



No. 359.545

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: TANABE SEIYAKU CO., LTD.

RESIDENCIA: 21 Doshō-machi, 3-chome, Higashi-ku,

OSAKA, Japón

ENUNCIADO: ^X "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

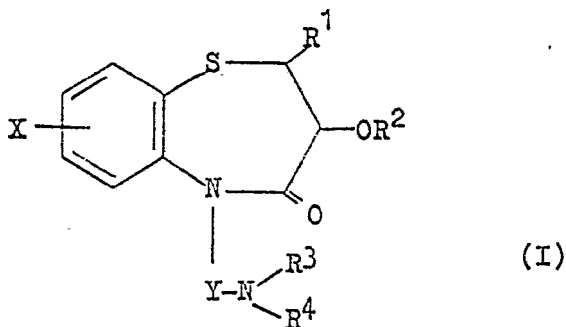
DE DERIVADOS DE BENZOTIAZEPINA"

Prioridad: Patentes japonesas n.º 69545/67 del 28-10-67
Parcial " 69546/67 28-10-67
" 41789/68 17-6-68



1 Este invento se refiere a nuevos derivados de benzo-
tiazepina y a la preparación de los mismos.

Dichos derivados de benzotiazepina se pueden represen-
tar por la fórmula:



10 donde R¹ es un grupo fenilo sustituido o no con 1 a 3 grupos
alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo,
butilo, etc.), grupos alcoxilo inferior (v.g. metoxi, etoxi,
propoxi, isopropoxi, butoxi, etc.) o átomos de halógeno (v.
15 g. cloro, bromo, etc.), R² es un átomo de hidrógeno o un
grupo alcanoilo inferior (v.g. acetilo, propionilo, butirilo,
etc.), R³ y R⁴ son ambos un grupo alquilo inferior (v.g.
metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc.), X es un
átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (v.g. cloro, bro-
20 mo, etc.) e Y es un grupo alquileno de 2 ó 3 átomos de car-
bono (v.g. trimetileno, propileno, etc.).

25 Con anterioridad se ha informado que la tiazesima [es
decir, 2-fenil-5-(β-dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzo-
tiazepin-4(5H)-ona] ejerce una acción antidepresora [véase
Freeman et al., Current Therapeutic Research, 7, 655 (1965);
Berry et al., British Journal Psychiat. 114, 203 (1968);
Krapcho et al., J. Medical Chemistry, 9, 191 (1966)]. Ahora
se ha encontrado que los derivados de la benzotiazepina (I)
tienen una actividad antidepresora casi igual a la de la tiaz-
30 zesima con una toxicidad notablemente menor. En particular,



1 comparados con la tiazesima en lo que se refiere a la pro-
porción relativa entre la dosis tóxica máxima (a la que nos
referiremos en adelante como "DTM") (inyección intraperito-
neal) y la actividad antidepresora, son excelentes antide-
5 presores los siguientes compuestos: 2-(4-metilfenil)-3-hi-
droxi-5-(β -dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-
4(5H)-ona (hidrocloruro); 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-5-(β -
dimetilaminoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-
4(5H)-ona (hidrocloruro); 2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-(β -
10 dimetilaminoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-
ona (hidrocloruro); 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-5-(β -dime-
tilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (hi-
drobromuro); 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-5-(γ -dimetilamino-
n-propil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona
15 (hidrocloruro), etc. También se ha comprobado mediante el
ensayo de la varilla giratoria que el efecto coordinante mo-
tor de los derivados de benzotiazepina (I) sobre ratones es
prácticamente nulo o notablemente más débil que el de la
tiazesima.

20 Además, los derivados de benzotiazepina (I) ejercen
una potente acción tranquilizante, siendo algunos de ellos
comparables o superiores al clorodiazepóxido. En particular,
los siguientes compuestos son aparentemente superiores al
clorodiazepóxido tanto en lo que se refiere a su actividad
25 tranquilizante como a la proporción relativa DTM/actividad
tranquilizante: 2-(4-metilfenil)-3-hidroxi-5-(β -dimetilami-
noetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (hidroclo-
ruro); 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-5-(β -dimetilaminoetil)-
7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (hidrocloru-
30 ro), etc. El hecho anterior es bastante característico de



1 los derivados de benzotiazepina (I), porque se ha comprobado
que la tiazesima no posee prácticamente ninguna acción tran-
quilizante.

5 Además, los derivados de benzotiazepina (I) presentan
una acción vasodilatadora coronaria más intensa que la de
la papaverina. Algunos de ellos, por ejemplo 2-(4-metoxi-
fenil)-3-acetoxi-5-(β -dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-
benzotiazepin-4(5H)-ona (hidrocloruro), presentan una poten-
10 cia tan alta que es casi igual o superior a la del dipiri-
damol (es decir, 2,6-di[di(2-hidroxietil)amino]-4,8-dipipe-
ridinopirimido[5,4-d]pirimidina).

La toxicidad de los derivados de benzotiazepina (I)
es relativamente baja. Por ejemplo, la toxicidad aguda de
2-(4-metoxifenil)-3-acetoxi-5-(β -dimetilaminoetil)-2,3-dihi-
15 dro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (hidrocloruro) cuando se ad-
ministra a ratones es de DL_{50} = aproximadamente 70 mg/kg
(vía intravenosa) o alrededor de 1000 mg/kg (vía oral).

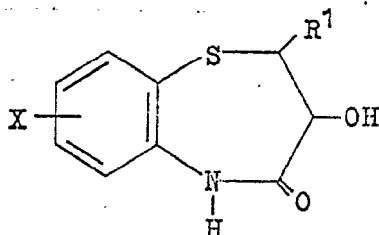
Por lo tanto, los derivados de benzotiazepina (I) y
sus sales no tóxicas de adición con ácido son útiles como
20 antidepresores, tranquilizantes y vaso-dilatadores corona-
rios. Sus dosis unidad o cantidades terapéuticamente efecti-
vas pueden variar entre amplios límites, por ejemplo, entre
0,5 y 500 mg aproximadamente, según la edad del paciente, el
grado de efecto terapéutico deseado, la clase de actividad
25 terapéutica requerida y similares. En general, no obstante,
una dosis diaria adecuada del derivado de benzotiazepina (I)
o de sus sales no tóxicas de adición con ácido para una per-
sona adulta puede estar comprendida aproximadamente entre
100 y 400 mg, cuando se emplea como antidepresivo o como
30 tranquilizante. En el caso de que se pretenda conseguir el



1 efecto como vasodilatador coronario, la dosis debe ser re-
ducida considerablemente. Por ejemplo, el compuesto más po-
tente en la actualidad, es decir 2-(4-metoxifenil)-3-aceto-
xi-5-(β-dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-
5 4(5H)-ona, es eficaz para mejorar los síntomas coronarios
agudos o crónicos tales como la insuficiencia coronaria, la
angina de pecho o el infarto cardiaco, a una dosis diaria
de unos 10 mg por vía intravenosa y de unos 30 a 60 mg por
vía oral para personas adultas. A estas dosis, el paroxismo
10 de la angina de pecho puede ser evitado eficazmente.

De acuerdo con el presente invento, los nuevos deriva-
dos de benzotiazepina (I) pueden ser preparados haciendo
reaccionar una sal de metal alcalino del compuesto represen-
tado por la fórmula:

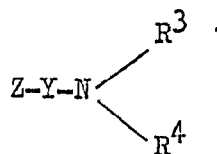
15



(II)

20

donde R¹ y X son los definidos anteriormente, con un haluro
de aminoalquilo representado por la fórmula:



(III)

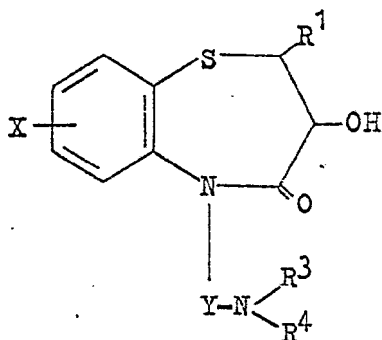
25

donde R³, R⁴ e Y son los definidos anteriormente y Z es un
átomo de halógeno (v.g. cloro, bromo, etc.) y optativamente
acilando el compuesto resultante representado por la fór-
mula:

30



1



(Ia)

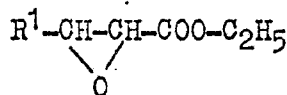
5

10

donde R¹, R³, R⁴, X e Y son cada uno de ellos los definidos anteriormente, siguiendo un método convencional.

El compuesto de partida (II) se obtiene fácilmente, por ejemplo condensando un 2-aminotiofenol, conteniendo o no un átomo de halógeno en el anillo bencénico, con un éster epoxialcanoico de fórmula:

15



20

donde R¹ es el definido anteriormente, a temperatura elevada. Los ejemplos preferidos del compuesto (II) son los siguientes: 2-fenil-3-hidroxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona; 2-(4-metilfenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona; 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona; 2-(2,4-dimetoxifenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona; 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona; 2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona; 2-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona; 2-fenil-3-hidroxi-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona; 2-(4-metilfenil)-3-hidroxi-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona; 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzo-

25

30



1 tiazepin-4(5H)-ona; 2-(2,4-dimetoxifenil)-3-hidroxi-7-cloro-
2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona; 2-(3,4,5-trimetoxi-
fenil)-3-hidroxi-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-
4(5H)-ona; 2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-7-cloro-2,3-dihidro-
5 1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona; 2-(2,4-diclorofenil)-3-hidro-
xi-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, etc.

10 Antes de someterlo a reacción en el procedimiento de
este invento, el compuesto (II) se convierte en su sal de
metal alcalino, por ejemplo tratándolo con un metal alcali-
no (v.g. sodio, potasio, etc.), un hidruro de metal alcalino
(v.g. hidruro sódico, hidruro potásico, etc.) o una amida
de metal alcalino (v.g. amida sódica, amida potásica, etc.)
en un disolvente (v.g. dioxano, tolueno, xileno, dimetil-
sulfóxido, etc.), generalmente a una temperatura compendi-
15 da entre unos 20°C y 40°C durante 1 hora aproximadamente.

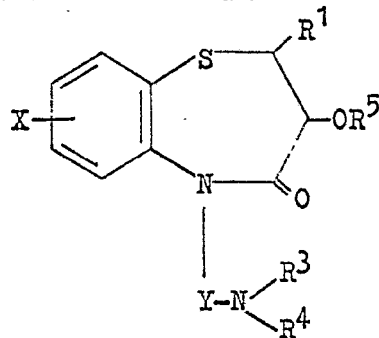
20 La sal de metal alcalino del compuesto (II) así prepa-
rada se hace reaccionar después con un haluro de aminoalqui-
lo (III). La sal de metal alcalino producida en la mezcla
de reacción puede ser utilizada como tal para esta reacción
sin aislarla y el mismo disolvente que se ha empleado en la
preparación de dicha sal de metal alcalino es también ade-
cuado para la reacción. Esta puede llevarse a cabo incluso
a la temperatura ambiente pero se prefiere realizarla con
calefacción a unos 40-80°C durante 1 a 6 horas aproxima-
25 mente.

30 La acilación optativa del compuesto (Ia) así produci-
do puede llevarse a cabo siguiendo un procedimiento conven-
cional. Por ejemplo, el compuesto (Ia) se trata con un áci-
do alcanoico inferior (v.g. ácido acético, ácido propióni-
co, ácido butírico, etc.) en presencia de un agente deshi-

25
OCT 1952

1 dratante (v.g. ácido polifosfórico, anhídrido fosfórico,
ácido sulfúrico concentrado, etc.) o con un derivado reac-
tivo de un ácido alcanoico inferior tal como un anhídrido
alcanoico inferior (v.g. anhídrido acético, anhídrido pro-
5 piónico, etc.) o un haluro de alcanoilo inferior (v.g. clo-
ruro de acetilo, bromuro de acetilo, cloruro de propionilo,
cloruro de butirilo, cloruro de caproilo, etc.). Cuando el
agente de acilación es un haluro de alcanoilo inferior, se
prefiere la presencia de una base (v.g. piridina, trietil-
10 amina, dimetilanimilina, etc.) en el sistema reaccionante. La
acilación se efectúa normalmente a la temperatura ambiente
o a temperatura elevada durante un periodo de tiempo sufi-
ciente. El producto resultante de la acilación está repre-
sentado por la siguiente fórmula:

15



(Ib)

20

donde R¹, R³, R⁴, X e Y son los definidos anteriormente y
R⁵ es un grupo alcanoilo inferior (v.g. acetilo, propionilo,
butirilo, etc.).

25

El derivado de benzotiazepina (I) así obtenido, es de-
cir el compuesto (Ia) o el compuesto (Ib), puede ser conver-
tido en sus sales de adición con ácido por tratamiento con
un ácido orgánico o inorgánico (v.g. ácido acético, oxálico,
malónico, tartárico, málico, cítrico, láctico, glucónico,
30 aspártico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico,

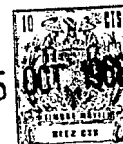
30



1 perclórico, etc.) en un disolvente adecuado (v.g. agua, me-
tanol, etanol, etc.).

5 Para uso médico, los derivados de benzotiazepina (I)
y sus sales no tóxicas de adición con ácidos pueden ser em-
pleados en forma de preparaciones farmacéuticas que los con-
tienen en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o
inorgánico, adecuado para aplicación entérica o parentérica.
Es especialmente ventajosa la administración por vía oral
mediante el uso de tabletas, cápsulas, polvos o en forma lí-
10 quida como suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes.
Cuando se forman tabletas, pueden emplearse los excipientes
habituales (v.g. citrato sódico, lactosa, celulosa micro-
cristalina, almidón, etc.), agentes lubricantes (v.g. ácido
silícico anhidro, aceite de castor hidrizado, estearato mag-
15 nésico, laurilsulfato sódico, talco, etc.) y agentes aglu-
tinantes (v.g. pasta de almidón, glucosa, lactosa, goma
arábiga, gelatina, manitol, trisilicato magnésico, talco,
etc.). Cuando se administran en forma líquida, pueden em-
plearse los vehículos líquidos convencionales. En el caso
20 de las preparaciones sólidas, cada unidad de dosificación
del ingrediente activo puede contener aproximadamente de
5 a 95 % del mismo calculado sobre el peso de la composi-
ción total, siendo el resto los vehículos farmacéuticos con-
vencionales. Cuando el agente terapéutico se emplea como so-
25 lución acuosa, es decir para inyección, la solución puede
contener alrededor de 0,05 a 0,5 % del mismo sobre el peso
de la solución total.

En los siguientes ejemplos se dan las realizaciones
prácticas y actualmente preferidas del presente invento.



1

EJEMPLO 1

5

Sobre 13 ml de dimetilsulfóxido se añaden 0,6 g de hidruro sódico al 43,9 % y la mezcla resultante se agita a 60°C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Después de añadir 0,9 g de 2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora.

10

Se añade gota a gota a la mezcla una solución de 0,5 g de cloruro de β -dimetilaminoetilo en 3 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla resultante se calienta a 60°C durante 1 hora. A continuación la mezcla de reacción se vierte sobre agua de hielo y se extrae con éter. La capa etérea se extrae con ácido clorhídrico al 10 %. La capa acuosa se alcaliniza con carbonato potásico y se extrae de nuevo con éter. Se seca la

15

capa etérea y se evapora para separar el éter obteniéndose con ello 0,76 g de cristales. Después de recristalización de los cristales en etanol, se obtienen 0,65 g de 2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-(β -dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona que funde a 108-110°C. El producto se disuelve en éter y se hace burbujear por la solución cloruro de hidrógeno gaseoso. El hidroccloruro resultante se recristaliza en etanol con lo que se obtienen unos cristales que funden a 215-217°C.

20

EJEMPLO 2

25

Sobre 13 ml de dimetilsulfóxido se añaden 0,6 g de hidruro sódico al 43,9 % y la mezcla resultante se agita a 60°C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Después de la adición de 1,5 g de 2-(4-metilfenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona a la temperatura ambiente, la mezcla se agita a la misma temperatura durante 1 hora.

30



1 Se añade gota a gota a la mezcla resultante una solu-
ción de 0,74 g de cloruro de β -dimetilaminoetilo en 3 ml de
dimetilsulfóxido y después se calienta a 50°C durante 50 mi-
nutos. La mezcla de reacción se trata como en el Ejemplo 1
5 obteniéndose 1,68 g de 2-(4-metilfenil)-3-hidroxi-5-(β -dime-
tilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona en
forma de aceite. El aceite se disuelve en éter y se hace
burbujear por la solución cloruro de hidrógeno gaseoso. El
hidrocloruro resultante se recristaliza en metanol con lo
10 que se obtienen 1,13 g de cristales que funden a 238-241°C.

EJEMPLO 3

 A la mezcla de reacción formada por 98 mg de hidruro
sódico al 43,9 % y 10 ml de dimetilsulfóxido se añaden a la
temperatura ambiente 0,6 g de 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-
15 7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona. Después de
agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se añade
gota a gota a la mezcla una solución de 0,23 g de cloruro
de β -dimetilaminoetilo en 2 ml de dimetilsulfóxido y la mez-
cla resultante se calienta a 45-50°C durante 1,5 horas. La
mezcla de reacción se trata como en el Ejemplo 1 produciendo
20 550 mg de base libre cruda de 2-(4-metoxifenil)-3-hidro-
xi-5-(β -dimetilaminoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotia-
zepin-4(5H)-ona. La base se cristaliza añadiendo una peque-
ña cantidad de éter y los cristales resultantes se recogen
por filtración dando 320 mg de la base libre que funde a
25 145-147°C. La base libre se convierte en su hidrocloruro co-
mo en el Ejemplo 1. Cuando se recristaliza en etanol, se
obtienen 310 mg del hidrocloruro en forma de cristales que
funden a 217-220°C.



EJEMPLO 4

1 A la mezcla de reacción formada por 0,24 g de hidruro
sódico al 43,9 % y 15 ml de dimetilsulfóxido, se añaden a
la temperatura ambiente 1,5 g de 2-(4-clorofenil)-3-hidro-
5 xi-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona. Después
de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, se añade
gota a gota a la mezcla una solución de 0,61 g de cloruro
de β -dimetilaminoetilo en 3 ml de dimetilsulfóxido y des-
pués se calienta a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reac-
10 ción se trata como en el Ejemplo 1 obteniéndose 1,24 g del
hidrocloruro de 2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-(β -dimetil-
aminoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona,
p.f. 194-197°C (recristalizado en una mezcla de etanol y
éter).

15 De la misma forma que en el Ejemplo 1, se obtienen los
siguientes compuestos: perclorato de 2-(3,4,5-trimetoxife-
nil)-3-hidroxi-5-(β -dimetilaminoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-
1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, p.f. 145-150°C (recristaliza-
do en etanol); hidrocloruro de 2-(4-metilfenil)-3-hidroxi-
20 5-(β -dimetilaminoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiaze-
pin-4(5H)-ona, p.f. 178-180°C (recristalizado en etanol);
hidrocloruro de 2-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-5-(β -dimetil-
aminoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona,
p.f. 217-219°C (recristalizado en etanol), etc.

EJEMPLO 5

25 A una solución de 1,5 g de 2-fenil-3-hidroxi-2,3-dihidro-
1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona en 25 ml de dioxano se aña-
den 0,3 g de hidruro sódico al 43,9 % a 25°C y la mezcla se
agita a la misma temperatura durante 1 hora. Después de agi-
30 tar a unos 40°C durante 30 minutos más, se añade gota a



1 gota una solución de 0,87 g de cloruro de β -dimetilaminoeti-
lo en 5 ml de dioxano, a 20°C. Después la mezcla resultante
se agita a 55-65°C durante 5 horas. Se evapora la mezcla de
reacción a presión reducida para separar el disolvente y el
5 residuo se disuelve en cloroformo y se extrae con ácido clor-
hídrico al 10 %. La capa acuosa se alcaliniza con carbonato
potásico y se extrae con éter. La capa etérea se lava con
agua, se seca y se evapora para separar el éter produciendo
con ello 500 mg de cristales que se recristalizan en etanol
10 dando 460 mg de 2-fenil-3-hidroxi-5-(β -dimetilaminoetil)-
2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona que funde a 123-
124°C. El hidrocioruro funde a 215-218°C (recristalizado en
etanol).

EJEMPLO 6

15 A una solución de 3,0 g de 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-
2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona en 60 ml de dioxano
se añaden 0,55 g de hidruro sódico al 43,9 %, a la tempera-
tura ambiente y la mezcla se agita a la misma temperatura
durante 1,5 horas. Se añade gota a gota, a 20°C, una solu-
20 ción de 1,46 g de cloruro de β -dimetilaminoetilo en 8 ml de
dioxano y después se agita a 60°C durante 6 horas. La mezcla
de reacción se trata como en el Ejemplo 5. Los cristales re-
sultantes se recristalizan en etanol dando 0,46 g de 2-(4-
metoxifenil)-3-hidroxi-5-(β -dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-
25 1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona que funde a 105-107°C. El hidro-
cloruro funde a 225-228°C (recristalizado en etanol).

De la misma forma que en el Ejemplo 5 se obtienen los
siguientes compuestos: hidrocioruro de 2-(3,4-dimetoxifenil)-
3-hidroxi-5-(β -dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotia-
30 zepin-4(5H)-ona, p.f. 149-151°C (recristalizado en etanol);



1 hidrobromuro de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-hidroxi-5-(β -di-
metilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona,
p.f. 179-180°C (recristalizado en una mezcla de etanol y
éter); hidrocioruro de 2-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-5-
5 (β -dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona,
p.f. 215-217°C (recristalizado en etanol); hidrocioruro de
2-fenil-3-hidroxi-5-(β -dimetilaminoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, p.f. 228-230°C (recristalizado en metanol); hidrocioruro de 2-(3,4-dimetoxifenil)-
10 3-hidroxi-5-(β -dimetilaminoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-
benzotiazepin-4(5H)-ona, p.f. 154-156°C (recristalizado en
etanol), etc.

EJEMPLO 7

15 Una mezcla de 0,6 g de hidruro sódico al 43,9 % y 30 ml
de dimetilsulfóxido se agita a 60°C durante 1 hora en atmós-
fera de nitrógeno y se añaden a la misma, a la temperatura
ambiente, 3 g de 2-fenil-3-hidroxi-2,3-dihidro-1,5-benzo-
tiazepin-4(5H)-ona. Después de agitar a 25-28°C durante 1
hora, se añade gota a gota una solución de 1,75 g de cloru-
20 ro de γ -dimetilamino-n-propilo en 5 ml de dimetilsulfóxido
y la mezcla se calienta a 50-53°C durante 70 minutos. La mez-
cla de reacción se vierte sobre agua de hielo y se extrae
con cloroformo. La capa de cloroformo se extrae con ácido
clorhídrico al 10 %. La capa acuosa se alcaliniza con car-
25 bonato potásico y se extrae de nuevo con cloroformo. La ca-
pa de cloroformo se seca y se evapora para separar el disol-
vente con lo que se obtienen 3,0 g de 2-fenil-3-hidroxi-5-
(γ -dimetilamino-n-propil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-
4(5H)-ona que funde a 103-104°C. El producto se disuelve en
30 éter y se hace burbujear por la solución cloruro de hidró-



1 geno gaseoso. El hidrocioruro resultante se recristaliza en etanol dando unos cristales que funden a 198-199°C.

De la misma forma que en el Ejemplo 7 se obtienen los siguientes compuestos: hidrocioruro de 2-(4-metoxifenil)-
5 3-hidroxi-5-(γ -dimetilamino-n-propil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, p.f. 151-156°C (recristalizado en una mezcla de etanol y éter); hidrocioruro de 2-(3,4,5-trimeto-
xifenil)-3-hidroxi-5-(γ -dimetilamino-n-propil)-2,3-dihidro-
1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, p.f. 137-138°C (recristalizado
10 en una mezcla de etanol y acetona); hidrocioruro de 2-(4-metilfenil)-3-hidroxi-5-(γ -dimetilamino-n-propil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, p.f. 212-213°C (recristalizado en etanol); oxalato de 2-fenil-3-hidroxi-5-(γ -dimetilamino-n-propil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-
15 4(5H)-ona, p.f. 126-128°C (recristalizado en una mezcla de metanol y etanol); hidrocioruro de 2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-(γ -dimetilamino-n-propil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, p.f. 229,5-230,5°C (recristalizado en etanol); oxalato de 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-5-(α -metil- β -dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-
20 ona, p.f. 189-190°C (recristalizado en etanol), etc.

EJEMPLO 8

Una mezcla de 0,65 g de hidruro sódico al 43,9 % y
40 ml de dimetilsulfóxido se agita a 60°C durante 1 hora en
25 atmósfera de nitrógeno y se añaden, a la temperatura ambiente, 4 g de 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona. La mezcla resultante se agita a la misma temperatura durante 40 minutos y después a 40-45°C durante 20 minutos. Se añade gota a gota una solución
30 de 1,88 g de cloruro de γ -dimetilamino-n-propilo en 5 ml de



1 dimetilsulfóxido y la mezcla se agita a la temperatura am-
biente durante 1 hora y a 50-55°C durante otra hora. La mez-
cla de reacción se trata como en el Ejemplo 7 obteniéndose
4,4 g de la base libre cruda de 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-
5 5-(γ-dimetilamino-n-propil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzo-
tiazepin-4(5H)-ona en forma de sustancia viscosa. El produc-
to se disuelve en éter y se hace burbujear por la solución
cloruro de hidrógeno gaseoso. El hidrocloruro resultante se
recristaliza en una mezcla de etanol y éter para dar 3,56 g
10 de cristales que funden a 221-225°C.

EJEMPLO 9

Una mezcla de 2 g de 2-fenil-3-hidroxi-5-(β-dimetil-
aminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona en 20 ml
de anhídrido acético se calienta en un baño de agua durante
15 4 horas. La mezcla de reacción se evapora a presión reduci-
da para separar el anhídrido acético. El residuo se mezcla
con agua de hielo y se alcaliniza con bicarbonato sódico.
Los cristales precipitados se recogen por filtración obte-
niéndose 2,0 g de 2-fenil-3-acetoxi-5-(β-dimetilaminoetil)-
2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona. Hidrobromuro, p.f.
20 215-217°C (recristalizado de una mezcla de etanol y acetona).

EJEMPLO 10

A una solución de 1,4 g de 2-fenil-3-hidroxi-5-(β-dime-
tilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona en
25 5 ml de piridina se añaden 0,6 g de cloruro de caproilo
mientras se agita con refrigeración. Después de preservar
durante 2 días en un refrigerador, la mezcla de reacción se
vierte sobre agua de hielo y se extrae con cloroformo. La
capa de cloroformo se lava con agua, se seca y se evapora
30 para separar el disolvente. El residuo se disuelve en etanol



1 y se añade ácido perclórico al 60 %. El precipitado se re-
coge por filtración y se recristaliza en etanol dando 550 mg
de perclorato de 2-fenil-3-pentilcarboniloxi-5-(β -dimetil-
aminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona que fun-
5 de a 137-139°C (recristalizado en etanol).

EJEMPLO 11

Una mezcla de 1,5 g de 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-5-
(β -dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-
ona y 20 ml de anhídrido acético se calienta en un baño de
10 agua durante 5 horas. La mezcla de reacción se evapora a
presión reducida para separar el anhídrido acético y el pro-
ducto concentrado se vierte sobre agua de hielo. La mezcla
resultante se alcaliniza con bicarbonato sódico y se extrae
con cloroformo. La capa de cloroformo se seca y se evapora
15 para separar el disolvente. El residuo se disuelve en aceto-
na y se añade una solución etanólica que contiene cloruro de
hidrógeno con lo que se obtienen 1,53 g de hidrocloruro de
2-(4-metoxifenil)-3-acetoxi-5-(β -dimetilaminoetil)-2,3-
dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona que funde a 187-188°C.
20 Cuando se recristaliza en una mezcla de etanol y éter, el
punto de fusión asciende a 187,5-188,5°C.

De la misma forma que en el Ejemplo 11 se obtienen los
siguientes compuestos: oxalato de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-
3-acetoxi-5-(β -dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotia-
zepin-4(5H)-ona, p.f. 117-119°C (recristalizado en una mez-
25 cla de etanol y éter); hidrocloruro de 2-(4-metilfenil)-3-
acetoxi-5-(β -dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiaze-
pin-4(5H)-ona, p.f. 213-214°C. (recristalizado en una mez-
cla de etanol y éter); hidrocloruro de 4-fenil-3-acetoxi-5-
30 (β -dimetilaminoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-



1 4(5H)-ona, p.f. 199-200°C (recristalizado en una mezcla de
etanol y éter); hidrocioruro de 2-(4-metoxifenil)-3-aceto-
xi-5-(β-dimetilaminoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotia-
zepin-4(5H)-ona, p.f. 162-167°C (recristalizado en una mez-
5 cla de etanol y éter); hidrocioruro de 2-(4-clorofenil)-
3-acetoxi-5-(β-dimetilaminoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-
benzotiazepin-4(5H)-ona, p.f. 156-158°C (recristalizado en
una mezcla de etanol y éter), etc.

EJEMPLO 12

10 Una mezcla de 1,5 g de 2-fenil-3-hidroxi-5-(γ-dimetil-
amino-n-propil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona y
20 ml de anhídrido acético se calienta en un baño de agua
durante 5 horas. La mezcla de reacción se evapora a presión
reducida para separar el anhídrido acético y se añade agua
15 a la misma. La mezcla resultante se alcaliniza con bicarbo-
nato sódico y se extrae con cloroformo. La capa de cloroformo
se seca y se evapora para separar el disolvente. Se di-
suelven en acetona 1,67 g de la sustancia viscosa resultan-
te y se añade a la misma una solución etanólica conteniendo
20 cloruro de hidrógeno. De esta forma se obtienen 1,53 g de
hidrocioruro de 2-fenil-3-acetoxi-5-(γ-dimetilamino-n-pro-
pil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona en forma de
prismas que funden a 203-205°C (recristalizado en una mez-
cla de etanol y éter).

25 De la misma forma que en el Ejemplo 12 se obtienen los
siguientes compuestos: hidrocioruro de 2-(4-metilfenil)-3-
acetoxi-5-(γ-dimetilamino-n-propil)-2,3-dihidro-1,5-benzo-
tiazepin-4(5H)-ona, p.f. 203-204,5°C (recristalizado en una
mezcla de etanol y éter); hidrocioruro de 2-(3,4,5-trime-
toxicifenil)-3-acetoxi-5-(γ-dimetilamino-n-propil)-2,3-dihi-
30



- 1 dro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, p.f. 136-139°C (recristalizado en una mezcla de acetona y éter); hidrocioruro de
- 2-fenil-3-acetoxi-5-(γ-dimetilamino-n-propil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, p.f. 159-161°C (re-
- 5 cristalizado en una mezcla de etanol y éter); hidrocioruro de 2-(4-metoxifenil)-3-acetoxi-5-(γ-dimetilamino-n-propil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, p.f. 169-170°C (desc.) (recristalizado en una mezcla de etanol, acetona y éter); hidrocioruro de 2-(4-clorofenil)-3-acetoxi-5-
- 10 (γ-dimetilamino-n-propil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, p.f. 155-160°C (recristalizado en una mezcla de etanol, acetona y éter), etc.

EJEMPLO 13

- 15 A una solución de 2,0 g de 2-fenil-3-hidroxi-5-(γ-dimetilamino-n-propil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona en 6 ml de piridina se añaden 0,7 g de cloruro de propionilo mientras se agita y enfría. Después de agitar durante 2 horas, se añaden 0,3 g de cloruro de propionilo y la mezcla resultante se preserva en un refrigerador durante 20 horas.
- 20 La mezcla de reacción se vierte sobre agua de hielo y se extrae con cloroformo. La capa de cloroformo se seca y se evapora para separar el disolvente. Se disuelven 2,17 g de la sustancia viscosa resultante en acetona y se añaden 0,85 g de ácido metanosulfónico. El precipitado se recoge y se recristaliza en una mezcla de acetona y acetato de etilo para dar 0,74 g de metanosulfonato de 2-fenil-3-propioniloxi-5-(γ-dimetilamino-n-propil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona que funde a 132-133,5°C.
- 25

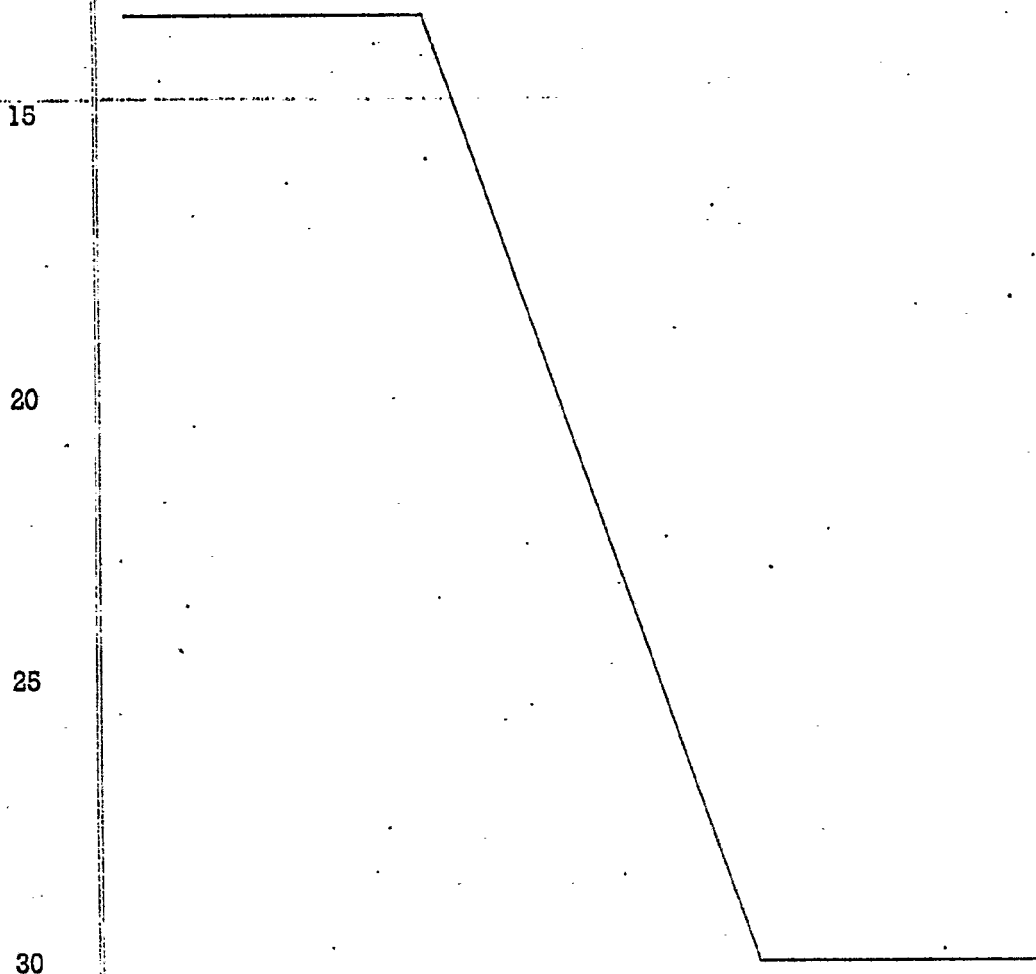
- 30 La actividad antidepresora de los derivados de benzotiazepina (I) obtenidos en los ejemplos anteriores se eva-



1 lúa por el efecto depresor sobre ratas lesionadas en el con-
ducto septal y está indicada en la Tabla I con la dosis tó-
xica máxima y la proporción relativa de DTM/DE₅₀.

5 La actividad tranquilizante de los derivados de benzo-
tiazepina (I) fue evaluada por el método de los ratones lu-
chadores [Fedeschi et al., J. Pharmacology & Experimental
Therapeutics, 125, 28 (1959)] y está indicada en la Tabla 2.

10 La actividad vasodilatadora coronaria de los derivados
de benzotiazepina (I) fue evaluada por el método de Langen-
dorff empleando corazones aislados de cobayas y por el efec-
to de aumento del flujo coronario en perros y está indicada
en la Tabla III.

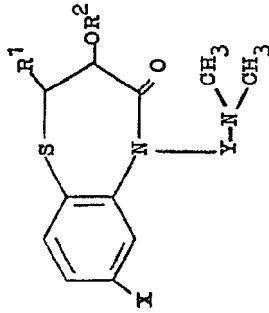


24 OCT. 1962



TABLA I

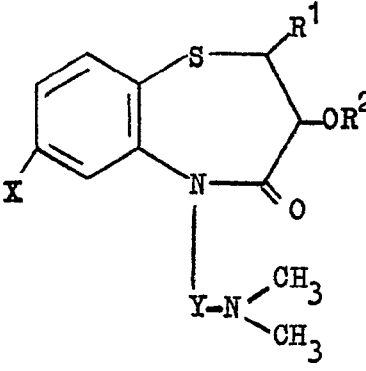
Compuasto de ensayo	R ¹		R ²	X	Y	DE ₅₀ (mg/kg)	DTM (mg/kg)	DTM/DE ₅₀
	Fórmula							
1			H	H	-(OH) ₂ ²⁻	42,04	>100	>2,38
5			"	"	"	35,35	>300	>8,48
			"	Cl	"	22,92	100	4,36
			"	"	"	105,06	>300	>2,82
			"	"	"	32,42	>300	>9,25
			"	"	"	120,22	>300	>2,50
10			"	H	"	45,05	>300	>6,66
			"	"	"	~62,5	100	~1,60
			"	"	"	~62,5	100	~1,50
			"	"	"	~62,5	100	~1,60
			"	Cl	"	~62,5	100	~1,60
15			"	H	-(OH) ₂ ³⁻	44,54	100	2,24
			"	"	"	~37,9	50	~1,32
			"	"	"	~37,9	100	~2,64
			"	Cl	"	~19,0	50	~2,63
			"	"	"	22,27	100	4,49
			"	"	"	~37,9	100	~2,64
20			"	H	-CH(OH) ₂	~113,8	>300	~2,63
			CH ₃ CO	"	-(OH) ₂ ²⁻	27,26	100	3,67
			"	"	"	~75,8	100	~1,32
			"	"	"	~75,8	100	~1,32
			"	Cl	"	~50,0	100	~2,00
25			"	"	"	~37,9	100	~2,64
			CH ₃ CO	H	-(OH) ₂ ³⁻	~25,0	100	~4,00
			"	"	"	~37,9	100	~2,64
			"	Cl	"	~75,8	100	~1,32
			"	"	"	~23,0	100	~4,00
30			C ₅ H ₁₁ CO	H	-(OH) ₂ ²⁻	~120,2	300	~2,50
						27,51	30	1,09



tiasesina

1

Compuesto de ensayo

Fórmula	R ¹
	4-clorofenilo
	4-metilfenilo
	4-metoxifenilo
	3,4,5-trimetoxifenilo
	4-clorofenilo
	2,4-diclorofenilo
	4-metoxifenilo
	3,4-dimetoxifenilo
	3,4,5-trimetoxifenilo
	2,4-diclorofenilo
	3,4-dimetoxifenilo
	fenilo
	3,4,5-trimetoxifenilo
	4-metilfenilo
	fenilo
4-metoxifenilo	
4-clorofenilo	
4-metoxifenilo	
fenilo	
4-metoxifenilo	
4-metilfenilo	
4-metoxifenilo	
4-clorofenilo	
fenilo	
4-metilfenilo	
fenilo	
4-metoxifenilo	
fenilo	

30

Tiazesina

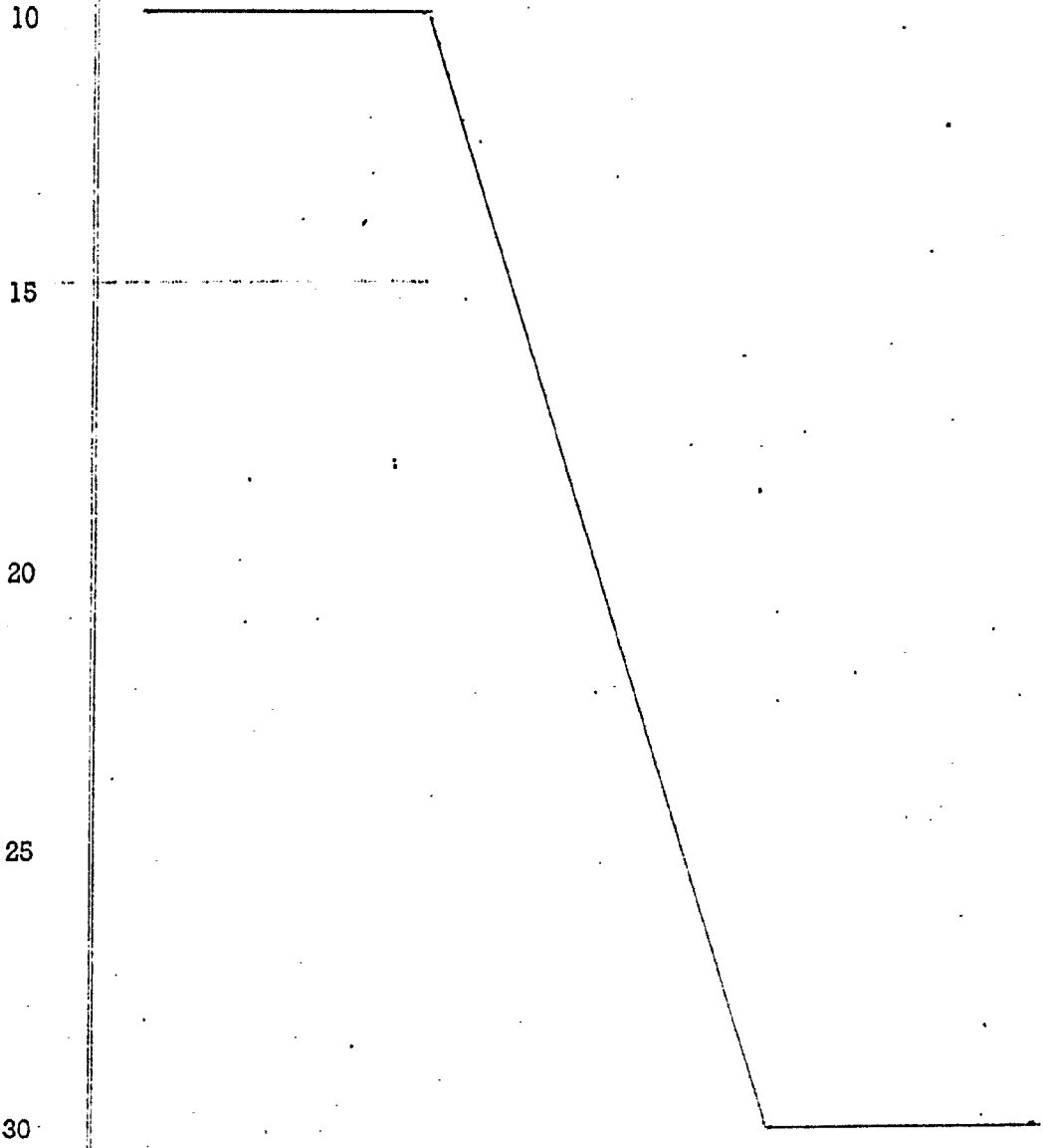
25 OCT. 1966²¹ -

TABLA I

R ¹	R ²	X	Y	DE ₅₀ (mg/kg)	DTM (mg/kg)	DTM/DE ₅₀
4-clorofenilo	H	H	-(CH ₂) ₂ -	42,04	>100	>2,38
4-metilfenilo	"	"	"	35,35	>300	>8,48
4-metoxifenilo	"	Cl	"	22,92	100	4,36
3,4,5-trimetoxifenilo	"	"	"	106,06	>300	>2,82
4-clorofenilo	"	"	"	32,42	>300	>9,25
2,4-diclorofenilo	"	"	"	120,22	>300	>2,50
4-metoxifenilo	"	H	"	45,05	>300	>6,66
3,4-dimetoxifenilo	"	"	"	~ 62,5	100	~1,60
3,4,5-trimetoxifenilo	"	"	"	~ 62,5	100	~1,60
2,4-diclorofenilo	"	"	"	~ 62,5	100	~1,60
3,4-dimetoxifenilo	"	Cl	"	~ 62,5	100	~1,60
fenilo	"	H	-(CH ₂) ₃ -	44,54	100	2,24
3,4,5-trimetoxifenilo	"	"	"	~ 37,9	50	~1,32
4-metilfenilo	"	"	"	~ 37,9	100	~2,64
fenilo	"	Cl	"	~ 19,0	50	~2,63
4-metoxifenilo	"	"	"	22,27	100	4,49
4-clorofenilo	"	"	"	~ 37,9	100	~2,64
4-metoxifenilo	"	H	-CH(CH ₃)CH ₂ -	~ 113,8	>300	~ >2,63
fenilo	CH ₃ CO	"	-(CH ₂) ₂ -	27,26	100	3,67
4-metoxifenilo	"	"	"	~ 75,8	100	~1,32
4-metilfenilo	"	"	"	~ 75,8	100	~1,32
4-metoxifenilo	"	Cl	"	~ 50,0	100	~ 2,00
4-clorofenilo	"	"	"	~ 37,9	100	~2,64
fenilo	CH ₃ CO	H	-(CH ₂) ₃ -	~ 25,0	100	~ 4,00
4-metilfenilo	"	"	"	~ 37,9	100	~2,64
fenilo	"	Cl	"	~ 75,8	100	~1,32
4-metoxifenilo	"	"	"	~ 25,0	100	~ 4,00
fenilo	C ₅ H ₁₁ CO	H	-(CH ₂) ₂ -	~ 120,2	300	~ 2,50
				27,51	30	1,09



1 Nota: Cada uno de los compuestos ensayados fue administrado
a ratas lesionadas en el conducto septal (machos
Wister; peso corporal, alrededor de 200 g) por in-
yección intraperitoneal de 1 ml por cada 100 g de
5 peso corporal de la solución preparada disolviendo el
compuesto en solución salina o en solución acuosa al
0,5 % de carboximetilcelulosa. El valor tabulado de
DE₅₀ es el más eficaz encontrado al cabo de 2 horas
de haber administrado el compuesto.



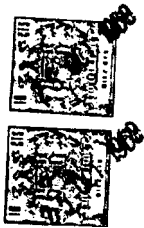
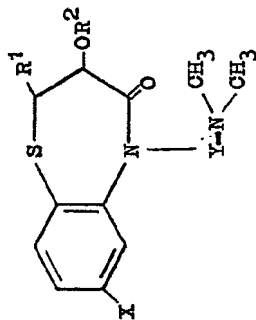


TABLA II

Compuesto de ensayo	R ¹	R ²	X	Y	DE50 (mg/kg)	DTM (mg/kg)	DTM/DE50
4-clorofenilo	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	~ 62,5	> 100	~ > 2,64
4-metilfenilo	"	"	"	"	38,25	> 300	> 7,85
4-metoxifenilo	"	Cl	Cl	"	22,92	100	4,15
3,4,5-trimetoxifenilo	"	"	"	"	107,5	> 300	> 2,79
4-clorofenilo	"	"	"	"	81,49	> 300	> 3,68
2,4-diclorofenilo	"	"	"	"	81,50	> 300	> 3,68
4-metoxifenilo	"	H	H	"	~ 125,0	> 300	~ > 2,40
4-metoxifenilo	"	"	"	-CH(CH ₃)CH ₂ -	~ 113,8	> 300	~ > 2,64
fenilo	CH ₃ CO	Cl	Cl	-(CH ₂) ₂ -	~ 37,9	100	~ 2,64
fenilo	"	"	"	-(CH ₂) ₃ -	~ 37,9	100	~ 2,64
Clorodiazepóxido					45,10	100	2,22
Tiazesima					inactivo	30	-



Nota: La actividad fue evaluada 30 minutos después de la inyección intraperitoneal del compuesto de ensayo.

1

5

10

15

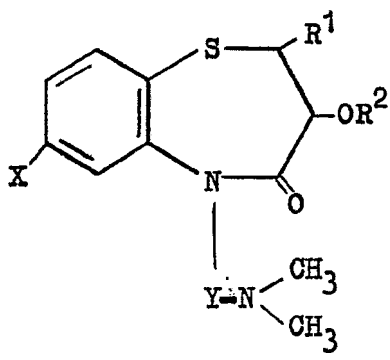
20

25

30

1

Compuesto de ensayo

Fórmula	R ¹
	4-clorofenilo
	4-metilfenilo
	4-metoxifenilo
	3,4,5-trimetoxifenilo
	4-clorofenilo
	2,4-diclorofenilo
	4-metoxifenilo
	4-metoxifenilo
	fenilo
	fenilo

15

Clorodiazepóxido

Tiazesima

20

Nota: La actividad fue evaluada 30 minutos de ensayo.

25

30

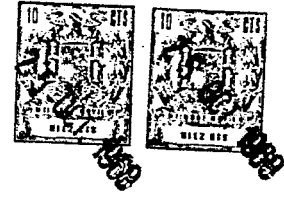


TABLA II

1	R ²	X	Y	DE ₅₀ (mg/kg)	DTM (mg/kg)	DTM/DE ₅₀
-clorofenilo	H	H	-(CH ₂) ₂ -	~ 62,5	>100	~ >2,64
-metilfenilo	"	"	"	38,25	>300	>7,85
-metoxifenilo	"	Cl	"	22,92	100	4,15
,4,5-trimetoxifenilo	"	"	"	107,5	>300	>2,79
-clorofenilo	"	"	"	81,49	>300	>3,68
,4-diclorofenilo	"	"	"	81,50	>300	>3,68
-metoxifenilo	"	H	"	~ 125,0	>300	~ >2,40
-metoxifenilo	"	"	-CH(CH ₃)CH ₂ -	~ 113,8	>300	~ >2,64
fenilo	CH ₃ CO	Cl	-(CH ₂) ₂ -	~ 37,9	100	~ 2,64
fenilo	"	"	-(CH ₂) ₃ -	~ 37,9	100	~ 2,64
				45,10	100	2,22
				inactivo	30	-

ad fue evaluada 30 minutos después de la inyección intraperitoneal del compuesto



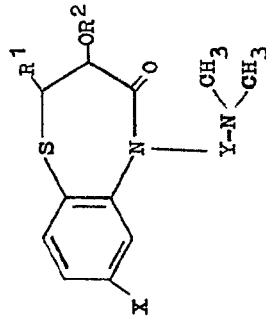
TABLA III

Compuesto de ensayo

Fórmula

Relación de potencia

	R ¹	R ²	X	Y	
5	4-metilfenilo	H	H	-(CH ₂) ₂ -	++
	4-metoxifenilo	"	Cl	"	++
	4-metoxifenilo	"	H	"	++
	4-metoxifenilo	"	"	-(CH ₂) ₃	++
	4-metoxifenilo	"	Cl	"	++
10	4-metoxifenilo	"	H	-CH(CH ₃)CH ₂ -	++
	Fenilo	CH ₃ CO	"	-(CH ₂) ₂ -	++
	4-metoxifenilo	"	"	"	++++
	4-metilfenilo	"	"	"	+++
	Fenilo	"	Cl	"	++
	4-metoxifenilo	"	"	"	+++
15	4-clorofenilo	"	"	"	++
	4-metilfenilo	"	H	-(CH ₂) ₃ -	+



- Tiazesima
- Dipiridamol
- Papaverina

Nota: * En primer lugar aumenta el flujo coronario pero después se invierte para disminuir.

1

5

10

15

20

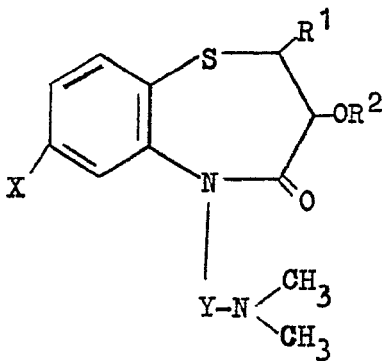
25

30

1

TAF

Compuesto de ensayo

Fórmula	R ¹	R ²
	4-metilfenilo	H
	4-metoxifenilo	"
	4-metoxifenilo	"
	4-metoxifenilo	"
	4-metoxifenilo	"
	4-metoxifenilo	"
	fenilo	CH ₃ C
	4-metoxifenilo	"
	4-metilfenilo	"
	fenilo	"
	4-metoxifenilo	"
	4-clorofenilo	"
	4-metilfenilo	"

Tiazesima

Dipiridamol

Papaverina

20

Nota: *) En primer lugar aumenta el fl

25

30



TABLA III

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Relación de potencia</u>
4-metilfenilo	H	H	-(CH ₂) ₂ -	++
4-metoxifenilo	"	Cl	"	++
4-metoxifenilo	"	H	"	++
4-metoxifenilo	"	"	-(CH ₂) ₃	++
4-metoxifenilo	"	Cl	"	++
4-metoxifenilo	"	H	-CH(CH ₃)CH ₂ -	++
fenilo	CH ₃ CO	"	-(CH ₂) ₂ -	++
4-metoxifenilo	"	"	"	++++
4-metilfenilo	"	"	"	+++
fenilo	"	Cl	"	++
4-metoxifenilo	"	"	"	+++
4-clorofenilo	"	"	"	++
4-metilfenilo	"	H	-(CH ₂) ₃ -	+

(+)^{*}

1

++++

+

n primer lugar aumenta el flujo coronario pero después se invierte para disminuir.



1

A lo largo de la descripción que precede, el término "inferior" empleado en asociación con un grupo atómico significa un grupo que no contiene más de 8 átomos de carbono.

5

En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

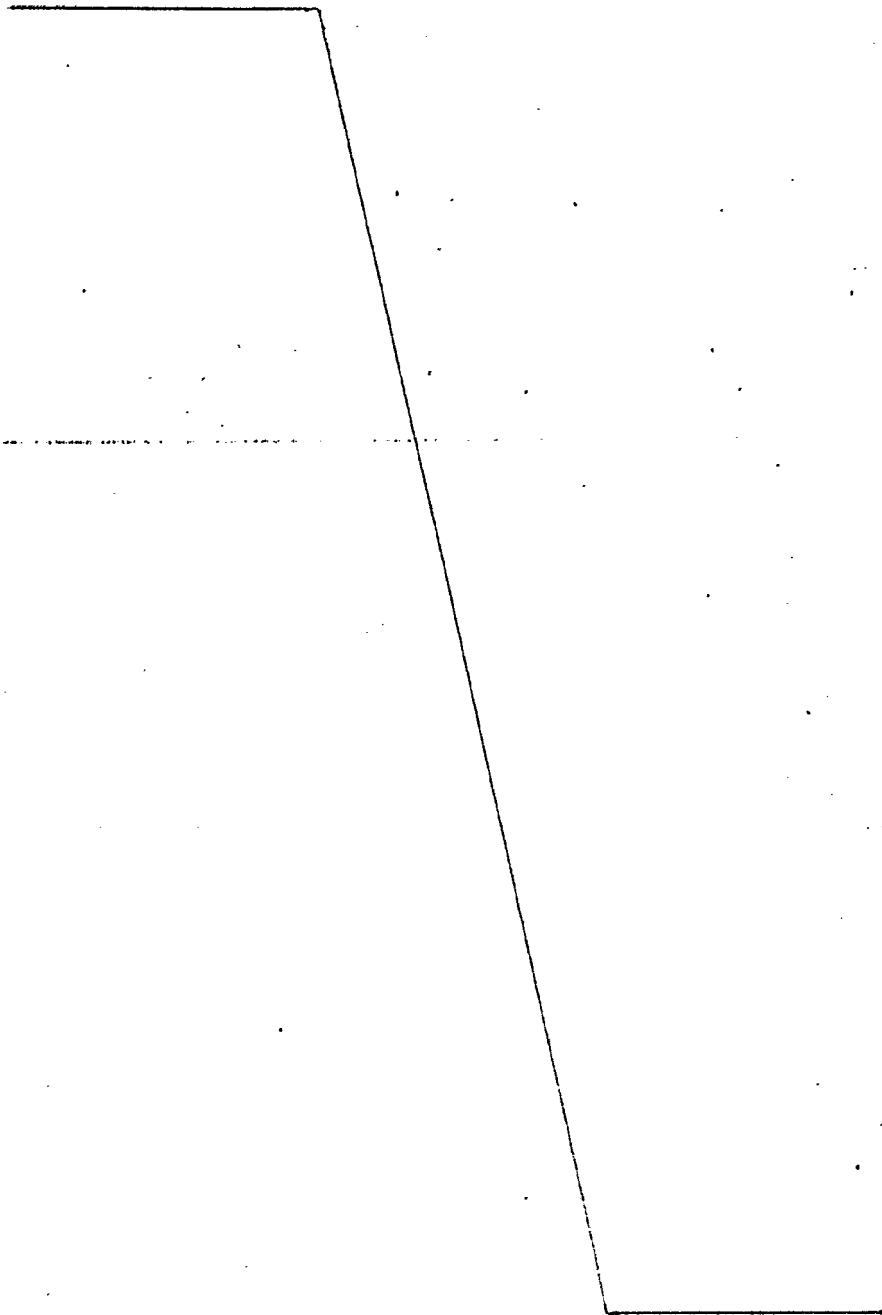
10

15

20

25

30



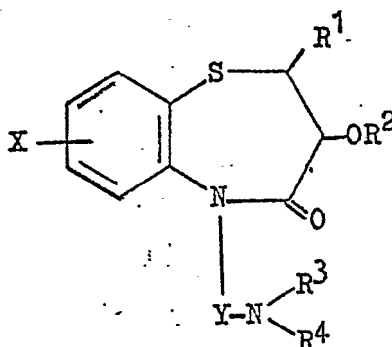


1

- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzotiazepina de fórmula:

5

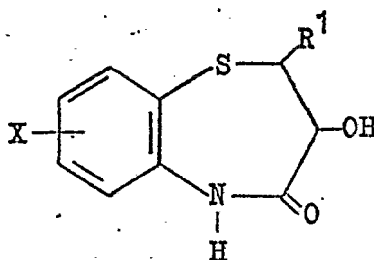


10

donde R¹ es un grupo fenilo sustituido o no con 1 a 3 grupos alquilo inferior, grupos alcoxilo inferior o átomos de halógeno, R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alcanilo inferior, R³ y R⁴ son ambos un grupo alquilo inferior, X es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno e Y es un grupo alquilenos de 2 ó 3 átomos de carbono, o sus sales de adición con ácido no tóxicas, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una sal de metal alcalino del compuesto de fórmula:

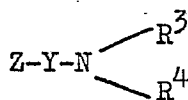
15

20



25

donde R¹ y X son los definidos anteriormente, con un haluro de aminoalquilo de fórmula:



30

donde R³, R⁴ e Y son los definidos anteriormente y Z es un átomo de halógeno y optativamente acilando el compuesto resultante de la fórmula habitual.



1 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R¹ es 4-alkil(inferior)fenilo, R² es hidrógeno, R³ y
R⁴ son ambos alkilo inferior, X es hidrógeno e Y es etile-
no, es decir, 2-[4-alkil(inferior)fenil]-3-hidroxi-5-[β-di-
5 alquil(inferior)aminoetil]-2,3-dihidro,1,5-benzotiazepin-4
(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
donde R¹ es 4-metilfenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ son am-
bos metilo, X es hidrógeno e Y es etileno, es decir, 2-(4-me-
10 tilfenil)-3-hidroxi-5-(β-dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-
benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tó-
xica.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de R¹ es 4-alcoxi(inferior)fenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴
15 son ambos alkilo inferior, X es hidrógeno e Y es etileno,
es decir, 2-[4-alcoxi(inferior)fenil]-3-hidroxi-5-[β-dialquil
(inferior)aminoetil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona,
o su sal de adición con ácido no tóxica.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4,
20 donde R¹ es 4-metoxifenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ son am-
bos metilo, X es hidrógeno e Y es etileno, es decir, 2-(4-
metoxifenil)-3-hidroxi-5-(β-dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-
1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no
tóxica.

25 6. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R¹ es 4-alcoxi(inferior)fenilo, R² es hidrógeno, R³ y
R⁴ son ambos alkilo inferior, X es 7-halógeno e Y es etile-
no, es decir, 2-[4-alcoxi(inferior)fenil]-3-hidroxi-5-[β-dial-
30 quil(inferior)aminoetil]-7-halo-2,3-dihidro-1,5-benzotiaze-
pin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.



1

7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde R¹ es 4-metoxifenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ son ambos metilo, X es 7-cloro e Y es etileno, es decir, 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-5-(β-dimetilaminoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

5

10

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R¹ es 3,4-dialcoxi(inferior)fenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior X es hidrógeno e Y es etileno, es decir, 2-[3,4-dialcoxi(inferior)fenil]-3-hidroxi-5-[β-dialquil(inferior)aminoetil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

15

20

9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R¹ es 3,4-dialcoxi(inferior)fenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior, X es 7-halógeno e Y es etileno, es decir, 2-[3,4-dialcoxi(inferior)fenil]-3-hidroxi-5-[β-dialquil(inferior)aminoetil]-7-halo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

25

10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R¹ es 3,4,5-trialcoxi(inferior)fenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior, X es hidrógeno e Y es etileno, es decir, 2-[3,4,5-trialcoxi(inferior)fenil]-3-hidroxi-5-[β-dialquil(inferior)aminoetil]-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

30

11. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R¹ es 3,4,5-trialcoxi(inferior)fenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior, X es 7-halógeno e Y



1 es etileno, es decir, 2- β ,4,5-trialcoxi(inferior)fenil-3-
hidroxi-5- β -dialquil(inferior)aminoetil-7-halo-2,3-dihid-
dro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con
ácido no tóxica.

5 12. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R¹ es 4-halofenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ son ambos
alquilo inferior, X es hidrógeno e Y es etileno, es decir,
2-(4-halofenil)-3-hidroxi-5- β -dialquil(inferior)aminoetil-
-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adi-
10 ción con ácido no tóxica.

13. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R¹ es 4-halofenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ son ambos
alquilo inferior, X es 7-halógeno e Y es etileno, es decir,
2-(4-halofenil)-3-hidroxi-5- β -dialquil(inferior)aminoetil-
15 7-halo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de
adición con ácido no tóxica.

14. Un procedimiento según la Reivindicación 13,
donde R¹ es 4-clorofenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ son ambos
metilo, X es 7-cloro e Y es etileno, es decir, 2-(4-clorofe-
20 nil)-3-hidroxi-5-(β -dimetilaminoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-
1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido
no tóxica.

15. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R¹ es 2,4-dihalofenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ son
25 ambos alquilo inferior, X es hidrógeno e Y es etileno, es de-
cir, 2-(2,4-dihalofenil)-3-hidroxi-5- β -dialquil(inferior)
aminoetil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal
de adición con ácido no tóxica.

16. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
30 donde R¹ es 2,4-dihalofenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ son



1 ambos alquilo inferior, X es 7-halógeno e Y es etileno, es
decir, 2-(2,4-dihalofenil)-3-hidroxi-5- β -dialquil(inferior)
aminoetil]-7-halo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona,
o su sal de adición con ácido no tóxica.

5 17. Un procedimiento según la Reivindicación 16,
donde R¹ es 2,4-diclorofenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ son
ambos metilo, X es 7-cloro e Y es etileno, es decir, 2-(2,4-
diclorofenil)-3-hidroxi-5-(β -dimetilaminoetil)-7-cloro-2,3-
dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con
10 ácido no tóxica.

18. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R¹ es fenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ son ambos al-
quilo inferior, X es hidrógeno e Y es trimetileno, es decir,
2-fenil-3-hidroxi-5- γ -dialquil(inferior)aminopropil]-2,3-
15 dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición
con ácido no tóxica.

19. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R¹ es fenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ son ambos alqui-
lo inferior X es 7-halógeno e Y es trimetileno, es decir,
20 2-fenil-3-hidroxi-5- γ -dialquil(inferior)aminopropil]-7-
halo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de
adición con ácido no tóxica.

20. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R¹ es 4-alquil(inferior)fenilo, R² es hidrógeno, R³
25 y R⁴ son ambos alquilo inferior, X es hidrógeno e Y es trime-
tileno, es decir, 2-[4-alquil(inferior)fenil]-3-hidroxi-5-
 γ -dialquil(inferior)aminopropil]-2,3-dihidro-1,5-benzotia-
zepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

21. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
30 donde R¹ es 4-alcoxi(inferior)fenilo, R² es hidrógeno, R³



1 y R⁴ son ambos alquilo inferior, X es hidrógeno e Y es tri-
metileno, es decir, 2-[4-alcoxi(inferior)fenil]-3-hidroxi-
5-[Y-dialquil(inferior)aminopropil]-2,3-dihidro-1,5-benzo-
tiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxi-
5 ca.

22. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R¹ es 4-alcoxi(inferior)fenilo, R² es hidrógeno, R³
y R⁴ son ambos alquilo inferior, X es 7-halógeno e Y es
trimetileno, es decir, 2-[4-alcoxi(inferior)fenil]-3-hidro-
10 xi-5-[Y-dialquil(inferior)aminopropil]-7-halo-2,3-dihidro-
1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido
no tóxica.

23. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R¹ es 4-metoxifenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ son am-
15 bos metilo X es 7-cloro e Y es trimetileno, es decir, 2-(4-
metoxifenil)-3-hidroxi-5-(Y-dimetilaminopropil)-7-cloro-
2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adi-
ción con ácido no tóxica.

24. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
20 donde R¹ es 3,4,5-trialcoxi(inferior)fenilo, R² es hidrógeno,
R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior, X es hidrógeno e Y es
trimetileno, es decir 2-[3,4,5-trialcoxi(inferior)fenil]-3-
hidroxi-5-[Y-dialquil(inferior)aminopropil]-2,3-dihidro-1,5-
benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no
25 tóxica.

25. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R¹ es 4-halofenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ son am-
bos alquilo inferior, X es 7-halógeno e Y es trimetileno,
es decir, 2-(4-halofenil)-3-hidroxi-5-[Y-dialquil(inferior)
30 aminopropil]-7-halo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona,



1 o su sal de adición con ácido no tóxica.

26. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R¹ es 4-alcoxi(inferior)fenilo, R² es hidrógeno, R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior, X es hidrógeno e Y es propileno, es decir, 2- $\sqrt{4}$ -alcoxi(inferior)fenil $\sqrt{3}$ -hidroxi-5- $\sqrt{\alpha}$ -metil- β -dialquil(inferior)aminoetil $\sqrt{2,3}$ -dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

27. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R¹ es fenilo, R² es alcanilo inferior, R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior, X es hidrógeno e Y es etileno, es decir, 2-fenil-3-alcanil(inferior)-oxi-5- $\sqrt{\beta}$ -dialquil(inferior)aminoetil $\sqrt{2,3}$ -dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

28. Un procedimiento según la Reivindicación 27, donde R¹ es fenilo, R² es acetilo, R³ y R⁴ son ambos metilo, X es hidrógeno e Y es etileno, es decir, 2-fenil-3-acetoxi-5-(β -dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

29. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R¹ es fenilo, R² es alcanilo inferior, R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior, X es 7-cloro e Y es etileno, es decir, 2-fenil-3-alcanil(inferior)oxi-5- $\sqrt{\beta}$ -dialquil(inferior)aminoetil $\sqrt{7}$ -halo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición de ácido no tóxica.

30. Un procedimiento según la Reivindicación 29, donde R¹ es fenilo, R² es acetilo, R³ y R⁴ son ambos metilo, X es 7-cloro e Y es etileno, es decir, 2-fenil-3-acetoxi-5-(β -dimetilaminoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

14 MAR



1 31. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R¹ es 4-alkuil(inferior)fenilo, R² es alcanoil inferior,
R³ y R⁴ son ambos alkilo inferior, X es hidrógeno,
e Y es etileno, es decir, 2- $\sqrt{4}$ -alkuil(inferior)fenil $\sqrt{7}$ -3-
5 alcanoil(inferior)oxi-5- $\sqrt{\beta}$ -dialquil(inferior)aminoetil $\sqrt{7}$ -
2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

10 32. Un procedimiento según la Reivindicación
31, donde R¹ es 4-metilfenilo, R² es acetilo, R³ y R⁴ son
ambos metilo, X es hidrógeno e Y es etileno, es decir, 2-
(4-metilfenil)-3-acetoxi-5-(β -dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

15 33. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R¹ es 4-alcoxi(inferior)fenilo, R² es alcanoil inferior,
R³ y R⁴ son ambos alkilo inferior, X es hidrógeno
e Y es etileno, es decir, 2- $\sqrt{4}$ -alcoxi(inferior)fenil $\sqrt{7}$ -3-
alcanoil(inferior)oxi-5- $\sqrt{\beta}$ -dialquil(inferior)aminoetil $\sqrt{7}$ -2,3-
20 dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición
con ácido no tóxica.

25 34. Un procedimiento según la Reivindicación
33, donde R¹ es 4-metoxifenilo, R² es acetilo, R³ y R⁴ son
ambos metilo, X es hidrógeno e Y es etileno, es decir, 2-
(4-metoxifenil)-3-acetoxi-5-(β -dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

30 35. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R¹ es 4-alcoxi(inferior)fenilo, R² es alcanoil inferior,
R³ y R⁴ son ambos alkilo inferior, X es 7-halógeno e
Y es etileno, es decir, 2- $\sqrt{4}$ -alcoxi(inferior)fenil $\sqrt{7}$ -3-alca-



1 noil(inferior)-oxi-5- β -dialquil(inferior)aminoetil-7-7-halo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

5 36. Un procedimiento según la Reivindicación 35, donde R¹ es 4-metoxifenilo, R² es acetilo, R³ y R⁴ son ambos metilo, X es 7-cloro e Y es etileno, es decir, 2-(4-metoxifenil)-3-acetoxi-5-(β -dimetilaminoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

10 37. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R¹ es 4-halofenilo, R² es alcanoilo inferior, R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior, X es 7-halógeno e Y es etileno, es decir, 2-(4-halofenil)-3-alcanoil(inferior)oxi-5- β -dialquil(inferior)aminoetil-7-7-halo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

20 38. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R¹ es fenilo, R² es alcanoilo inferior, R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior, X es hidrógeno e Y es trimetileno, es decir, 2-fenil-3-alcanoil(inferior)oxi-5- γ -dialquil(inferior)aminopropil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

25 39. Un procedimiento según la Reivindicación 38, donde R¹ es fenilo, R² es acetilo, R³ y R⁴ son ambos metilo, X es hidrógeno e Y es trimetileno, es decir, 2-fenil-3-acetoxi-5-(γ -dimetilaminopropil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

30 40. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R¹ es fenilo, R² es alcanoilo inferior, R³ y R⁴ son



1 ambos alquilo inferior, X es 7-halógeno e Y es trimetileno,
es decir, 2-fenil-3-alcanoil(inferior)oxi-5- γ -dialquil(in-
ferior)aminopropil-7-halo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-
4(5H)-ona, o su sal de adición con ácido no tóxica.

5 41. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R¹ es 4-alquil(inferior)fenilo, R² es alcanoilo infe-
rior, R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior, X es hidrógeno e
Y es trimetileno, es decir, 2- γ -alquil(inferior)fenil-
3-alcanoil(inferior)oxi-5- γ -dialquil(inferior)aminopropil-
10 2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona o su sal de adición
con ácido no tóxica.

15 42. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R¹ es 4-alcoxi(inferior)fenilo, R² es alcanoilo in-
ferior, R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior, X es 7-halógeno
e Y es trimetileno, es decir, 2- γ -alcoxi(inferior)fenil-3-
alcanoil(inferior)oxi-5- γ -dialquil(inferior)aminopropil-
7-halo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal
de adición de ácido no tóxica.

20 43. Un procedimiento según la Reivindicación 42,
donde R¹ es 4-ametoxifenilo, R² es acetilo, R³ y R⁴ son am-
bos metilo, X es 7-cloro e Y es trimetileno, es decir, 2-(4-
metoxifenil)-3-acetoxi-5-(γ -dimetilaminopropil)-7-cloro-2,3-
dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, o su sal de adición
con ácido no tóxica.

25 44. Se reivindica por último, como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BEN-
ZOTIAZEPINA".

114 71A



1

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

5

Madrid, 25 Octubre 1968

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30