoil-
5 d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico seguido de
cristalización fraccionada y regeneración de la base libre.

 En los ejemplos se describe por completo los pro-
ductos de partida y los procedimientos utilizados para prepa-
rar los intermediarios empleados en los procesos anteriormen-
te descritos.
10

 Se incluyen también dentro del marco de la presen-
te invención las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables
de los nuevos compuestos. Las sales de adición de ácido de los
compuestos imino se forman por la mezcla de una solución de la
15 imina con una solución de un ácido no tóxico farmacéuticamente
aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido
maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido
tartárico, ácido fosfórico y similares. Cuando los nuevos com-
puestos llevan un grupo ácido carboxílico la invención tam-
20 bién incluye las sales de sodio, potasio y calcio de los mis-
mos.

 En el método del aspecto del tratamiento de la pre-
sente invención, las nuevas iminas de esta invención son capa-
ces de producir alivio de la ansiedad sin causar una sedación
25 excesiva o sueño a un nivel de dosis de aproximadamente 0,01 a

1 aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso del paciente pre-
feriblemente aproximadamente 0,05- 10 mg/kg de peso del pa-
ciente en un régimen de 1 - 4 veces al día. Además los nuevos
5 compuesto de la presente invención son útiles como ansiolíticos
antidepresivos, anticonvulsivos y relajantes musculares, así
como en el tratamiento de trastornos combinados de ansiedad y
depresión, irregularidades funcionales menores del cerebro y
desórdenes extrapiramidales tales como la enfermedad de Par-
kinson, cuando están indicados a niveles de dosis comparables,
10 Se comprende que el nivel exacto de tratamiento dependerá de la
historia clínica del individuo, humano o animal que se está
tratando, y en último análisis el nivel de tratamiento preciso,
siempre dentro de las anteriores directrices, se deja a dis-
creción del terapeuta.

15 También se incluyen dentro del marco de la presente
invención las composiciones que comprenden las iminas de esta
invención, Preferiblemente estas composiciones están en forma
de dosificación unidad tales como tabletas, píldoras, cápsulas,
20 polvos, gránulos, suspensiones o soluciones parenterales esté-
riles, o supositorios para administración oral, parenteral o
rectal. Una dosis unidad contiene de 0,1 a aproximadamente 500
mg de ingrediente activo.

25 Los siguientes ejemplos representativos ilustran,
pero no limitan, el producto, procedimiento, método de trata-
miento o aspectos de las composiciones de la presente invención.

1

EJEMPLO 1

5

10

Se agita una solución de 12 etoxicarbonil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo $\overline{a,d}$ ciclohepten-5,10-imina (2,93 g 0,01 moles) e hidróxido potásico (20 g) en n-butil alcohol (100 ml) y se calienta a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. Se evapora el disolvente y se reparte el residuo entre tolueno y agua. Se separa la fase tolueno, se lava con agua, y se extrae con ácido clorhídrico acuoso 1M. Se alcaliniza el extracto ácido con hidróxido sódico acuoso al 10 % se extrae la mezcla con éter. Se lava el extracto etéreo con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro se filtra y se evapora el filtrado para dar 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo $\overline{a,d}$ ciclohepten-5,10-imina.

15

EJEMPLO 2

Resolución óptica

20

25

Se disuelve 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo $\overline{a,d}$ ciclohepten-5,10-imina racémica (3,93 g 0,0178 moles) y ácido (-) di-p-toluil-d-tartárico (6,88 g, 0,0178 moles) en 21 ml de acetona. Se siembra la solución y, después de varias horas de reposo a la temperatura ambiente, se recoge la sal cristalina. Este producto se recristaliza repetidamente de acetona hasta rotación constante. Se suspende la sal en agua fría, se agita con hidróxido sódico acuoso y se extrae la base en éter. El extracto etéreo, lavado y secado, se evapora a sequedad a presión reducida quedando la (-)-5-metil-10,11-dihidro-5-dibenzo

1 $[\alpha, d]$ -ciclohepten-5,10-imina como sólido residual. p.f.
71,5-73,5°C.

5 Se evaporan las aguas madres acetónicas de la cris-
talización inicial del isómero (-) hasta sequedad y a presión
reducida. Se agita con hidróxido sódico acuoso una suspensión
del vidrio residual en agua fría y se extrae la base en éter.
Se concentra el extracto etéreo, lavado y secado, para obte-
nerse la base (+) ópticamente impura en forma de sólido resi-
dual. Este producto (2,27 g, 0,0103 moles) y ácido (+)di-p-
10 toluoil-1-tartárico (3,9 g, 0,0103 moles) se disuelven en 20
ml de acetona. Después de varias horas de reposo a la tempe-
ratura ambiente, se recoge la sal cristalina y se recristaliza
repetidamente de acetona hasta rotación constante, Se vuelve
a convertir la sal en la base en la forma previamente descri-
15 ta para obtenerse (+) 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo $[\alpha, d]$
ciclohepten-5,10-imina, p.f. 72-74°C.

EJEMPLO 2b

Resolución de (+)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo $[\alpha, d]$ ciclo-
hepten-5,10-imina

20 Isómero levógiro: A una solución de 66,1 g (0,299
moles) de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo $[\alpha, d]$ ciclonepten-
5,10-imina racémica en 107 ml de acetona caliente se agregan
115,4 g (0,299 moles) de ácido di-p-toluoil-d-tartárico disuel-
tos en 163 ml de acetona. Se agita la solución hasta hacerla
25 homogénea, se deja en reposo durante 18 horas a 25°C y después

1 se enfría en el congelador a 0°C durante 4 horas. La sal que
se forma se separa por filtración, se lava una vez con aceto
na fría, se recoge y se seca a 50°C (estufa de vacío) para
dar 82,97 g de (A) en forma de sólido blanco, $\{\alpha\}_{589}^D = -125,9^\circ$
5 (etanol absoluto), p.f. 141-146°C (espuma). El filtrado del
sólido A se concentra a sequedad a vacío y el residuo sólido
B se utiliza en la preparación del isómero dextrógiro (véase
a continuación).

10 La sal A se disuelve en 3450 ml de acetona a ebu-
llición, se filtra, se concentra a 1500 ml, se deja en reposo
durante 18 horas a 25°C y después se enfría en el congelador
a 0°C durante 4 horas. El precipitado se separa por filtración
se lava una vez con acetona fría, se recoge y se seca a 60°C
15 (estufa de vacío) para dar 45,5 g de C en forma de sólido blan-
co, $\{\alpha\}_{589}^D = -131,9^\circ$ (etanol absoluto), p.f. 142-144°C (espuma).

Se tratan 44,8 g (0,0737 moles) de la sal C resuel-
ta con 300 ml de hidróxido sódico al 10 % y 300 ml de éter die-
tílico y la mezcla se agita hasta que se disuelve el sólido.
20 Se separa la capa etérea, se seca sobre sulfato magnésico, se
filtra y se evapora a sequedad a vacío para dar 16,0 g de un
aceite incoloro homogéneo por TLC (sílice GF eluida con meta-
nol:cloroformo 1:9). Por cristalización en 40 ml de ciclohexa-
no se obtienen 14,16 g de (-)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo
25 $\overline{[a, d]}$ ciclohepten-5,10-imina en forma de sólido blanco, $\{\alpha\}_{589}^D =$
 $-160,8^\circ$ (c = 0,032 g/2 ml de etanol), p.f. 68,5-69,5°C.

1 Isómero dextrógiro: El residuo B de la preparación
del isómero levógiro se convierte en la forma básica libre por
agitación con 300 ml de hidróxido sódico al 10 % y 300 ml de
éter dietílico hasta que el sólido se disuelve. La capa etérea
5 se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y el disolvente se
separa a presión reducida para dar 37,9 g de un aceite naran-
ja que se disuelve en 61 ml de acetona caliente y se trata con
una solución de 69,3 g (0,171 moles) de monohidrato de ácido
di-p-toluoil-1-tartárico en 98 ml de acetona. La solución se
10 agita hasta que se vuelve homogénea, se deja en reposo durante
18 horas a 25°C y después se enfría en un congelador a 0°C du-
rante 4 horas. La sal que se forma se separa por filtración, se
lava una vez con acetona fría, se recoge y se seca a 60°C
(estufa de vacío) para dar 68,8 g de D en forma de sólido blan-
co, $\left\{ \begin{array}{l} \text{D} \\ \text{D} \end{array} \right\}_{589} = + 127,1^{\circ}$ (etanol absoluto), p.f. 136-144°C (espuma).

15 La sal D se disuelve en 2900 ml de acetona a ebulli-
ción, se filtra, se concentra a 900 ml, se deja en reposo duran-
te 18 horas a 25°C y después se enfría en el congelador a 0°C
durante 4 horas. El precipitado se separa por filtración, se
20 lava una vez con acetona fría, se recoge y se seca a 60°C (es-
tufa de vacío) para dar 36,5 g de E en forma de sólido blanco
 $\left\{ \begin{array}{l} \text{E} \\ \text{E} \end{array} \right\}_{589} = + 132,0^{\circ}$ (etanol absoluto), p.f. 142-144°C (espuma).

25 Se trata 36,5 g (0,0601 moles) de la sal E resuel-
ta con 300 ml de hidróxido sódico al 10 % y 300 ml de éter
dietílico y la mezcla se agita hasta que el sólido se disuelve.

1 Se separa el éter, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra
y evapora a sequedad a vacío para dar 12,6 g de un aceite in-
coloro homogéneo por TLC (sílice GF eluída con metanol: cloro
5 formo 1:9). Por cristalización en 25 ml de ciclohexano se ob-
tienen 11,26 g de (+)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo $\underline{[a, d]}$
ciclohepten-5,10-imina en forma de sólido blanco, $\left\{ \right\} \frac{20}{589} = +$
161,4° ($c = 0,038$ g/2 ml de etanol), p.f. 68,5-69,0°C.

EJEMPLO 2c

Hidrógeno-maleato de (+)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo

10 $\underline{[a, d]}$ ciclohepten-5-imina

Una solución de 10,05 g (0,0454 moles) de (+) -5-
metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo $\underline{[a, d]}$ ciclohepten-5,10-imina en
25 ml de etanol absoluto se filtra en un matraz y el filtro se
lava con etanol absoluto hasta un volumen final del filtrado
15 de 40 ml. Se filtra en el mismo matraz una solución de 5,27
g (0,0454 moles) de ácido maleico en 20 ml de etanol absoluto.
Se mezclan los filtrados combinados, se siembran, se mantienen
a la temperatura ambiente durante un corto tiempo y después se
refrigeran durante la noche. Se recoge la sustancia cristalina
20 y se seca para dar hidrógeno-maleato de (+)-5-metil-10,11-dihi-
dro-5H-dibenzo $\underline{[a, d]}$ ciclohepten-5,10-imina, p.f. 208,5-210°C;
 $\left\{ \right\} \frac{20}{D} + 114^\circ$, ($c = 0,0128$ g/2 ml de etanol).

Los ejemplos siguientes ilustran la N-alkilación
para producir el compuesto (I) donde R es distinto que hidró-
25 geno.

1

EJEMPLO 3

12-bencil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-imina

5 A una solución de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5,10-imina (2,35 g) y benzaldehido (1,1 g) en THF (100 ml) se le añade ácido acético (1 ml) y ciano borohidruro de sodio (1,0 g). Se agita la mezcla durante dos días, se filtra y se evapora el filtrado. Se mezcla el residuo formando una suspensión con NH₄OH acuoso 1N y se extrae con HCCl₃.
10 Se seca el extracto clorofórmico sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora, Se recristaliza el residuo de etanol para dar 12-bencil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-imina.

EJEMPLO 4

15

12-Etil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-imina.

20 Se trata con cloruro de acetilo (1,5 g) gota a gota una solución, enfriada con hielo, de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-imina (2,35 g) y trietilamina (2,0 g) en éter (100 ml). Al cabo de 10 horas se lava la solución con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora el filtrado a sequedad. Se redisuelve el residuo en éter (200 ml) y se añaden 400 mg de LiAlH₄. Se agita la suspensión resultante durante 24 horas. Se añade agua lentamente y se filtra la suspensión resultante. Se seca el filtrado sobre sulfa-
25

1 to sódico, se filtra y se evapora el filtrado para dar 12-etil
-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo $\overline{[a,d]}$ ciclohepten-5,10-imina.

EJEMPLO 5

5 12-Bencil-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenzo $\overline{[a,d]}$ ciclohepten
-5,10-imina

Una mezcla de 2,45 g de 10,11-dihidro-5-metil-5H-
dibenzo $\overline{[a,d]}$ ciclohepten-5,10-imina, 1,9 g de cloruro de ben-
cilo, 3,2 g de carbonato sódico anhidro y 50 ml de benceno se-
co se agita a la temperatura de reflujo durante 4 días. Se
10 filtra la mezcla y se evapora el filtrado al vacío para dar
3,1 g de producto en forma de sólido oleoso, p.f. 107-111°C.
Este se recristaliza dos veces de etanol al 95 % para dar 1,85
g de 12-bencil-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenzo $\overline{[a,d]}$ -ciclo-
hepten-5,10-imina, p.f. 111-114°C, en forma de cristales blan-
cos.

EJEMPLO 6

Preparación de tabletas

Las tabletas que contienen 1,0, 2,0, 25,0, 26,0
50,0 y 100,0 mg, respectivamente, de 10,11-dihidro-5-metil-
20 12-bencil-5H-dibenzo $\overline{[a,d]}$ ciclohepten-5,10-imina se preparan
como se indica a continuación.

TABLA PARA DOSIS QUE CONTIENEN DE
1-25 MG de COMPUESTO ACTIVO

1	10,11-dihidro-5-metil-12-bencil 5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10- imina	<u>Cantidad - mg</u> 1.0 2,0 25,0
	Celulosa microcristalina	49,25 48,75 37,25
5	Almidón de maiz comestible modificado,	49,25 48,75 37,25
	Estearato magnésico	0,50 0,50 0,50

TABLA PARA DOSIS QUE CONTIENEN DE
26-100 MG DE COMPUESTO ACTIVO

10	10,11-dihidro-5-metil-12-bencil 5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10- imina	<u>Cantidad - mg</u> 26,0 50,0 100,0
	Celulosa microcristalina	25,0 100,0 200,0
15	Almidón de maiz comestible modificado	2,21 4,25 8,5
	Estearato magnésico	0,39 0,75 1,5

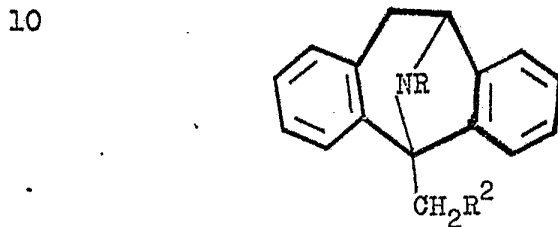
Todo el compuesto activo, lactosa, y una porción
del almidón de maiz se mezclan y granulan formando una pasta
de un 10 % de almidón de maiz. El granulado resultante se tamiza,
se seca y se mezcla con el restante almidón de maiz y el
estearato de magnesio. El granulado resultante se comprime des-
pués en tabletas que contienen 1,0 mg. 2,0 mg, 25,0 mg, 26,0 mg
50,0 mg y 100,0 mg de ingredientes activo por tableta. Otras
tabletas se preparan empleando los mismos procedimientos y can-

1 cantidades equivalentes de excipientes con cantidades equivalentes de cualquiera de los nuevos compuestos de la presente invención.

5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

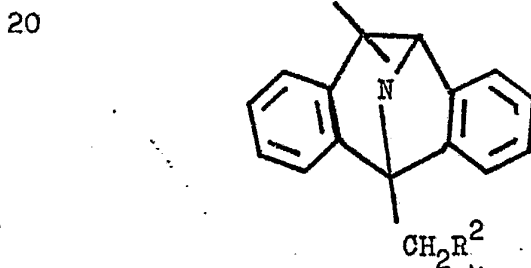
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevas dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-iminas sustituidas de fórmula:



15 en el que R es hidrógeno, metilo, etilo o bencilo; y
 R² es hidrógeno, metilo o -CH₂OH,
 caracterizado porque consiste en:

 a) someter a reacción de hidrólisis un compuesto de
fórmula:
 AlquilOOC



25 para producir el compuesto donde R es hidrógeno;

1 b) si se desea, someter a reacción de N-alquilación
el producto procedente de la etapa anterior para obtener el com-
puesto donde R es metilo, etilo o bencilo; y

5 c) a continuación, si se desea, resolver el compuesto
obtenido en un enantiómero dextrógiro.

2.- Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREFARACION DE NUEVAS DIBENZO [a,d]
CICLOHEPTEN-5,10-IMINAS SUSTITUIDAS.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva, que consta de diecisiete páginas
mecanografiadas.

Madrid, 9 de Agosto de 1.979

15

BERNARDO UNGRIA

D.P.



20

25