



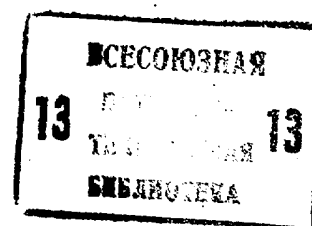
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1189342** **A**

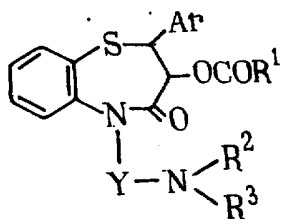
(51) 4C 07 D 281/02 // A 61 K 31/55

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

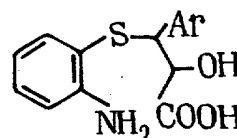


- (21) 3462943/23-04
(22) 14.07.82
(46) 30.10.85. Бюл. № 40
(71) Танабе Сейяку Ко, Лтд (JP)
(72) Сусуму Нагао, Катсухико Кураба-
яси, Нобуюки Футакура, Хидефуми
Киносита и Тосио Такахаси (JP)
(53) 547.892.07(088.8)
(56) Патент США № 3075967,
кл. 260-239, 3, опублик. 1963.
Патент США № 3895006,
кл. C 07 D 281/02, опублик. 1975.
Krapcho I., Turk C.F., Substitu-
ted 2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-
-4(5H)-one and related compounds.
A new class of antidepressants. -
J. Medicinal Chem., 1966, v. 9, № 2,
p. 191-195.
(54)(57) 1. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗ-
ВОДНЫХ 1,5-БЕНЗТИАЗЕПИНА формулы I

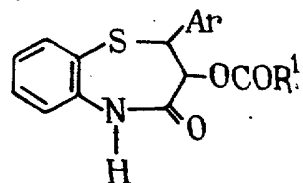


где Ar - фенил, замещенный низшим
алкокси;

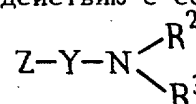
R¹ - низший алкил,
R² и R³ каждый - низший алкил,
Y - низший алкилен,
отличающийся тем, что,
соль щелочного или щелочноземель-
ного металла или аддитивную соль с
производным пиридина или третичного
амина рацемической или оптически
активной 2-окси-3-(2-аминофенилтио)-
-3-фенилпропионовой кислоты форму-
лы II



где Ar имеет указанные значения,
подвергают взаимодействию с 2-2,2
эквивалентами ангидрида низшей алка-
новой кислоты, либо указанную соль
кислоты формулы II подвергают взаимо-
действию сначала с одним эквивален-
том ангидрида или галоидангидрида
низшей алкановой кислоты при ком-
натной температуре, в случае необ-
ходимости - в среде диметилформаи-
да или 1,3-диметил-2-имидазолидино-
на, с последующим взаимодействием
полученного соединения с одним экви-
валентом ангидрида низшей алкановой
кислоты при комнатной температуре,
в случае необходимости - в среде
диметилформамида или 1,3-диметил-2-
имидазолидинона, и полученное произ-
водное 1,5-бензтиазепина формулы III



где Ar и R¹ имеют указанные значения,
подвергают взаимодействию с соеди-
нением формулы IV



где R², R³ и Y имеют указанные значения,
Z - атом галогена,
в присутствии гидрида натрия и сили-
кагеля и/или глиозема в среде
апротонного полярного растворителя
при комнатной температуре.

(19) **SU** (11) **1189342** **A**

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соль кислоты формулы II используют в оптически активной трео-форме.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что в качестве оптически активной трео-формы соли кислоты формулы II используют ее d-трео-изомер.

1

Изобретение относится к способу получения новых биологически активных химических соединений, а именно к способу получения новых производных 1,5-бензтиазепина, обладающих коронарорасширяющей активностью.

Цель изобретения - получение новых производных ряда 1,5-бензтиазепина, обладающих улучшенной коронарорасширяющей активностью при меньшей токсичности.

Пример 1. 1.1. Получение 2-окси-3-(2'-аминофенилтио)-3-(4''-метоксифенил) пропионовой кислоты (соединение II в трео-форме). 2-Аминотиофенол (14,38 г) и метил-3-(4''-метоксифенил)-глицидат (20,80 г) подвергают растворению в толуоле (100 мл) и полученный таким образом раствор подвергают дефлегмированию в атмосфере газообразного азота в течение 6 ч. Полученную реакционную смесь подвергают концентрированию и к ней производят добавление этанола при нагревании. После охлаждения смеси выпавшие в осадок кристаллы отделяют путем фильтрации и перекристаллизовывают из этанола с получением в результате трео-2-окси-3-(2'-аминофенилтио)-3-(4''-метоксифенил)пропионата (27,31 г; 82% от теоретического выхода), т.пл. 92-93°C.

Полученный продукт (16,65 г) добавляют к 5%-ному водному раствору гидроокиси натрия (80 мл), и полученную смесь подвергают перемешиванию в течение 30 мин при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подвергают нейтрализации хлористоводородной кислотой. Выпавшие в осадок кристаллы отделяют фильтрацией, промывают водой и сушат с получением в результате рацемической смеси соединения (II) в виде трео-формы (15,63 г; 98% от теоретического выхода), т.пл. 169-172°C.

2

1.2. Оптическое разделение соединения (II).

Рацемическую смесь соединения (II) в виде трео-формы (6,38 г), полученную в примере 1.1 и d-альфа-фенилэтиламин (2,58 г) подвергают растворению в воде (100 мл) при нагревании, полученную смесь подвергают перемешиванию при комнатной температуре в течение 5 ч. Выпавшие в осадок кристаллы отделяют путем фильтрации и перекристаллизовывают из воды (60 мл) с получением в результате оптически чистой соли d-изомера трео-соединения (II) с d-альфа-фенилэтиламином (3,95 г); т.пл. 157-158°C; $[\alpha]_D^{23} = +376^\circ$ (с = 0,511, этанол).

Указанная процедура была повторена за исключением того, что растворители были использованы вместо воды.

Полученные результаты представлены в табл. 1.

Полученный продукт подвергают растворению в воде (180 мл) при нагревании и затем добавляют к этой смеси 1 н. хлористоводородную кислоту (8,9 мл) и эту смесь охлаждают. Выпавшие в осадок кристаллы отделяют фильтрацией, промывают водой и сушат с получением оптически чистого d-изомера трео-соединения (II) (2,68 г, 84% от теоретического выхода), т.пл. 138-139°C; $[\alpha]_D^{23} = +346^\circ$ (с = 0,355, этанол).

К маточному раствору, полученному после отделения соли d-изомера соединения (II) и d-альфа-фенилэтиламина, добавляют 1 н. хлористоводородную кислоту (8,5 мл) и выпавшие в осадок кристаллы отделяют путем фильтрации, промывают водой и сушат с получением в результате l-изомера трео-соединения (II) (2,40 г), $[\alpha]_D^{23} = -306^\circ$ (с = 0,360; этанол), характер-

ризуемого оптической чистотой, равной 88,7%, как *l*-изомер соединения (II).

1.3. Получение оптически активного 2-(4'-метоксифенил)-3-ацетокси-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4(5H)-она, соединение III.

Трео-*d*-2-окси-3-(2'-аминофенилтио)-3-(4''-метоксифенил)-пропионовую кислоту, соединение (II), (3,19 г) подвергают растворению в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) и далее к этой смеси добавляют пиридин (0,80 мл). Полученную смесь подвергают перемешиванию при комнатной температуре в течение 30 мин. Далее добавляют по каплям к этой смеси уксусный ангидрид (2,04 г), и реакционную смесь непрерывно перемешивают в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь затем добавляют к ледяной воде (200 мл) и выпавшие в осадок кристаллы отделяют путем фильтрации, промывают водой и сушат с получением в результате *d*-цис-соединения (III) (2,80 г; 81,6% от теоретического выхода), т. пл. 150–152°C. Эти продукты подвергают тонкослойному хроматографированию на силикагеле (в качестве проявителя используют смесь, состоящую из бензола и этилацетата в соотношении 4:1) с получением в результате чистого продукта – соединения с т.пл. 152–153°C; $[\alpha]_D^{21.5} = +39^\circ$ ($c = 0,500$, CHCl_3).

В тех случаях, когда указанная процедура была повторена за исключением того, что соль исходного соединения, характеризуемого формулой (II) пропионовой кислоты, с *d*-альфа-фениламин (0,50 г) была использована вместо соединения, характеризуемого формулой (II), свободной пропионовой кислоты, то в результате было получено *d*-цис-соединение (III) (0,27 г, выход – 69,3% от теоретического). $[\alpha]_D^{23} = +38,1^\circ$ ($c = 0,486$, CHCl_3) (оптическая чистота 97,7%).

1.4. Получение оптически активного 2-(4'-метоксифенил)-3-ацетокси-5-(*N,N*-диметиламиноэтил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4(5H)-она, соединение (I).

d-Цис-соединение (III) (1,0 г) и обезвоженный силикагель (Wako-gel C-200), предназначенный для хроматографирования на колонке (0,50 г), добавляют к безводному диметилсуль-

фоксиду (10. мл), к полученной таким образом смеси добавляют 60 вес.% гидрида натрия (0,14 г), и полученную смесь подвергают перемешиванию при комнатной температуре в течение 30 мин. К этой реакционной смеси затем добавляют 50 вес.% раствора (0,75 г) *N,N*-диметиламиноэтилхлорида в простом эфире. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч реакционную смесь подвергают нейтрализации путем добавления уксусной кислоты и затем силикагель отфильтровывают. К фильтрату добавляют бензол, бензольный раствор промывают водой и сушат. Бензол отгоняют дистилляцией из раствора с получением в результате маслообразной субстанции (1,27 г).

Маслообразную субстанцию, полученную таким образом, подвергают растворению в простом эфире и к ней добавляют простой эфир, насыщенный хлористоводородной кислотой. Полученные в результате кристаллы отделяют фильтрацией и перекристаллизовывают из смеси этанол-изопропанол с получением в результате *d*-цис-формы гидрохлоридного продукта соединения (I) (1,01 г; 76,9% от теоретического выхода); т.пл. 206–207°C. $[\alpha]_D^{27} = +96,6^\circ$ ($c = 0,613$, метанол).

Пример 2. Получение 2-ацетокси-3-(2'-аминофенилтио)-3-(4''-метоксифенил)пропионовой кислоты (V).

2.1. 2-Окси-3-(2'-аминофенилтио)-3-(4''-метоксифенил)-пропионовую кислоту, соединение (II), (3,19 г) подвергают растворению в пиридине (10 мл) и далее добавляют по каплям уксусный ангидрид (1,02 г) при 10°C и полученную смесь подвергают перемешиванию при этой температуре в течение 2 ч. Полученную реакционную смесь далее добавляют к ледяной воде (200 мл), нейтрализуют хлористоводородной кислотой и затем экстрагируют бензолом (2 раза по 50 мл). Бензольные экстракты смешивают, промывают водой и сушат, а затем подвергают выпариванию с целью удаления бензола и получения свободной кислоты V (3,08 г; 85% от теоретического выхода), т.пл. 104–107°C.

2.2. Используют ту же самую методику, которая была описана в примере 2.1, за исключением того, что ацетилхлорид (0,79 г) был использован вмес-

то уксусного ангидрида, и далее реакцию смесь подвергают экстрагированию хлороформом (50 мл) вместо бензола, в результате получают свободную кислоту (V) (3,14 г, 87% от теоретического выхода).

2.3. Используя ту же самую методику, которая была описана в примере 2.1, за исключением того, что триэтиламин (1,50 г) был использован вместо пиридина, проводят реакцию с получением в результате свободной кислоты (V) (2,89 г; 80% от теоретического выхода).

Получение 2-(4'-метоксифенил)-3-ацетокси-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4(5H)-она, соединение (III).

2.4. 2-Ацетокси-3-(2'-аминофенилтио)-3-(4''-метоксифенил)-пропионовую кислоту (свободная кислота соединения (V) (3,00 г) подвергают растворению в пиридине (6 мл), и полученную таким образом смесь подвергают перемешиванию при комнатной температуре в течение 30 мин. После добавления по каплям уксусного ангидрида (0,85 г) полученную смесь далее подвергают перемешиванию при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученную реакцию смесь затем добавляют к ледяной воде (100 мл) и выпавшие в осадок кристаллы отделяют путем фильтрации, промывают водой и сушат с получением соединения (III) (2,42 г, 84,9% от теоретического), т.пл. 198-200°C.

Пример 3. Получение соединения (III).

3.1. 2-Окси-3-(2'-аминофенилтио)-3-(4''-метоксифенил)-пропионовую кислоту, соединение (II), (0,5 г) подвергают растворению в пиридине (2 мл), и полученную таким образом смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. После добавления по каплям уксусного ангидрида (0,32 г) в течение периода времени, равного 30 мин, эту смесь подвергают дополнительному перемешиванию при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Полученную таким образом смесь подвергают той же самой обработке, которая была описана в примере 2.4 с получением в результате соединения (III) (0,48 г, 89% от теоретического выхода), т.пл. 198-200°C. Когда этот продукт был подвергнут перекристаллизации из этанола, то в результате

был получен чистый продукт с т.пл. 200-202°C.

3.2. То же самое соединение (II), которое использовалось в примере 3.1 (1,00 г), подвергают растворению в N,N-диметилформамиде (2 мл) и к полученной смеси производят добавление триэтиламина (0,32 г), и полученную таким образом смесь подвергают перемешиванию при комнатной температуре в течение 30 мин. После добавления уксусного ангидрида (0,64 г) эту смесь далее подвергают дополнительному перемешиванию при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную таким образом реакцию смесь подвергают той же самой обработке, которая была описана в примере 2.4, с получением в результате соединения (III) (0,75 г, 69,8% от теоретического выхода), т.пл. 193-195°C.

3.3. Используя ту же самую методику, которая была описана в примере 3.2, за исключением того, что 1,3-диметил-2-имидазолидинон был использован в качестве растворителя вместо N,N-диметилформамида, а также пиридин (0,26 г) был использован вместо триэтиламина, было получено соединение (III) (0,90 г; 83,7% от теоретического выхода), т.пл. 190-200°C.

3.4. То же самое соединение (II), которое использовалось в примере 3.1 (3,19 г), подвергают растворению в N,N-диметилформамиде (25 мл) и затем к полученной смеси добавляют карбонат лития (0,37 г) и эту смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. После добавления по каплям раствора уксусного ангидрида (2,20 г) в N,N-диметилформамиде (5 мл) полученную смесь подвергают дополнительному перемешиванию при комнатной температуре в течение 2 ч. Эту реакцию смесь затем добавляют к ледяной воде (800 мл), выпавшие в осадок кристаллы отделяют фильтрацией, промывают водой и сушат с получением соединения (III) (2,81 г, 81,9% от теоретического выхода), т.пл. 196-198°C.

3.5. Используя ту же самую методику, которая была описана в примере 3.4, за исключением того, что 50 вес.% гидрида натрия (0,53 г) было использовано вместо карбоната лития, с получением в результате сое-

динения (III) (2,13 г, 62,1% от теоретического выхода), т.пл. 192-196°C.

3.6. То же самое соединение (II), которое использовалось в примере 3.1 (0,50 г), подвергают растворению в альфа-пиколине (2 мл), и полученную таким образом смесь подвергают перемешиванию при комнатной температуре в течение 30 мин. После добавления по каплям уксусного ангидрида (0,32 г) в течение периода времени, равного 1 ч, полученную таким образом смесь подвергают дополнительному перемешиванию при комнатной температуре в течение 1 ч. Эту реакционную смесь затем подвергают той же самой обработке, которая была описана в примере 2.4, с получением в результате соединения (III) (0,38 г, 70,7% от теоретического выхода), т.пл. 198-200°C.

3.7. То же самое соединение (II), которое использовалось в примере 3.1 (0,30 г), подвергают растворению в хинолине (1 мл), и полученную таким образом смесь подвергают перемешиванию в течение 30 мин при комнатной температуре. После добавления по каплям уксусного ангидрида (0,192 г) в течение периода времени, равного 30 мин, полученную смесь подвергают дальнейшему перемешиванию при комнатной температуре в течение 2 ч. Эту реакционную смесь затем добавляют к ледяной воде и нейтрализуют хлористоводородной кислотой. Выпавшие в осадок кристаллы отделяют фильтрацией, промывают водой и сушат с получением соединения (III) (0,24 г, 74,4% от теоретического выхода), т.пл. 198-200°C.

3.8. Методика, указанная в примере 3.4, была повторена за исключением того, что соли различных металлов были использованы вместо карбоната лития.

Полученные результаты представлены в табл. 2.

Пример 4. Получение 2-(4'-метоксифенил)-3-пропионилокси-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-(5H)-она, пропионированное соединение (III).

4.1. 2-Окси-3-(2'-аминофенилтио)-3-(4"-метоксифенил)-пропионовую

кислоту, соединение (II) (3,19 г) и пиридин (0,79 г) подвергают растворению в N,N-диметилформамиде (5 мл), и полученный раствор подвергают перемешиванию при комнатной температуре в течение 30 мин. После добавления по каплям пропионового ангидрида (2,60 г) полученную смесь подвергают дальнейшему перемешиванию при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь затем добавляют к ледяной воде (200 мл) и выпавшие в осадок кристаллы отделяют фильтрацией, промывают водой и сушат с получением пропионированного соединения (III) (3,19 г, 89,4% от теоретического выхода), т.пл. 155-156°C.

4.2. То же самое соединение (II), которое использовалось в примере 4.1 (3,19 г) подвергают растворению в 1,3-диметил-2-имидазолидиноне (30 мл), к полученной таким образом смеси добавляют карбонат лития (0,74 г) и полученную смесь подвергают перемешиванию при комнатной температуре в течение 1 ч. После добавления по каплям пропионового ангидрида (2,86 г) полученную смесь подвергают дополнительному перемешиванию в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь добавляют к ледяной воде (800 мл) и выпавшие в осадок кристаллы отделяют путем фильтрации, промывают водой и сушат с получением пропионированного соединения (III) (3,29 г, 92,2% от теоретического выхода), т.пл. 155-156°C.

Пример 5. Получение 2-(4'-метоксифенил)-3-ацетокси-5-(N,N-диметиламиноэтил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4(5H)-она, соединение (I).

5.1. 2-(4'-Метоксифенил)-3-ацетокси-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4(5H)-он, соединение (II), (1 г) высушенный силикагель, предназначенный для хроматографирования на колонке (который был получен путем прокаливания промышленно производимого силикагеля типа Wako gel C-200 при 300°C в атмосфере азота в течение 8 ч (0,5 г) добавляют в диметилсульфоксиду (10 мл), к полученной таким образом смеси добавляют 60 вес.% гидрида натрия (0,14 г) и эту смесь подвергают перемешиванию при комнатной температуре в течение 30 мин.

50 вес.% раствора (0,75 г) N,N-диметиламиноэтилхлорида в простом эфире добавляют к полученной ранее смеси и образовавшуюся смесь далее подвергают перемешиванию при комнатной температуре в течение 5 ч, а затем нейтрализуют уксусной кислотой и отфильтровывают силикагель. К полученному фильтрату добавляют бензол, бензольный раствор промывают водой, сушат и выпаривают с целью удаления бензола. В результате получают твердую субстанцию (1,20 г). Твердую субстанцию добавляют к простому диизопропиловому эфиру. После удаления нерастворимых материалов путем фильтрации полученный фильтрат подвергают отстаиванию при комнатной температуре. Выпавшие в осадок кристаллы отделяют путем фильтрации с получением соединения (I) (0,92 г, 76,2% от теоретического выхода), т.пл. 134–135°C. Гидрохлорид этого продукта имеет т.пл. 187–188°C.

Указанная процедура была повторена за исключением того, что промышленно производимый силикагель использовался вместо высушенного силикагеля и гидрид натрия использовался в количестве, равном 0,16 г. В результате было получено соединение (I), выход составил 67,9% от теоретического выхода.

5.2. Методика, указанная в примере 5.1, была повторена за исключением того, что высушенный глинозем, пригодный для использования при хроматографировании на колонках (который был получен путем прокалывания промышленно производимого глинозема при 300°C в атмосфере азота в течение 8 ч (сито № 200, 0,5 г) был использован вместо силикагеля с получением в результате соединения (I) (0,87 г, 72,1% от теоретического выхода). Указанная процедура была повторена за исключением того, что промышленно производимый глинозем был использован вместо высушенного глинозема, гидрид натрия был использован в количестве, равном 0,18 г. В результате было получено соединение (I), выход составил 56,1% от теоретического выхода.

5.3. Методика, указанная в примере 5.1, была повторена за исключением того, что различные апротонные полярные растворители, указанные в табл. 3, были использованы вместо диметилсульфоксида, а время реакции составляло 20 ч. В результате было получено соединение (I), в количестве, как указано в табл. 3.

Новые производные 1,5-бензтиазепина испытывали на коронарорасширяющую активность.

Самцы дворняжек весом 15–22 кг были анестезированы 30 мг/кг натрий пентобарбиталом. Трохеи инкубировали и вентиляцию осуществляли респиратором положительного давления. Раскрывали грудную клетку удалением части правого четвертого ребра и высвобождали сердце. После гепаринизации (500 i.u./кг i.v.) вставляли канюлю в коронарный синус через правую ушную раковину и кровяной синус направляли в правую наружную шейную вену с помощью резиновой трубки. Выходящий поток коронарного синуса измеряли электромагнитным прибором для измерения потока (флоуметр), который находился в цикле.

Испытуемое соединение инжектировали в левую бедренную вену в количестве 0,2 мг/кг через вставленный катетр.

Действие производных 1,5-бензтиазепина сравнивали с тиазесимом (гидрохлорид 2-фенил-5-(N,N-диметиламиноэтил)-2,3-дигидро-1,5-бензтиазепин-4(5H)-она, обладающим коронарорасширяющей активностью.

Результаты испытаний даны в табл. 4

Острая токсичность: 50% летальную дозу (LD₅₀) испытуемого соединения оценивали внутривенным введением испытуемого соединения самцам мышей породы ddY.

Как следует из данных табл. 4, новые производные 1,5-бензтиазепина обладают улучшенной коронарорасширяющей активностью в сравнении с тиазесимом и проявляют при этом меньшую токсичность.

Растворители, используемые для оптического разделения
соединения (II)

Растворитель		Выход соли, г	$[\alpha]_D^{23}$ (в этаноле) соли
Тип	Количество		
Этанол	6	0,36	+362,4° (с = 0,521)
50% этанол - H ₂ O	10	0,70	+374,0° (с = 0,475)
25% этанол - H ₂ O	20	0,89	+369,4° (с = 0,438)
Изопропанол	4	0,89	+333,8° (с = 0,535)
Бензол	30	0,58	+333,0° (с = 0,565)
Этилацетат	2,5	0,59	+337,2° (с = 0,522)

Т а б л и ц а 2

Выход соединения III в зависимости от типа используемой
соли

Соль металла		Выход соединения (III)
Тип	Количество	
Основной карбонат магния	2,91	2,23 г (65,0%)
Бикарбонат натрия	2,52	2,40 г (70,0%)
Ацетат лития	1,30	2,50 г (72,9%)

Т а б л и ц а 3

Использование различных растворителей для получения
соединения (I)

Апротонный полярный растворитель	Силикагель или глинозем	Выход соедине- ния (I), %
N, N-Диметилформамид	Высушенный силикагель	70
N, N-Диметилформамид	Высушенный глинозем	65
N-Метилпирролидон	Высушенный силикагель	72
N, N-Диметилимидазолидинон	"	63
Гексаметилфосфорилтриамид	"	71
Диметилацетамид	"	68
Сульфолан	"	71

Т а б л и ц а 4

Фармакологические испытания производных 1,5-бензотиазе-
пина

Соединения	Увеличение в вы- ходящем потоке коронарного си- нуса, %	Острая токсичность, LD ₅₀ , мг/кг
Хлоргидрат d-цис-2-(4'-метоксифенил)- -3-ацетокси-5-(N,N-диметиламиноэтил)- -2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин 4(H)- -она	170	61
Хлоргидрат dL-цис-2-(4'-метоксифенил)- -3-ацетокси-5-(N,N-диметиламиноэтил)- -2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-(5H)- -она	110	68
Тиазесим (т.е. 2-фенил-5-(N,N-диметил- аминоэтил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазе- пин-4(5H)-он хлоргидрат	2,3	35

Составитель Н. Капитанова

Редактор Н. Киштулинец

Техред Л. Мартяшова

Корректор О. Луговая

Заказ 6762/61

Тираж 383

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4