

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

F. E. 20-6-78

*Fluor*

⑩ ES	⑪	NÚMERO	⑩ AI
	⑫	456.963	
	⑬	FECHA DE PRESENTACION	
		17 MARZO 1977	

**PATENTE DE INVENCION**

456963

⑤⑥ PRIORIDADES:		
⑤① NÚMERO	⑤② FECHA	⑤③ PAIS
28957/76	17 Marzo 1976	Japón
52498/76	7 Mayo 1976	"

⑤④ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤⑤ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑤⑥ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D11A61K	---

⑤⑦ TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento para preparar derivados carbostirilo"

⑤⑧ SOLICITANTE (S)

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

⑤⑨ DIRECCION DEL SOLICITANTE

No. 2-9, Kanda Tsukasa-cho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japón

⑤⑩ INVENTOR (S)

Michiaki Tominaga, Hitoshi Tone y Kazuyuki Nakagawa

⑤⑪ TITULAR (S)

⑤⑫ REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

O-2-17395C  
EX-JA-III

UNE A. 4 MOD 3108

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el CONUTILICASE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA tenido de la Memoria adjunta.

20.3.1978

456963

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años

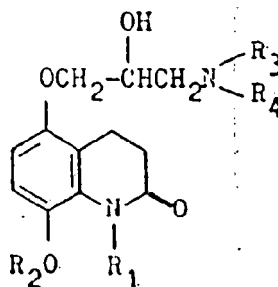
solicitada en España a favor de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., de nacionalidad japonesa, domiciliada en No. 2-9, Kanda Tsukasa-cho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japón, por "Procedimiento para preparar derivados carbostirilo", con prioridad de las solicitudes japonesas 28957/76 y 52498/76 de fechas 17 Marzo 1976 y 7 Mayo 1976, respectivamente. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

5. Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados carbostirilo y, más particularmente, a un procedimiento para la preparación de los derivados carbostirilo, de la fórmula (I) - - - - -



(I)

- en que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo fenilalquilo,  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo fenilalquilo, un grupo alquenoilo, un grupo alcoxilalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo alquilcarbonilalquilo, un grupo alcoxicarbonilalquilo, un grupo alquinilo o un grupo carbamoilalquilo,  $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxilalquilo, un grupo alquenoilo, un grupo fenilalquilo, un grupo fenoxialquilo, un grupo alquilo heterocíclico o un grupo fenilo, o  $R_3$  y  $R_4$  pueden formar, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están fijados, un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede contener un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno como heteroátomo adicional, el enlace 3,4 del núcleo carbostirilo representa un enlace simple o doble, con la condición de que, cuando  $R_3$  o  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un grupo alquilo y  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno,  $R_2$  no puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo fenilalquilo que no tenga substituyentes en su porción fenilo, así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. - - - - -

25. 2. Descripción de la técnica anterior

Es bien conocido que ciertos derivados carbostirilo

5. presentan actividades farmacéuticas útiles. Se han revelado compuestos representativos de este tipo en Journal of Medical Chemistry, Vol. 15, Nº 3, pp. 260-266 (1972), publicación de patente japonesa 38789/1971 y Chemical Abstracts, 62, 16212e (1965), etc. Sin embargo, estas referencias de la técnica anterior no indican que los compuestos que tienen una amplia variedad de substituyentes en la posición carbostirílica o 3,4-dihidrocarbostirílica 1, 5 y/o 8 posean una excelente actividad bloqueadora de los beta-adrenorreceptores. - - - - -

15. Hasta ahora, se han descrito varios compuestos carbostirilo que tienen una actividad bloqueadora de los beta-adrenorreceptores. Por ejemplo, las patentes US 3.340.266, 3.910.924 y 3.953.456 y la solicitud de patente alemana DT 2.549.889, revelan que los derivados carbostirilo o 3,4-dihidrocarbostirilo que tienen un grupo (2-hidroxi-3-aminosustituido)propoxi en la posición 5, 6, 7 ó 8 del núcleo carbostirilo o 3,4-dihidrocarbostirilo poseen una actividad bloqueadora de los beta-adrenorreceptores. -

20. Sin embargo, estos agentes bloqueadores de los beta-adrenorreceptores, es decir los bloqueadores beta, están usualmente contraindicados en pacientes que sufren de asma bronquial y, por ello, se ha juzgado interesante desarrollar bloqueadores beta que tengan una alta cardioselectividad. - - - - -

25.

456963

Recientemente, se ha hallado que los compuestos carbostirilo que tienen un grupo (2-hidroxi-3-aminosubstituido)propoxi en la posición 5 del núcleo carbostirilo tenían una actividad bloqueadora cardioselectiva de los beta-adrenorreceptores, como se revela en la solicitud de patente alemana Df 2.615.406. Tales beta-bloqueadores cardioselectivos serían muy útiles para el tratamiento de enfermedades cardíacas tales como angina de pecho, arritmia e hipertensión. Los compuestos preparados según la presente invención demostraron también tener una excelente cardioselectividad, mejor que la de estos compuestos conocidos, y son útiles en el tratamiento o en la profilaxis de las enfermedades cardíacas en pacientes que sufren también de enfermedades obstructivas crónicas de los pulmones, tales como el asma bronquial. - - - - -

Descripción detallada de la invención

Como resultado de amplios estudios, se ha hallado que los derivados carbostirilo que tienen la anterior fórmula (I) y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables poseen una excelente actividad bloqueadora beta cardioselectiva. - - - - -

La expresión "alquilo" tal como se utiliza aquí para R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> significa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, iso-

propilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o hexilo y similares. -----

5. La expresión "cicloalquilo" tal como se utiliza aquí para  $R_3$  y  $R_4$  significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. -----

10. La expresión "fenilalquilo" tal como se utiliza aquí para  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  significa un grupo monofenilalquilo o difenilalquilo que tiene un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la porción alquilo e incluye, por ejemplo, un grupo bencilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo, 2-metil-2-fenilpropilo, difenilmetilo, 2,2-difeniletilo, 4-fenilbutilo, 6-fenilhexilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 2-metil-4-fenilbutilo, 2-metil-3-fenilpropilo y similares. -----

20. La expresión "alquenilo" tal como se utiliza aquí para  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  significa un grupo alquenilo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, un grupo etilenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-hexenilo, 4-hexenilo y similares. -----

La expresión "alcoxialquilo" tal como se utiliza aquí para  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  significa un grupo alcoxialquilo que

5. tiene un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono en su porción alcoxi y un grupo alquileo de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono en su porción alquilo e incluye un grupo etoximetilo, 2-metoxi-etilo, 2-isopropoxietilo, 3-butoxipropilo, 5-sec-butoxipentilo, 4-hexiloxibutilo, 6-pentiloxihexilo, 3-etoxibutilo y similares. - - - - -

10. La expresión "hidroxialquilo" tal como se utiliza aquí para  $R_2$  significa un grupo monohidroxialquilo que tiene un grupo alquilo de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, un grupo hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 2-metil-3-hidroxipropilo, 5-hidroxipentilo, 4-hidroxipentilo, 2-metil-4-hidroxibutilo, 2-metil-3-hidroxibutilo, 6-hidroxihexilo, 5-hidroxihexilo, 2-metil-5-hidroxipentilo, 2-metil-4-hidroxipentilo y similares. - - - - -
- 15.

20. La expresión "carboxialquilo" tal como se utiliza aquí para  $R_2$  significa un grupo carboxialquilo que tiene un grupo alquileo de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono en su porción alquilo e incluye, por ejemplo, un grupo carboximetilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo, 4-carboxibutilo, 2-carboxihexilo, 3-carboxi-2-metilbutilo y similares. - - - - -

25. La expresión "alquilcarbonilo" tal como se utili-

za aquí para  $R_2$  significa un grupo alquilcarbonilo que tiene un grupo alquilo de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono en su porción alquilo e incluye, por ejemplo, un grupo acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoílo, hexanoílo y similares. - - - - -

5.

La expresión "cicloalquilcarbonilo" tal como se utiliza aquí significa un grupo cicloalquilcarbonilo que tiene un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono en su porción cicloalquilo e incluye por ejemplo un grupo ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonilo y similares. -

10.

La expresión "alquilcarbonilalquilo" tal como se utiliza aquí para  $R_2$  significa un grupo alquilcarbonilalquilo que tiene un grupo alquilenos de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo alquilcarbonilo definido anteriormente e incluye, por ejemplo, un grupo metilcarbonilmetilo, etilcarbonilmetilo, 2-etilcarboniletilo, 2-isopropilcarboniletilo, 3-sec-butilcarbonilpropilo, 6-hexilcarbonilhexilo, 3-etilcarbonil-2-metilpropilo y similares. - - - - -

15.

20.

La expresión "alcoxicarbonilalquilo" tal como se utiliza aquí para  $R_2$  significa un grupo alcoxicarbonilalquilo que tiene una porción alcoxicarbonilo compuesta por un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono fijado a un grupo carbonilo y un grupo

25.

alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la porción alquilo e incluye, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, isopropoxicarbonilmetilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-sec-butoxicarbonilpropilo, 5-isobutoxicarbonilpentilo, 6-hexiloxicarbonilhexilo, 3-etoxicarbonil-2-metilbutilo y similares. - - - -

5.

10.

15.

La expresión "alquinilo" tal como se utiliza aquí para  $R_2$  significa un grupo alquinilo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 7 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, 2-propinilo, 1-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 2-metil-3-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 2-metil-4-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo y similares. - - - - -

20.

25.

La expresión "carbamoilalquilo" tal como se utiliza aquí para  $R_2$  significa un grupo carbamoilalquilo que tiene un grupo alquileno de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono en su porción alquilo y un grupo carbamoilo que puede estar substituido en su átomo de nitrógeno con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilalquilo substituido o insubstituido e incluye, por ejemplo, un grupo carbamoilmetilo, 3-carbamoilpropilo, 4-carbamoilbutilo, 6-carbamoilhexilo, 2-(N,N-dietilcarbamoil)etilo, N-(3,4-dimetoxifenetil)carbamoilmetilo y simila

456963

res. -----

La expresión "fenoxialquilo" tal como se utiliza aquí significa un grupo fenoxialquilo que tiene un grupo alquileno de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono en su porción alquilo e incluye, por ejemplo, un grupo fenoximetilo, 2-fenoxietilo, 1-fenoxietilo, 2-metil-2-fenoxipropilo, difenoximetilo, 2,2-difenoxietilo, 4-fenoxibutilo, 6-fenoxihexilo, 1,1-dimetil-2-fenoxietilo, 2-metil-4-fenoxibutilo, 2-metil-3-fenoxipropilo y similares. - - - - -

5.

10.

La expresión "alquilo heterocíclico" tal como se utiliza aquí para  $R_3$  y  $R_4$  significa un grupo alquilo heterocíclico compuesto por un grupo alquileno de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono y un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y, opcionalmente, un átomo de nitrógeno adicional y/o un átomo de oxígeno, estando fijado el grupo alquileno al átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico. Son ejemplos del grupo alquilo heterocíclico un grupo pirrolidinometilo, 2-piperacinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperacinoetilo, 2-imidazolidinoetilo, 3-piperacinobutilo, 6-morfolinohexilo y similares. - - - - -

15.

20.

25.

La expresión "anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros" tal como se utiliza aquí significa grupos heterocíclicos que contienen por lo menos un átomo de nitrógeno y, opcionalmente, un átomo de oxígeno como heteroátomos, tales

como un grupo piperidino, morfolino, pirrolidino, piperacino, imidazolidino y similares. - - - - -

- Los anteriores grupos fenilo, fenilalquilo, fenoxialquilo y alquilo heterocíclico y el anillo heterocíclico
5. pueden contener de 1 a 3 substituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de tales substituyentes incluyen un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo y similares, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4
10. átomos de carbono tal como un grupo metoxi, etoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi y similares, un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor, un grupo alquilendioxi que tiene de 1 a 2 átomos de carbono tal como un grupo metilendioxi o etilendioxi y similares, un
15. grupo carbamóilo, un grupo fenilo substituido o insubstituido, etc. - - - - -

- Son ejemplos típicos de grupos que tienen los anteriores substituyentes, por ejemplo, 4-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 3,4-metilendioxi, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 4-clorofenilo, 2-(4-fluorofenil)etilo, 2-(3,4-dibromofenil)etilo, 2-(3,4-dimetoxifenil)etilo, 2-(3,4,5-trimetoxifenil)etilo, 4-(3,4,5-trietoxifenil)butilo, 2-(3,4-metilendioxifenil)etilo, 3-(3,5-diclorofenil)propilo, 2-(4-carbamóilfenil)etilo, 2-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)etilo,
- 20.
25. 2-(2-isopropoxifenil)etilo, 2-(3,4-dimetoxifenoxi)etilo,

456963

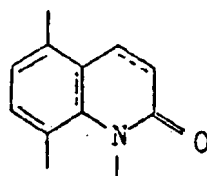
- 2-(3,5-dimetoxifenoxi)etilo, 4-(3,4,5-trietoxifenoxi)buti-  
 10, 2-(3,4-etilendioxifenoxi)etilo, 2-(4-fluofenoxi)etilo,  
 2-(4-terc-butoxifenoxi)etilo, 3-(3,5-diclorofenoxi)propi-  
 10, 2-(4-carbamoilfenoxi)etilo, 2-(4-cloro-3,5-dimetoxifeno-  
 5. xi)etilo, 2-(4-metoxifenoxi)etilo, 4-fenilpiperacino,  
 4-(4-metoxifenil)piperacino, 4-(3-clorofenil)piperacino,  
 4-(4-clorofenil)piperacino, 4-etilpiperacino, 4-(terc-butil)  
 piperacino, 4-(2-metoxifenil)piperacino, 3-metil-4-(4-cloro  
 fenil)piperacino, 3-isopropilpiperacino, 4-(3,4-metilendio-  
 10. xifenil)piperacino, 2-cloropiperacino, 4-(3,4-dimetoxifenil)  
 piperacino, 4-(2-metilfenil)piperacino, 3-(4-etilpiperaci-  
 no)propilo, 2-(2-cloromorfolino)etilo, 4-fluopiperidino,  
 3-etilpiperidino, 2-isopropilpirrolidino y similares. - - -

- La expresión "sales de adición de ácido farmacéu-  
 15. ticamente aceptables" tal como se utiliza aquí significa  
 las formadas con ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuti-  
 camente aceptables que son bien conocidos en la técnica, ta-  
 les como; por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídri-  
 co, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, áci-  
 20. do acético, ácido láctico, ácido oxálico, ácido malónico,  
 ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido máli-  
 co, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido benzoico y  
 similares. - - - - -

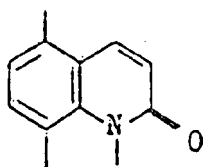
- La estructura química que representa los compues-  
 25. tos carbostirilo preparados según la presente invención y

456963

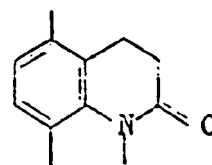
utilizada en la descripción y en las reivindicaciones de esta invención, es decir la estructura parcial que tiene la fórmula: - - - - -



5. incluye tanto carbostirilo como 3,4-dihidrocabostirilo de la estructura parcial: - - - - -

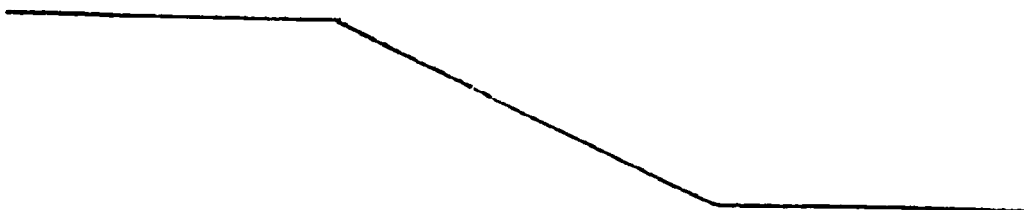


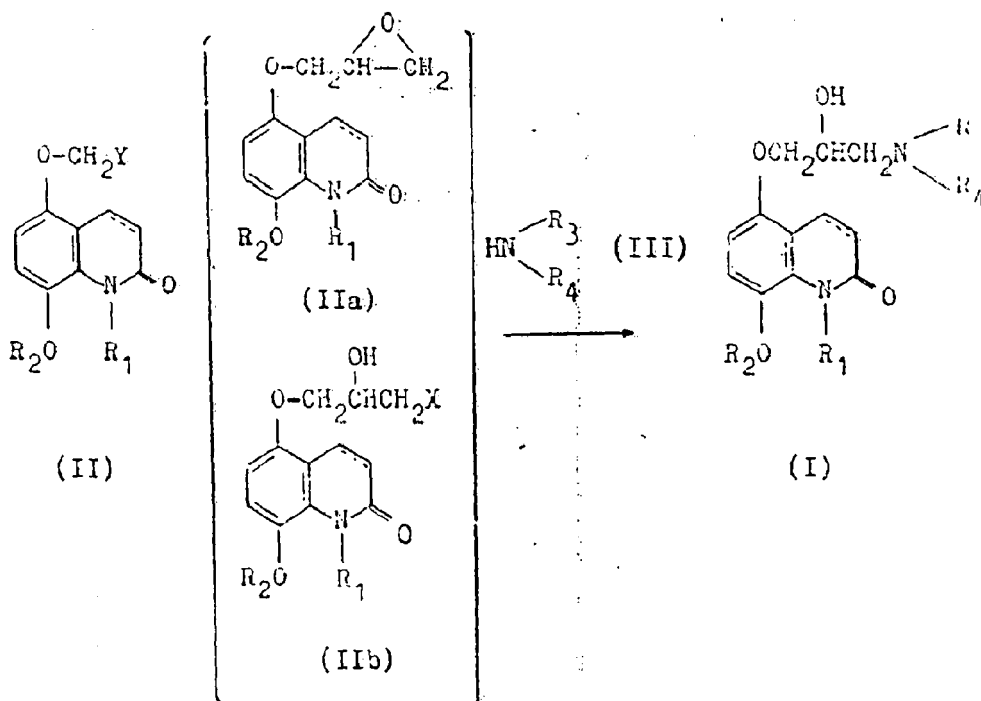
y



respectivamente. - - - - -

10. Los derivados carbostirilo representados por la fórmula (I) pueden prepararse por reacción de un compuesto carbostirilo de la fórmula (II), es decir un compuesto 2,3-epoxipropoxicarbostirilo de la fórmula (IIa) o un compuesto 2-hidroxi-3-halopropoxicarbostirilo de la fórmula (IIb) con un compuesto amina de la fórmula (III) como se ilustra por medio del siguiente esquema de reacción: - - -





en que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se ha definido anteriormente e Y representa un grupo  $-CH-\overset{O}{\diagup}\diagdown-CH_2$  o un grupo  $-CH(OH)CH_2X$  en que X representa un átomo de halógeno. - - - - -

5. Más específicamente, el material de partida, los compuestos carbostirilo de la fórmula (II), puede ser ya en forma epoxi que tenga la fórmula (IIa), ya sea una forma 2-hidroxi-3-halopropoxi que tenga la fórmula (IIb) o una mezcla de ambas. - - - - -

10. La reacción entre un compuesto 2,3-epoxipropoxi carbostirilo de la fórmula (IIa) y una amina de la fórmula (III) puede realizarse en ausencia de disolventes, pero se realiza preferentemente en presencia de un disolvente, por

ejemplo éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, agua, dimetilformamida, etc. y, más preferentemente, en un disolvente polar tal como metanol, etanol, isopropanol y similares. - - - - -

5.

La reacción puede realizarse a una temperatura de unos 0°C a 100°C, preferentemente 0°C a 70°C, utilizando de una cantidad aproximadamente equimolar a un exceso molar, preferentemente de 3 a 8 moles, de la amina de la fórmula (III) por mol del compuesto 2,3-epoxipropoxycarbostirilo de la fórmula (IIa). - - - - -

10.

La reacción entre un 2-hidroxi-3-halopropoxycarbostirilo de la fórmula (IIb) y una amina de la fórmula (III) puede realizarse ventajosamente en presencia de una base, por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico y similares, preferentemente carbonato sódico o carbonato potásico, pero la reacción puede realizarse en ausencia de tal base. - - - - -

15.

La reacción puede realizarse a una temperatura de unos 0°C a unos 100°C, preferentemente de 20°C a 80°C, en ausencia de disolventes, pero se realiza ventajosamente en presencia de disolventes, por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol y similares, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, agua, etc., preferentemente alcoholes tales como me-

20.

25.

tanol, etanol, isopropanol y similares. - - - - -

5. En la anterior reacción, la amina de la fórmula (III) se utiliza en un exceso molar, preferentemente de 3 a 8 moles, por mol del compuesto 2-hidroxi-3-halopropoxicarbostirilo de la fórmula (IIb). - - - - -

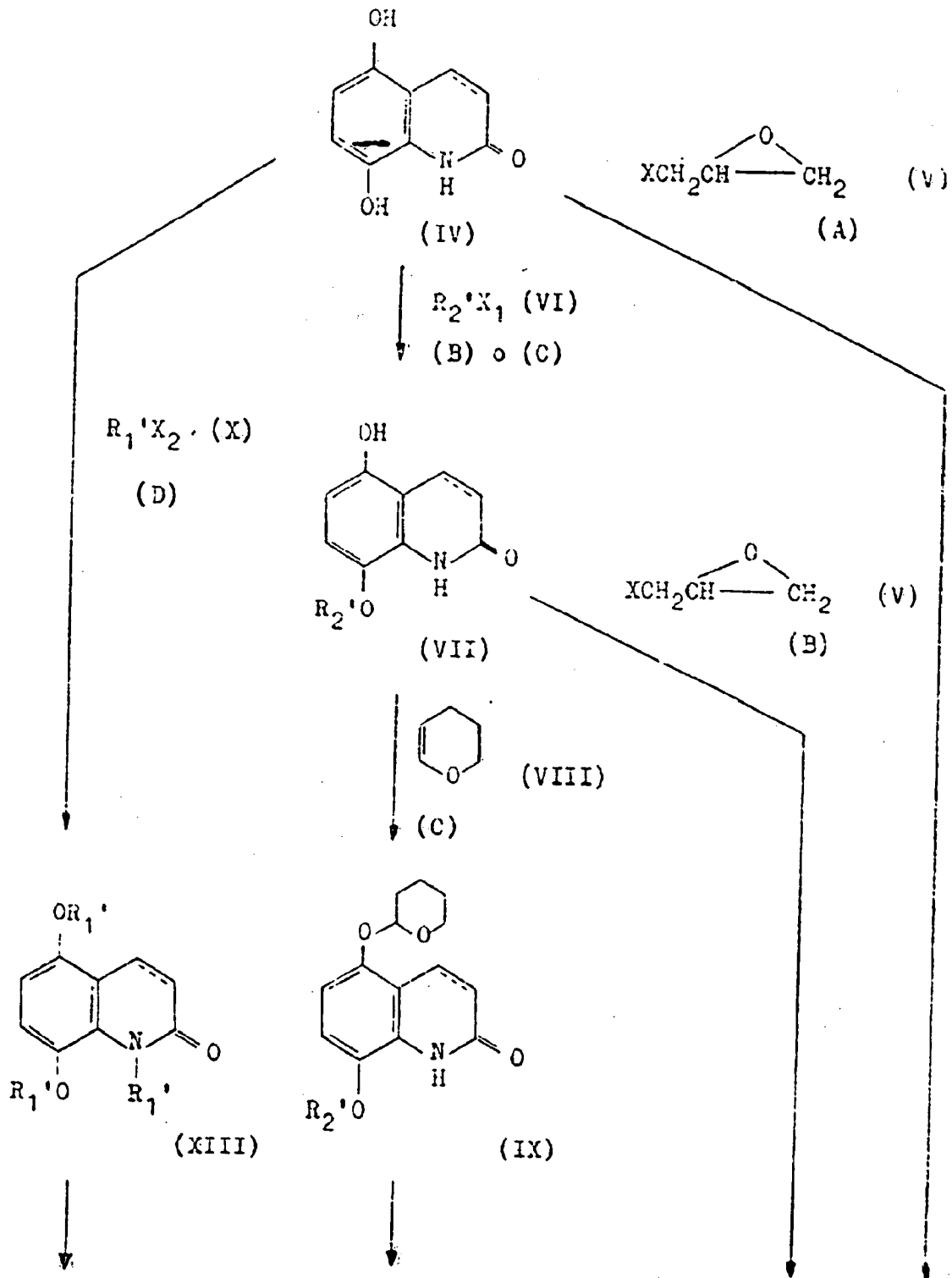
10. La reacción entre una mezcla de los compuestos carbostirilo de las fórmulas (IIa) y (IIb) y un compuesto amina de la fórmula (III) puede realizarse en presencia o ausencia de la base indicada anteriormente a una temperatura de unos 0°C a unos 100°C, preferentemente de 50 a 30°C. El tipo de disolvente si la cantidad de la amina de la fórmula (III) que pueden utilizarse en esta reacción son los mismos que se han indicado anteriormente para la reacción del compuesto de la fórmula (IIa) o (IIb) con la amina de la fórmula (III). - - - - -

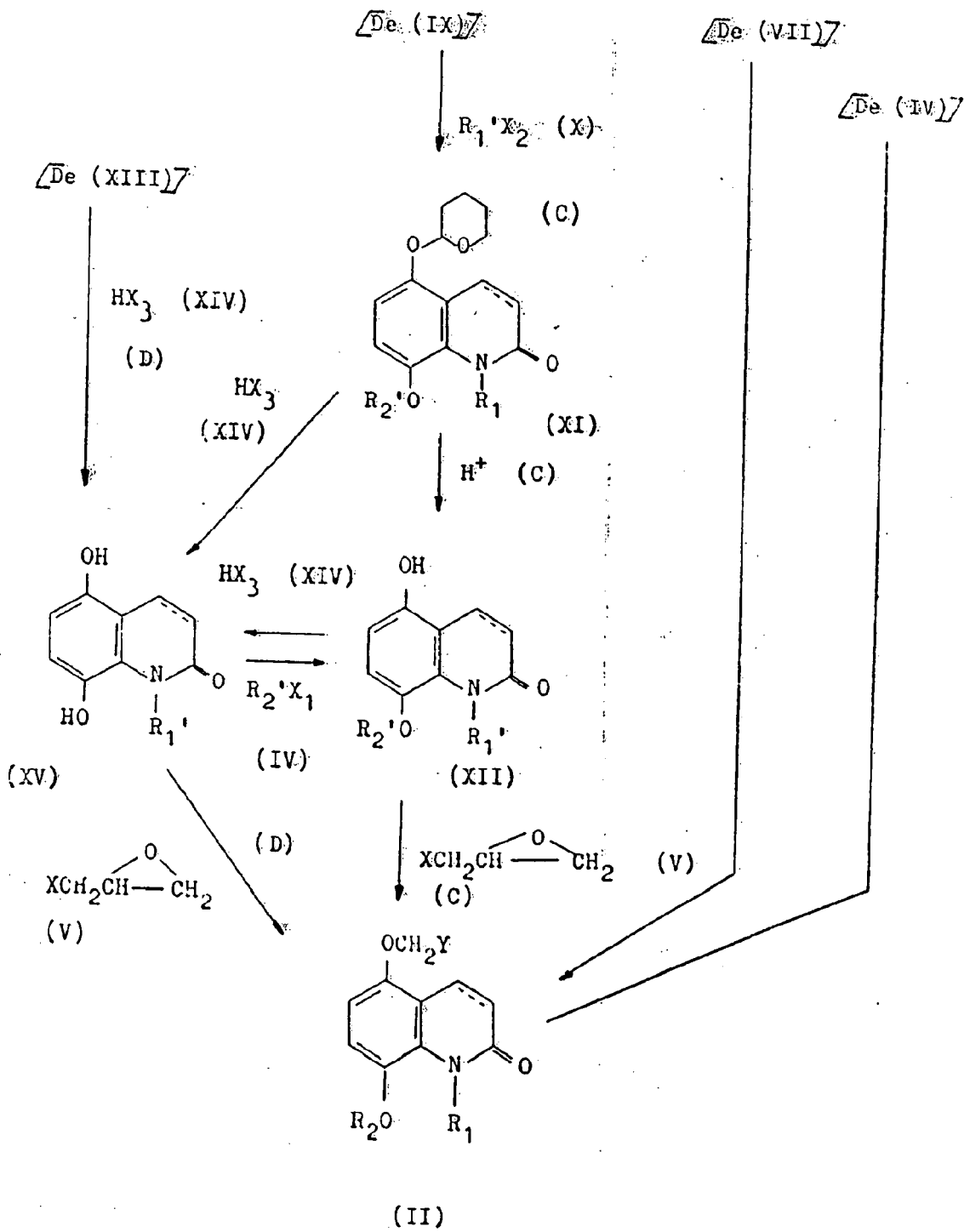
15. El tiempo requerido para completar la reacción del compuesto carbostirilo de la fórmula (IIa), (IIb) o una mezcla de los mismos con una amina varía según la temperatura utilizada, pero es en general de unas 0,5 a unas 30 horas y más generalmente de 2 a 14 horas. - - - - -

20. Los materiales de partida de la fórmula (II) son compuestos nuevos y pueden derivarse de los correspondientes compuestos 5,8-dihidroxicarbostirilo de la fórmula (IV) por varios caminos, como se ilustra mediante el siguiente Esquema 1 de reacción. - - - - -

25.

## Esquema 1 de Reacción





Los procesos representativos para la preparación de los materiales de partida de la fórmula (II) son como sigue: - - - - -

Método A

5. Los compuestos carbostirilo de la fórmula (II) en que  $R_1$  y  $R_2$  representan ambos átomos de hidrógeno pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto dihidroxicarbostirilo conocido de la fórmula (IV) con una epihalohidrina de la fórmula (V) en presencia de una base. - - - - -

10. Método B

- Los compuestos carbostirilo de la fórmula (II) en que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno y  $R_2$  representa  $R_2'$  que representa un grupo como el definido por  $R_2$  a excepción de un átomo de hidrógeno, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto conocido de la fórmula (IV) con un haluro de la fórmula  $R_2'X_1$  en que  $R_2'$  es como se ha definido anteriormente y  $X_1$  representa un átomo de halógeno, en presencia de una base para producir un compuesto hidroxycarbostirilo de la fórmula (VII) y haciendo reaccionar entonces el compuesto hidroxycarbostirilo así obtenido de la fórmula (VII) con una epihalohidrina de la fórmula (V) en presencia de una base. - - - - -
- 15.
- 20.

Método C

Los compuestos carbostirilo de la fórmula (II) en

- que  $R_1$  representa  $R_1'$  que representa un grupo como el definido por  $R_1$  a excepción de un átomo de hidrógeno y  $R_2$  representa  $R_2'$  que es como se ha definido anteriormente, pueden prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula (VIII) con un 2,3-dihidropirano de la fórmula (VIII) para producir un compuesto tetrahidropiraniolo de la fórmula (IX) en que el grupo hidroxilo de la posición 5 está protegido con un grupo tetrahidropiraniolo, haciendo reaccionar el compuesto así obtenido de la fórmula (IX) con un haluro de la fórmula (X)  $[R_1'X_2]$  en presencia de una base para producir un compuesto carbostirilo de la fórmula (XI), hidrolizando el compuesto de la fórmula (XI) para producir un compuesto hidroxycarbostirilo correspondiente de la fórmula (XII) y haciendo reaccionar el compuesto hidroxycarbostirilo así obtenido de la fórmula (XII) con una epihalohidrina de la fórmula (V) en presencia de una base. Alternativamente, el compuesto de la fórmula (XII) puede derivarse del compuesto de la fórmula (XV).
5. con un 2,3-dihidropirano de la fórmula (VIII) para producir un compuesto tetrahidropiraniolo de la fórmula (IX) en que el grupo hidroxilo de la posición 5 está protegido con un grupo tetrahidropiraniolo, haciendo reaccionar el compuesto así obtenido de la fórmula (IX) con un haluro de la fórmula (X)  $[R_1'X_2]$  en presencia de una base para producir un compuesto carbostirilo de la fórmula (XI), hidrolizando el compuesto de la fórmula (XI) para producir un compuesto hidroxycarbostirilo correspondiente de la fórmula (XII) y haciendo reaccionar el compuesto hidroxycarbostirilo así obtenido de la fórmula (XII) con una epihalohidrina de la fórmula (V) en presencia de una base. Alternativamente, el compuesto de la fórmula (XII) puede derivarse del compuesto de la fórmula (XV).
10. (X)  $[R_1'X_2]$  en presencia de una base para producir un compuesto carbostirilo de la fórmula (XI), hidrolizando el compuesto de la fórmula (XI) para producir un compuesto hidroxycarbostirilo correspondiente de la fórmula (XII) y haciendo reaccionar el compuesto hidroxycarbostirilo así obtenido de la fórmula (XII) con una epihalohidrina de la fórmula (V) en presencia de una base. Alternativamente, el compuesto de la fórmula (XII) puede derivarse del compuesto de la fórmula (XV).
15. de la fórmula (XII) con una epihalohidrina de la fórmula (V) en presencia de una base. Alternativamente, el compuesto de la fórmula (XII) puede derivarse del compuesto de la fórmula (XV).

#### Método D

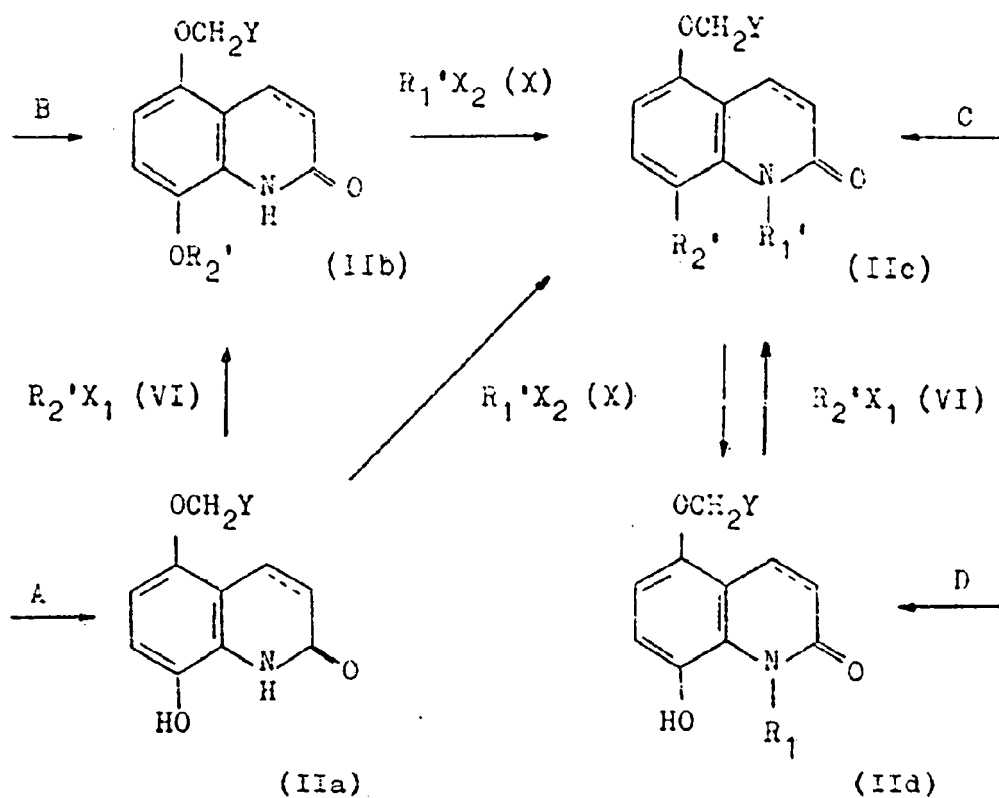
20. Los compuestos carbostirilo de la fórmula (II) en que  $R_1$  representa  $R_1'$  que es como se ha definido anteriormente y  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno pueden prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula (IV) con un haluro de la fórmula (X)  $[R_1'X_2]$  en presencia de una base para producir un compuesto carbostirilo de la fórmula (XIII), hidrolizando el compuesto de la fórmula (XIII) para producir
25. para producir un compuesto carbostirilo de la fórmula (XIII), hidrolizando el compuesto de la fórmula (XIII) para producir

un compuesto de la fórmula (XV) y haciendo reaccionar entonces el compuesto así obtenido de la fórmula (XV) con una epihalohidrina de la fórmula (V) en presencia de una base.

5. Alternativamente, el compuesto de la fórmula (XV) puede prepararse a partir del correspondiente compuesto de la fórmula (XI) o (XII) por hidrólisis. - - - - -

10. Los derivados carbóstirilo representados por la fórmula (II) incluyen los compuestos de las fórmulas (IIa), (IIb), (IIc) y (IId), como se ilustra en el siguiente Esquema 2 de Reacción, y los compuestos pueden convertirse de modo reversible como se ilustra por medio de las flechas.

Esquema 2 de Reacción



Los procedimientos para preparar el compuesto de partida de la fórmula (II) de la presente invención se ilustran adicionalmente a continuación con mayor detalle. - - -

5. La reacción entre el compuesto de la fórmula (IV), (VII), (XII) ó (XV) y una epihalohidrina de la fórmula (V) puede realizarse en presencia de una base a una temperatura de unos 0 a unos 150°C, preferentemente de 50 a 100°C, en ausencia o, preferentemente, en presencia de disolvente. -

10. Los ejemplos adecuados de bases que pueden utilizarse en la anterior reacción con bases inorgánicas, por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato sódico, carbonato potásico y similares, metales alcalinos tales como sodio, potasio y similares, o bases inorgánicas tales como piridina, piperidina, piperacina y similares. - - - - -

15.

20. Los ejemplos adecuados de disolventes que pueden utilizarse en la anterior reacción son alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol y similares, cetonas tales como acetona, metiletilcetona y similares, éteres tales como dietiléter, dioxano y similares, e hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, preferentemente metanol y etanol. - - - - -

La epihalohidrina de la fórmula (V) puede ser opti

clorhidrina, epibromhidrina o epiyodhidrina y puede utilizarse en una cantidad de unos 1 a unos 3 moles, preferentemente de 1 a 1,5 moles, por mol del compuesto de la fórmula (IV) o (XV) y en una cantidad aproximadamente equimolar a una cantidad en exceso molar, preferentemente de 5 a 10 moles, por mol del compuesto de la fórmula (VII) o (XII).

En la anterior reacción, el grupo hidroxilo situado en la posición 5 de los compuestos de las fórmulas (IV), (VII), (XII) y (XV) se convierte en un grupo (2,3-epoxi)propoxi o un grupo 3-halo-2-hidroxipropoxi y el producto resultante de la reacción es usualmente una mezcla de los correspondientes compuestos 5-(2,3-epoxi)propoxi y 5-(3-halo-2-hidroxipropoxi). La mezcla en sí así obtenida se utiliza usualmente para la subsiguiente reacción con una amina de la fórmula (III) sin aislamiento de cada uno de los compuestos pero, si se desea, cada uno de los compuestos puede aislarse y purificarse por procesos convencionales, por ejemplo por cristalización fraccionada y cromatografía en columna, haciéndose reaccionar entonces con una amina de la fórmula (III).

La reacción entre el compuesto de la fórmula (IIa), (IIb), (IX) o (IV) y un compuesto de la fórmula  $(X)$   $[\overline{R}_1, X_2]$  puede realizarse convirtiendo primero el compuesto de la fórmula (IIa), (IIb), (IX) o (IV) en una sal de metal alcalino del mismo por reacción del compuesto con un metal tal como un metal alcalino o un compuesto de metal alcalino.

por ejemplo hidruro sódico, hidruro potásico, amida sódica, sodio, potasio y similares. - - - - -

- La conversión del compuesto que tiene la fórmula (IIa), (IIb), (IX) o (IV) en una sal de metal alcalino del mismo puede realizarse a una temperatura de unos 0 a unos 200°C, preferentemente de temperatura ambiente a 50°C, en un disolvente, por ejemplo disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, n-hexano, ciclohexano, éteres tales como dietiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano y similares, disolventes polares no protónicos tales como dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica, dimetilsulfóxido y similares, preferentemente disolventes polares no protónicos. - - - - -
- 5.
- 10.

- El metal alcalino o el compuesto de metal alcalino pueden utilizarse en una cantidad de unos 1 a unos 5 moles, preferentemente de 1 a 3 moles, por mol del compuesto de la fórmula (IIa) o (IX), y en una cantidad de unos 2 a unos 10 moles, preferentemente de 3 a 5 moles, por mol del compuesto de la fórmula (IIb) o (IV). - - - - -
- 15.

- Las sales de metal alcalino resultantes de los compuestos de las fórmulas (IIa), (IIb), (IX) y (IV) pueden entonces hacerse reaccionar con un haluro de la fórmula (X). Esta reacción avanza suavemente en un disolvente tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares a temperatura ambiente (de unos 15 a unos 30°C). - - - - -
- 20.
- 25.

El haluro (X) puede utilizarse en una cantidad de unos 1 a unos 5 moles, preferentemente de 1 a 3 moles, por mol del compuesto de fórmula (IIa) o (IX) y en una cantidad de unos 2 a unos 10 moles, preferentemente de 3 a 5 moles, por mol del compuesto de la fórmula (IIb) o (IV). - - - - -

5.

La reacción entre el compuesto de la fórmula (IIa), (IIb), (IV) o (XV) y un haluro de la fórmula (VI)  $[R_2'X_1]$  puede realizarse en presencia de una base sin utilizar un disolvente, pero puede utilizarse un disolvente, por ejemplo éteres, tales como dioxano, dietiléter, tetrahidrofurfano y similares, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, cetonas tales como acetona, metiletilcetona, acetofenona y similares, dimetilformamida, acetonitrilo, metanol, etanol, etc. - - - - -

10.

Los ejemplos adecuados de bases que pueden utilizarse en la anterior reacción son bases inorgánicas, por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato sódico, carbonato potásico y similares, metales alcalinos tales como sodio, potasio y similares, o bases orgánicas tales como piridina, piperidina, piperacina y similares. - - - - -

20.

La reacción entre el compuesto de la fórmula (IV) o (XV) y el haluro (VI) puede realizarse utilizando de unos 1 a unos 3 moles, preferentemente de 1 a 1,5 moles, del haluro

25.

luro por mol del compuesto de la fórmula (IV) o (XV) a una temperatura de unos 0°-100°C, preferentemente a 50°-80°C. -

5. La reacción de un compuesto de la fórmula (VII) con un 2,3-dihidropirano puede realizarse en un disolvente en presencia de un catalizador a una temperatura de unos 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, preferentemente desde la temperatura ambiente a 50°C. - - - -

10. Los ejemplos adecuados de disolventes que pueden utilizarse en la anterior reacción son disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, n-hexano, ciclohexano, éteres tales como dietiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano y similares, cloroformo, dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica, dimetilsulfóxido y similares. -

15. Los ejemplos adecuados de catalizadores que pueden utilizarse en la anterior reacción son ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico y similares, ácidos de Lewis, tales como cloruro de aluminio, cloruro de zinc, trifluoruro de boro y similares, cloruro de tionilo, etc., en una cantidad de unos 0,1% a unos 5%, preferentemente 0,5% a 3%, en peso basada en el peso del compuesto de la fórmula (VII). - - - - -
- 20.

La eliminación del grupo tetrahidropiraniilo del

- compuesto de la fórmula (IX) puede lograrse utilizando un ácido en un disolvente, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, n-hexano, ciclohexano, éteres tales como dietiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano y similares, disolventes hidratados, por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, cloroformo, dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica, dimetilsulfóxido y similares, a una temperatura desde aproximadamente la ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, preferentemente desde temperatura ambiente a 50°C. - - - - -

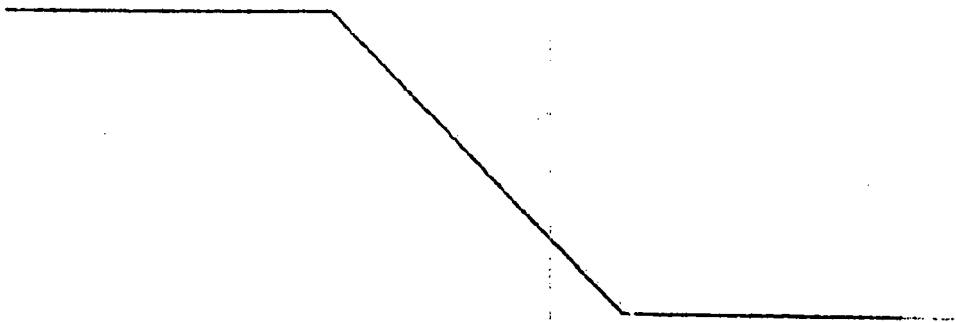
- Los ejemplos adecuados de ácidos que pueden utilizarse en la eliminación del grupo tetrahidropiraniilo son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido p-toluen sulfónico, ácido metansulfónico y similares. Los ácidos particularmente preferidos son ácidos inorgánicos y orgánicos débiles, por ejemplo ácido fosfórico, ácido acético, ácido p-toluen sulfónico, ácido metansulfónico y similares. La cantidad de ácidos utilizada no es crítica y puede representar un gran exceso con respecto al compuesto de la fórmula (IX). - - - - -

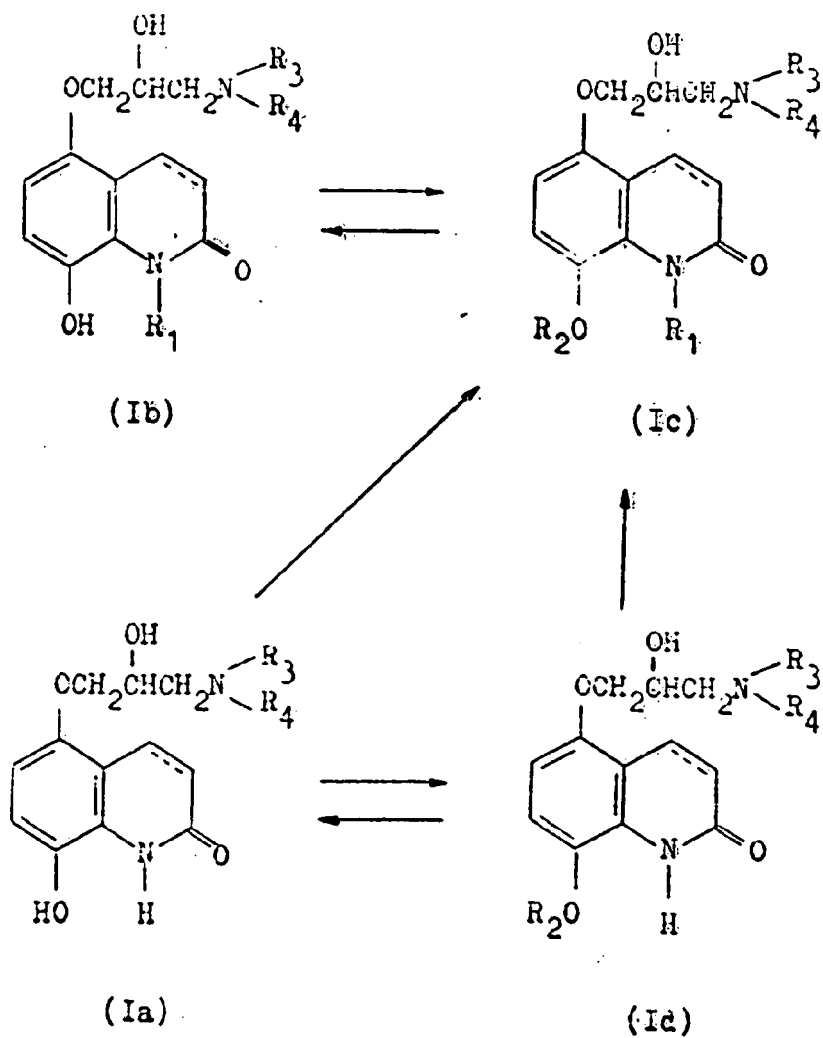
- La reacción de hidrólisis del compuesto de la fórmula (XI), (XII) ó (XIII) puede realizarse utilizando un ha

- luro de hidrógeno tal como bromuro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno. De manera general, el haluro de hidrógeno se utiliza conjuntamente con un disolvente apropiado, en particular con un medio acuoso, en forma de un ácido hidrohálico. Un ejemplo particularmente preferido del haluro de hidrógeno es el bromuro de hidrógeno que se utiliza usualmente en una disolución acuosa que tiene una concentración de unos 10 a 50%, preferentemente 47%. El haluro de hidrógeno puede utilizarse en una cantidad aproximada de 1 mol hasta un exceso molar, preferentemente una cantidad en gran exceso, con respecto al compuesto de la fórmula (XI), (XII) o (XIII). - - - - -

La hidrólisis puede realizarse ventajosamente bajo calentamiento a una temperatura de unos 100° a unos 150°.

15. Los compuestos preparados según la presente invención que tienen la fórmula (I) pueden convertirse de forma reversible en diferentes tipos de compuestos que tienen la fórmula (I), como se ilustra por medio del siguiente Esquema 3 de Reacción. - - - - -



Esquema 3 de Reacción

5. La conversión de un compuesto que tiene un grupo -OR<sub>2</sub> en la posición 8 en un compuesto correspondiente que tiene un grupo -OH en la posición 8 puede lograrse por reducción o hidrogenación catalíticas utilizando un agente reductor o hidrólisis alcalina o hidrólisis ácida suave. Son ejemplos de los grupos R<sub>2</sub> que pueden eliminarse fácilmente por medio de los anteriores procesos los grupos aralquilo

tales como un grupo bencilo, un grupo alfa-metilbencilo y similares, y los grupos acilo. - - - - -

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (Id) y (Ic) que tienen un grupo bencilo como  $R_2$  pueden reducirse

5. catalíticamente en presencia de un catalizador que se utiliza de manera general para la reducción catalítica, por ejemplo níquel Rany, paladio-carbón, negro de paladio, óxido de platino y similares para producir un compuesto correspondiente de la fórmula (Ia) y (Ib), respectivamente. - - - - -

10. La anterior reducción catalítica puede realizarse en un disolvente, por ejemplo alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, isopropanol y similares, ácido acético, agua, etc. Las condiciones de reacción que pueden utilizarse en la reducción catalítica no son críticas y en general la reducción tiene lugar bajo presión atmosférica a temperatura ambiente. - - - - -
- 15.

- Los compuestos así obtenidos de la fórmula (I) pueden convertirse en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como se ha descrito previamente, por procesos convencionales que son bien conocidos en la técnica.
- 20.

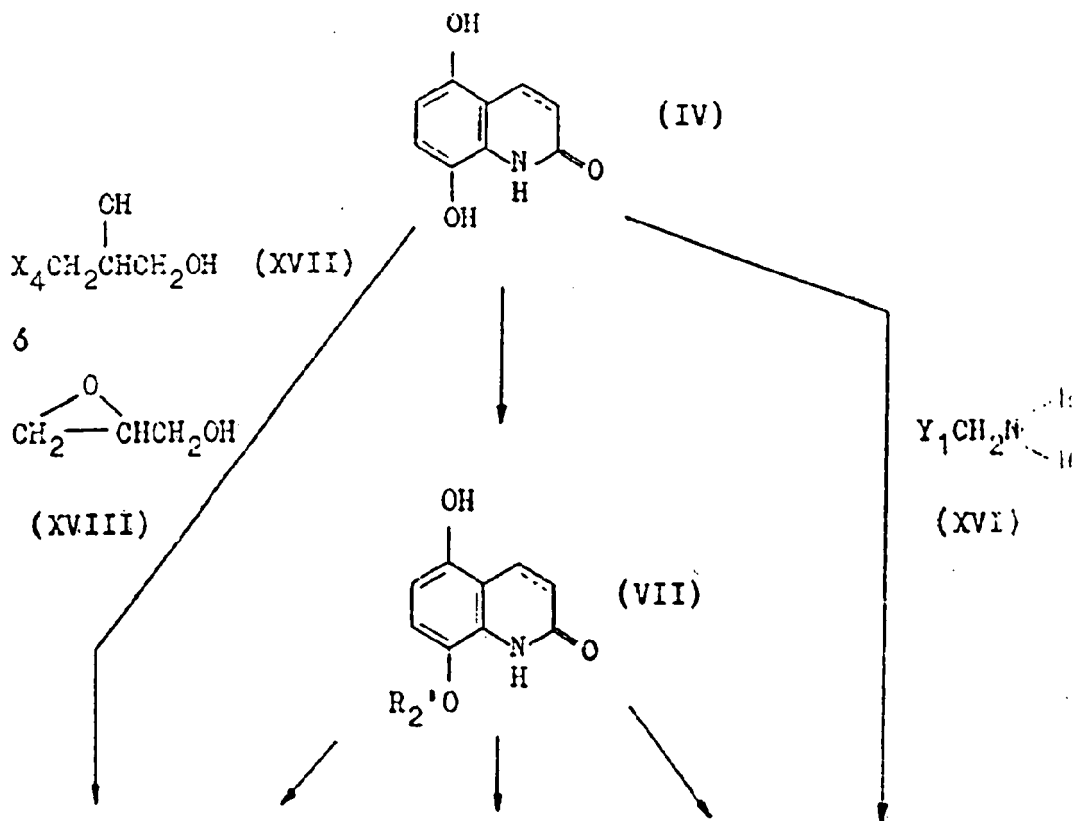
Los compuestos preparados según la presente invención así como sus intermediarios anteriormente descritos pueden aislarse a partir de la mezcla de reacción obtenida en cada etapa de maneras convencionales, por ejemplo por des-

tilación del disolvente utilizado. Si es necesario, los compuestos resultantes pueden purificarse por procesos convencionales tales como cristalización fraccionada, cromatografía en columna y similares. - - - - -

5. Como es evidente para los entendidos en la técnica, los compuestos carbostirilo de la fórmula (I) pueden prepararse por medio de varios caminos. En el siguiente Esquema 4 de Reacción se ilustran caminos representativos que pueden utilizarse. - - - - -

10.

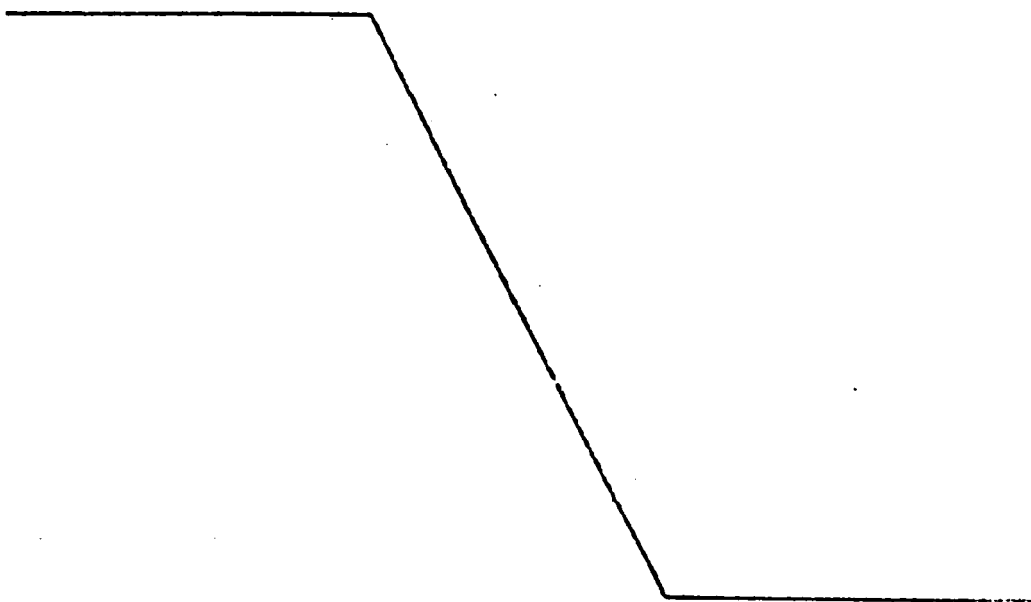
Esquema 4 de Reacción





Además, la presente invención se extiende a la preparación de los isómeros ópticos de los compuestos carbostirilo de la fórmula (I). - - - - -

- Los compuestos carbostirilo, preparados según la presente invención, de la fórmula (I) pueden convertirse fácilmente en derivados oxazolidina-carbostirilo que pueden producirse por condensación de un compuesto carbostirilo de la fórmula (I) que tiene una cadena secundaria de  $-OCH_2CH(OH)CH_2NH-$  con un compuesto aldehído, y derivados acil-carbostirilo que pueden producirse por acilación del grupo hidroxilo presente en la anterior cadena secundaria con una amplia variedad de agentes acilantes por procesos convencionales de acilación. Estos derivados de oxazolidina-carbostirilo y acil-carbostirilo resultaron también tener una excelente actividad bloqueadora beta cardiosselectiva. -
- 5.
- 10.
- 15.



456963

Son compuestos representativos de los preparados según la presente invención y que tienen la fórmula (I):

1-bencil-8-benciloxi-5-(3-terc-butilamino-2-hidroxi)propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

5. 1-isopropil-8-hidroxi-5-(3-terc-butilamino-2-hidroxi)propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

1-etil-8-hidroxi-5-(3-hexilamino-2-hidroxi)propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

10. 8-hidroxi-5-(3-fenetilamino-2-hidroxi)propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-hidroxi-5- $\beta$ -(4-carbamoilfenetilamino)-2-hidroxi)propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

1-bencil-5- $\beta$ -(4-clorofenetilamino)-2-hidroxi)propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

15. 8-hidroxi-5- $\beta$ -(3,4-metilendioxi)fenetilamino)-2-hidroxi)propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-hidroxi-5- $\beta$ -(3,4-dimetoxi)fenetilamino)-2-hidroxi)propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

20. 1-metil-8-hidroxi-5-(3-terc-butilamino-2-hidroxi)propoxi)carbostirilo, - - - - -

1-bencil-8-benciloxi-5-(3-terc-butilamino-2-hidroxi)propoxi)carbostirilo, - - - - -

1-etil-8-hidroxi-5-(3-hexilamino-2-hidroxi)propoxi)carbostirilo, - - - - -

5. 8-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi)propoxi)carbostirilo, - - - - -

8-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ -(4-carbamoilfenetilamino)-2-hidroxi)propoxi)carbostirilo, - - - - -

10. 8-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-metilendioxi)fenetilamino)-2-hidroxi)propoxi)carbostirilo, - - - - -

8-hidroxi-5-(3-fenoxietilamino-2-hidroxi)propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenoxietilamino)-2-hidroxi)propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

15. 8-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ -(4-carbamoilfenoxietilamino)-2-hidroxi)propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-metilendioxi)fenoxietilamino)-2-hidroxi)propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

20. 8-hidroxi-5-{2-hidroxi-3- $\sqrt{1}$ -metil-2-(3,4-dimetoxi)fenoxi)etilamino}propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxifenoxietilamino)-2-hidroxi-  
propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-aliloxi-5-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-  
propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

5. 8-aliloxi-1-metil-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenetilamino)-  
propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-aliloxi-1-bencil-5- $\sqrt{3}$ -(4-carbamoilfenoxietilamino)-2-hidroxi-  
propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

10. 8-aliloxi-1-etil-5- $\sqrt{3}$ -(4-metoxifenoxietilamino)-2-hidroxi-  
propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-acetoxi-5-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-  
propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-acetoxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi-  
propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

15. 8-acetoxi-1-metil-5- $\sqrt{3}$ -(4-carbamoilfenoxietilamino)-2-hidroxi-  
propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-ciclohexilcarboniloxi-1-etil-5- $\sqrt{3}$ -(4-metoxifenoxietilamino)-2-hidroxi-  
propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

20. 8-isobutiriloxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi-  
propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-metoxietoxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxiopropoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-metoxietoxi-5-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

5. 8-etoxietoxi-5- $\sqrt{3}$ -(1,1-dimetilfenetilamino)-2-hidroxiopropoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-butoximetoxi-1-butil-5-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

10. 8-metilcarbonilmetoxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxiopropoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-metilcarbonilmetoxi-1-etil-5- $\sqrt{3}$ -(4-carbatoilmetoxietilamino)-2-hidroxiopropoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-etilcarbonilmetoxi-5-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

15. 8-etilcarboniletoxi-5- $\sqrt{3}$ -(4-metoxifenoxietilamino)-2-hidroxiopropoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-metilcarbonilmetoxi-5-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

20. 8-butilcarbonilmetoxi-1-isopropil-5-(3-etilamino-2-hidroxiopropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

456965

8-isopropilcarbonilbutoxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-metilendiamino)-2-hidroxi-propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - -

8-hexilcarbonilhexiloxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi-propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - -

5. 8-metilcarbonilmetoxi-(3-N,N-dietilamino-2-hidroxi-propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - -

8-metilcarbonilmetoxi-5-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - -

10. 8-metilcarbonilmetoxi-5-(3-alilamino-2-hidroxi-propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - -

8-metoxicarbonilmetoxi-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenetilamino)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - -

8-etoxicarbonilmetoxi-5-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - -

15. 8-metoxicarboniletoxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxifenetilamino)-2-hidroxi-propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - -

8-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenoxietilamino)-2-hidroxi-propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - -

20. 8-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ -(4-carbamoilfenoxietilamino)-2-hidroxi-propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - -

8-hidroxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-metilendioxi fenoxietilamino)-2-hidroxi propoxi / carbostirilo, - - - - -

8-aliloxi-5-(3-terc-butilamino-2-hidroxi propoxi) carbostirilo, - - - - -

5. 8-aliloxi-1-metil-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenetilamino) propoxi / carbostirilo, - - - - -

8-acetoxi-5-(3-terc-butilamino-2-hidroxi propoxi) carbostirilo, - - - - -

10. 8-acetoxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi propoxi / carbostirilo, - - - - -

8-ciclohexil carboniloxi-5-(3-isopropilamino-2-hidroxi propoxi) carbostirilo, - - - - -

8-isobutiloxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi propoxi / carbostirilo, - - - - -

15. 8-metoxietoxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi propoxi / carbostirilo, - - - - -

8-metoxietoxi-5-(3-terc-butilamino-2-hidroxi propoxi) carbostirilo, - - - - -

20. 8-metil carbonilmetoxi-5-(3-terc-butilamino)-2-hidroxi propoxi) carbostirilo, - - - - -

456963

8-metilcarbonilmetoxi-5- $\beta$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxiopropoxi/carbestirilo, - - - - -

8-etilcarboniletoksi-1-bencil-5- $\beta$ -(4-metoxifenoxietilamino)-2-hidroxiopropoxi/carbestirilo, - - - - -

5. 8-isopropilcarbonilbutoxi-5- $\beta$ -(3,4-metilendioxi-fenetilamino)-2-hidroxiopropoxi/carbestirilo, - - - - -

8-etoxicarbonilmetoxi-5-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopropoxi)carbestirilo, - - - - -

10. 8-metoxicarbonilmetoxi-5- $\beta$ -hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenetilamino)propoxi/carbestirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5-(2-hidroxi-3-isopropilamino)propoxi)-3,4-dihidrocarbestirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5-(2-hidroxi-3-terc-butilamino)propoxi)-3,4-dihidrocarbestirilo, - - - - -

15. 8-(2-propiniloxi)-5- $\beta$ -hidroxi-3-(2-butenilamino)propoxi)-3,4-dihidrocarbestirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5-(2-hidroxi-3-fenetilamino)propoxi)-3,4-dihidrocarbestirilo, - - - - -

20. 8-(2-propiniloxi)-5- $\beta$ -(4-carbamoilfenetilamino)-2-hidroxiopropoxi)-3,4-dihidrocarbestirilo, - - - - -

456963

8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-  
2-hidroxiopropoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(4-clorofenetilamino)-2-hi  
droxiopropoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

5. 8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-metoxifenetil  
amino)propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,5-dimetoxifenetilamino)  
2-hidroxiopropoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

10. 8-(2-propiniloxi)-5-{3- $\sqrt{1}$ ,1-dimetil-2-(3,4-dimeto  
xifenil)etilamino-2-hidroxiopropoxi $\sqrt{7}$ }-3,4-dihidrocarbostirilo,

8-(2-propiniloxi)-5-{2-hidroxi-3- $\sqrt{1}$ -metil-2-(3,4-  
dimetoxifenil)etilamino $\sqrt{7}$ propoxi}-3,4-dihidrocarbostirilo, -

8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxifenetilami  
no)-2-hidroxiopropoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

15. 8-(2-propiniloxi)-5-{2-hidroxi-3- $\sqrt{5}$ -(4-metoxifu  
nil)hexilamino $\sqrt{7}$ propoxi}-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5-{3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenoxi)  
etilamino $\sqrt{7}$ -2-hidroxiopropoxi}-3,4-dihidrocarbostirilo, - - -

20. 8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(3-fenoxibuti  
amino)propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5-{3- $\sqrt{3}$ -(3,4-metilendioxi)fenilamino)propilamino $\sqrt{7}$ -2-hidroxi}propoxi}-3,4-dihidrocarbostirilo,

8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(2-pirrolidinoetilamino)-2-hidroxi}propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

5. 8-(2-propiniloxi)-5-{2-hidroxi-3- $\sqrt{2}$ -(N-metilpiperacino)etilamino $\sqrt{7}$ propoxi}-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(4-piperidinobutilamino)-2-hidroxi}propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

10. 8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(2-pirazolidinoetilamino)-2-hidroxi}propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-butiniloxi)-5-{2-hidroxi-3- $\sqrt{2}$ -(4-metoxifenilamino)etilamino $\sqrt{7}$ propoxi}-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-clorofenilamino)propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

15. 8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-metoxifenilamino)propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenilamino)propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

20. 8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(N-etilpiperacino)-2-hidroxi}propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metilmorfolino)propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-butiniloxi)-5-(3-isopropilamino-2-hidroxi)propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

5. 8-(2-butiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi)propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-butiniloxi)-5-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi)propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

10. 8-(2-butiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(N,N-dimetilamino)-2-hidroxi)propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(3-butiniloxi)-5-{2-hidroxi-3- $\sqrt{3}$ -(4-metoxifenetilamino)propilamino $\sqrt{7}$ propoxi}-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(3-butiniloxi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(3-morfolinopropilamino)propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

15. 8-(2-pentiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi)propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(3-pentiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi)propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

20. 8-(4-pentiniloxi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(3,4-etilendiaminofenetilamino)propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(4-pentililoxi)-5-(2-hidroxi-3-terc-butilamino-  
propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-metil-3-butiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino-2-hidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

5. 8-(2-metil-3-butiniloxi)-5-{2-hidroxi-3- $\sqrt{3}$ -(4-fenilpiperacino)etilamino}propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(1-metil-3-butiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

10. 8-(2-hexiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(3-hexiniloxi)-5-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(5-hexiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,5-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

15. 8-(2-hidroxi)etoxi)-5-(2-hidroxi-3-terc-butilamino)propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-hidroxi)etoxi)-5-(3-isopropilamino-2-hidroxi)propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

20. 8-(2-hidroxi)etoxi)-5-(2-hidroxi-3-hexilaminopropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

- 8-(2-hidroxi etoksi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-propenilamino)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -
- 8-(2-hidroxi etoksi)-5-(2-hidroxi-3-fenetilaminopropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -
5. 8-(2-hidroxi etoksi)-5- $\sqrt{3}$ -(3-p-clorofenilpropilamino)-2-hidroxi propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -
- 8-(2-hidroxi etoksi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(3,4-metilendioxi fenetilamino)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -
10. 8-(2-hidroxi etoksi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-bromofenoxibutilamino)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -
- 8-(2-hidroxi etoksi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenoxietilamino)-2-hidroxi propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -
15. 8-(2-hidroxi etoksi)-5-{2-hidroxi-3- $\sqrt{2}$ -metil-(3,4-metilendioxi fenoksi)propilamino}propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -
- 8-(2-hidroxi etoksi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(3-morfolinopropilamino)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -
- 8-(2-hidroxi etoksi)-5-(2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -
20. 8-(2-hidroxi etoksi)-5-(3-piperidino-2-hidroxi propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-hidroxi~~et~~oxi)-5- $\sqrt{3}$ -(N-fenilpiperacino)-2-hidroxi~~propoxi~~7-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-hidroxi~~et~~oxi)-5-(3-pirrolidino-2-hidroxi~~propoxi~~7)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

5. 8-(3-hidroxi~~propoxi~~7)-5-(2-hidroxi-3-terc-butylaminopropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(3-hidroxi~~propoxi~~7)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi~~propoxi~~7-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

10. 8-(3-hidroxi~~propoxi~~7)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenoxietilamino)-2-hidroxi~~propoxi~~7-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(3-hidroxi~~propoxi~~7)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-p-metoxifenoxibutilamino)propoxi~~7~~7-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(3-hidroxi~~propoxi~~7)-5- $\sqrt{3}$ -(3-pirrolidinopropilamino)-2-hidroxi~~propoxi~~7-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

15. 8-(3-hidroxi~~propoxi~~7)-5-(2-hidroxi-3-fenilaminopropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(3-hidroxi~~propoxi~~7)-5-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi~~propoxi~~7)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

20. 8-(propiniloxi)-1-bencil-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-(3,4-dimetoxifenetilamino)propoxi~~7~~7-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(propiniloxi)-1-etil-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-(3,4-dimetoxifenetilamino)propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-hidroxi-propoxi)-5-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

5. 8-(2-hidroxi-propoxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(4-hidroxi-butoxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

10. 8-(3-hidroxi-butoxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-metil-3-hidroxi-propoxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-metil-3-hidroxi-propoxi)-5- $\sqrt{3}$ -(4-p-clorofenil-butilamino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

15. 8-(5-hidroxi-pentiloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(5-hidroxi-pentiloxi)-5-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

20. 8-(3-hidroxi-pentiloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(4-hidroxi-pentiloxi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(3-p-metoksi  
fenilpropilamino)propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - -

8-(2-metil-4-hidroxi-butoxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoksi fe-  
netilamino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - -

5. 8-(2-metil-4-hidroxi-butoxi)-5- $\sqrt{3}$ -(N-fenilpiperaci-  
no)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(6-hidroxi-hexiloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoksi fenetil-  
amino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

10. 8-(2-metil-5-hidroxi-pentiloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoksi  
fenetilamino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, -

8-(2-metil-4-hidroxi-butoxi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-p-  
clorofenilbutilamino)propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - -

8-(2-heptiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoksi fenetilamino)-  
2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

15. 8-(5-metil-2-hexiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoksi fene-  
tilamino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - -

8-(6-hidroxi-hexiloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoksi fenetil-  
amino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

20. 8-(1-metil-2-hidroxi-etoxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoksi fene-  
tilamino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - -

8-(5-metil-2-hexiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxiopropoxi]carbostirilo, - - - - -

8-(6-hidroxihexiloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxiopropoxi]carbostirilo, - - - - -

5. 8-(2-propiniloxi)-5-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)carbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5-(2-hidroxi-3-alilaminopropoxi)carbostirilo, - - - - -

10. 8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(4-carbamoilfenetilamino)-2-hidroxiopropoxi]carbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenilmetilamino)-2-hidroxiopropoxi]carbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(4-clorofenetilamino)-2-hidroxiopropoxi]carbostirilo, - - - - -

15. 8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,5-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxiopropoxi]carbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -{1,1-dimetil-2-(3,4-dimetoxifenil)etilamino-2-hidroxiopropoxi]carbostirilo, - - - - -

20. 8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxifenetilamino)-2-hidroxiopropoxi]carbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenoxietilamino)-2-hidroxi-propoxi/carbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-metilendioxifenoxi)propilamino-2-hidroxi-propoxi/carbostirilo, - - - - -

5. 8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(4-pipericinobutilamino)-2-hidroxi-propoxi/carbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)carbostirilo, - - - - -

10. 8-(2-propiniloxi)-5-(2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)carbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5-(2-hidroxi-N-metilpiperacino-propoxi)carbostirilo, - - - - -

8-(2-butiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi-propoxi/carbostirilo, - - - - -

15. 8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(3-morfolinopropilamino)propoxi/carbostirilo, - - - - -

8-(3-pentiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi-propoxi/carbostirilo, - - - - -

20. 8-(2-metil-3-butiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino-2-hidroxi-propoxi/carbostirilo, - - - - -

450963

8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenilpiperacino)propoxi}carbostirilo, - - - - -

8-(1-metil-3-butiniloxi)-5-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi}carbostirilo, - - - - -

5. 8-(2-hexiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi}propoxi}carbostirilo, - - - - -

8-(2-hidroxi)etoxi)-5-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)carbostirilo, - - - - -

10. 8-(2-hidroxi)etoxi)-5-(2-hidroxi-3-alilaminopropoxi)carbostirilo, - - - - -

8-(2-hidroxi)etoxi)-5-(2-hidroxi-3-fenetilaminopropoxi)carbostirilo, - - - - -

8-(2-hidroxi)etoxi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(3,4-metilendioxi)fenetilaminopropoxi}carbostirilo, - - - - -

15. 8-(2-hidroxi)etoxi)-5-{3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenoxi)etilamino}7-2-hidroxi}propoxi}carbostirilo, - - - - -

8-(2-hidroxi)etoxi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(3-morfolinopropilamino)propoxi}carbostirilo, - - - - -

20. 8-(2-hidroxi)etoxi)-5- $\sqrt{3}$ -(N-fenilpiperacino)-2-hidroxi}propoxi}carbostirilo, - - - - -

456963

8-(4-hidroxi**butoxi**)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilami-  
no)-2-hidroxi**propoxi**/carbostirilo, - - - - -

8-(5-hidroxi**pentiloxi**)-(2-hidroxi-3-**terc-butilami**  
n**opropoxi**)/carbostirilo, - - - - -

5. 8-(6-hidroxi**hexiloxi**)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilami  
no)-2-hidroxi**propoxi**/carbostirilo, - - - - -

8-(5-hidroxi**hexiloxi**)-5- $\sqrt{3}$ -(4-carbamoilfenetilami  
no)-2-hidroxi**propoxi**/carbostirilo, - - - - -

10. 8-(2-metil-5-hidroxi**pentiloxi**)-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-metilen-  
dioxifenetilamino)-2-hidroxi**propoxi**/carbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5-{2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(4-metoxife-  
nil)piperacino**propoxi**}-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5-{2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(2-metilfe-  
nil)piperacino**propoxi**}-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

15. 8-(2-propiniloxi)-5-{2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenil)  
piperacino**propoxi**}-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5-(difenilmetilamino-2-hidroxi-  
propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

20. 8-(2-hidroxi**etoxi**)-5-{2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(4-metoxife-  
nil)piperacino**propoxi**}-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-hidroxi-etoxi)-5-{2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenil)piperacino $\sqrt{7}$ propoxi}-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-benciloxi-5-{2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(4-metoxifenil)piperacino $\sqrt{7}$ propoxi}-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

5. 8-hidroxi-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenilpiperacino)propoxi $\sqrt{7}$ carbostirilo, - - - - -

8-hidroxi-5-(3-difenilmetilamino-2-hidroxi-propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

10. 8-(2-metoxi-etoxi)-5-{2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(4-metoxifenil)piperacino $\sqrt{7}$ propoxi}-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-acetoxi-5-{2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(3-clorofenil)piperacino $\sqrt{7}$ propoxi}-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(2-metoxi-etilamino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

15. 8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(2-isopropoxi-etilamino)-2-hidroxi-propoxi-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-hidroxi-etoxi)-5- $\sqrt{3}$ -(2-etoxi-etilamino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

20. 8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(2-metoxi-etilamino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ carbostirilo, - - - - -

8-(metilcarbonilmetoxi)-5- $\sqrt{3}$ -(2-etoxietilamino)-2-hidroxi  
propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(2-metoxietoxi)-5- $\sqrt{3}$ -(2-metoxietilamino)-2-hidroxi  
propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

5. 8-(metilcarbonilmetoxi)-5- $\sqrt{3}$ -(2-etoxietilamino)-2-hidroxi  
propoxi $\sqrt{7}$ carbostirilo, - - - - -

8-carboximetoxi-5- $\sqrt{3}$ -(2-etoxietilamino)-2-hidroxi  
propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

10. 8-propoxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi  
propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-butoxi-5-{3- $\sqrt{2}$ -(4-metoxifenoxi)etilamino $\sqrt{7}$ -2-hidroxi  
propoxi}-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-butoxi-5- $\sqrt{3}$ -(1,1-dimetil-2-feniletilamino)-2-hidroxi  
propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

15. 8-propoxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi  
propoxi $\sqrt{7}$ carbostirilo, - - - - -

8-carboximetoxi-5- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi  
propoxi $\sqrt{7}$ -3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

20. 8-(3-carboxipropoxi)-5-(3-terc-butilamino-2-hidroxi  
propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(3-carboxi-2-metilbutoxi)-5- $\beta$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxiopropoxi-7-3,4-dihidrocarbostirilo, - -

8-(2-carboxietoxi)-5- $\beta$ -(3,4-metilendioxifenetilamino)-2-hidroxiopropoxi-7-carbostirilo, - - - - -

5. 8-(2-carbamoiiletoxi)-5- $\beta$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxiopropoxi-7-carbostirilo, - - - - -

8-(2-hidroxi-toxi)-5- $\beta$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxiopropoxi-7-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

10. 8-carbamoilmetoxi-5- $\beta$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxiopropoxi-7-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

8-(3-carbamoilpropoxi)-5- $\beta$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxiopropoxi-7-3,4-dihidrocarbostirilo, - - - - -

15. 8-(N,N-dietilcarbamoilmetoxi)-5- $\beta$ -(3,4-metilendioxifenetilamino)-2-hidroxiopropoxi-7-3,4-dihidrocarbostirilo y similares. - - - - -

La presente invención se ilustra además por medio de los siguientes Ejemplos, pero estos ejemplos se dan sólo a título ilustrativo y no deben entenderse como limitativos de la presente invención. - - - - -

Ejemplo 1 de Referencia

- Se disolvieron 10 g de 5-hidroxi-8-benciloxi-3,4-dihidrocarbostirilo en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadieron a la disolución 100 mg de ácido p-toluensulfónico. Se añadieron lentamente a la misma 10 g de dihidropirano, gota a gota, a temperatura ambiente mientras se agita ba. Acabada la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vertió en un gran volumen de disolución acuosa saturada de cloruro sódico y luego se extra jo con cloroformo. El extracto se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidróxido sódico y agua, y la capa de cloroformo se secó sobre carbonato potásico anhidro. El cloroformo se evaporó bajo presión reducida y el residuo se recristalizó a partir de éter de petróleo. La recristali zación a partir de etanol-agua proporcionó 9,5 g de éter de 8-benciloxi-3,4-dihidrocarbostirilo-5-ol-tetrahidropiranilo (IV) como cristales incoloros en forma de agujas que tenían un punto de fusión de 113,5-114°C. - - - - -

Ejemplo 2 de Referencia

- Se disolvieron 5 g de éter de 8-benciloxi-3,4-dihidrocarbostirilo-5-ol-tetrahidropiranilo (IV) en 100 ml de dimetilformamida anhidra y se añadieron lentamente a la disolución 810 mg de hidruro sódico mientras se agitaba, a lo que siguió agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron además 1,05 ml de yoduro de metilo, gota a go-

- ta, a aquéllos, a lo que siguió agitación a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en un gran volumen de disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se extrajo con cloroformo, se lavó con agua y se secó sobre carbonato potásico anhidro. El cloroformo se evaporó bajo presión reducida y el residuo se recrystalizó a partir de ligroina para obtener 1,42 g de éter de 1-metil-8-benciloxi-3,4-dihidrocarbostiril-5-ol-tetrahidropiranilo como cristales incoloros en forma de agujas que tenían un punto de fusión de 110,5-111,5°C. - - - - -
5. 10.

Siguiendo el mismo proceso que el descrito anteriormente se obtuvo éter de 1-bencil-8-benciloxi-3,4-dihidrocarbostiril-5-ol-tetrahidropiranilo. - - - - -

- Espectro de RMN: 60MHz en dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>, 3,3-4,1 (m. 2H), 4,67 (s. 2H), 5,37 (s. 2H) ppm
- 15.

#### Ejemplo 3 de Referencia

- Se añadieron 14,0 g de éter de 1-metil-8-benciloxi-3,4-dihidrocarbostiril-5-ol-tetrahidropiranilo a 280 ml de metanol que contenía 80 ml de ácido clorhídrico concentrado a lo que siguió agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se alcalinizó con hidróxido sódico y el metanol se evaporó bajo presión reducida. Los cristales precipitados se extrajeron con cloroformo. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato
- 20.

5. magnésico anhidro y el cloroformo se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de etanol para proporcionar 8,1 g de 1-metil-5-hidroxi-8-benciloxi-3,4-dihidrocarbostirilo como cristales incoloros en forma de agujas que tenían un punto de fusión de 196-197°C. - - - - -

Ejemplo 4 de Referencia

10. Se añadieron 5,5 g de 1-metil-5-hidroxi-8-benciloxi-3,4-dihidrocarbostirilo a 15 g de epíclorhidrina y se añadieron entonces a los mismos 12 gotas de piperidina, a lo que siguió agitación a 90-100°C durante 3 horas. La epíclorhidrina y la piperidina no reaccionadas se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en cloroformo, se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidróxido sódico y agua y se secó sobre carbonato potásico anhidro. El cloroformo se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice y se recrystalizó entonces a partir de etanol para proporcionar 3,5 g de 1-metil-5-(2,3-epoxipropoxi)-8-benciloxi-3,4-dihidrocarbostirilo como cristales amarillos en forma de agujas que tenían un punto de fusión de 111-112,5°C.
- 15.
- 20.

Ejemplo 5 de Referencia

Se suspendieron 2,0 g de 5,3-(3,4-dimetoxifenetil amino)-2-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo en 50 ml de metanol y se añadió a la suspensión una disolu-

- ción en etanol que contenfa cloruro de hidrógeno hasta que la mezcla presentó acidez. Después de que la mezcla se hizo homogénea, se le añadieron 0,7 g de paladio carbón al 10% a lo que siguió la agitación a temperatura ambiente y a presión atmosférica para absorber con ello hidrógeno. La reacción estuvo acabada cuando se detuvo la absorción de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración y el metanol se evaporó. Se añadió una pequeña cantidad de etanol al residuo para cristalizar el producto. La recristalización a partir de etanol dio 1,5 g de cloruro de 5- $\beta$ -(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxiopropoxi-7-8-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo como cristales incoloros en forma de polvo que tenían un punto de fusión de 171-173°C. - - - - -

Ejemplo 6 de Referencia

15. Se añadieron 21,6 g de 5,8-dihidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 19,9 g de carbonato potásico a una mezcla que comprendía 480 ml de acetona y 120 ml de agua y la mezcla resultante se agitó mientras se reflujaba durante 30 minutos. Se le añadieron entonces 76 g de bromuro de 2-metoxietilo a lo que siguió la agitación mientras se reflujaba durante 8 horas. Se evaporó el disolvente y se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con dietiléter. La capa acuosa se aciduló con ácido clorhídrico y luego se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el cloroformo se evaporó para obtener 15 g de 5-hidroxi-8-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo como

substancia negra aceitosa. - - - - -

Ejemplo 7 de Referencia

5. Se disolvieron 3,3 g de 5-(2,3-epoxipropoxi)-8-benciloxi-3,4-dihidrocarbostirilo en 50 ml de dimetilsulfóxido y se añadieron a la disolución 1,3 g de hidruro sódico al 50% a lo que siguió agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron gota a gota a la misma 2,9 g de yoduro de metilo disueltos en 10 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2
10. horas. Se añadieron 200 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción, a lo que siguió la extracción con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y entonces se secó sobre sulfato sódico anhidro. El cloroformo se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se recrystalizó a partir de etanol para obtener 1,7 g
15. de 1-metil-5-(2,3-epoxipropoxi)-8-benciloxi-3,4-dihidrocarbostirilo como cristales amarillos en forma de agujas que tenían un punto de fusión de 111-112,5°C. - - - - -

20.

Ejemplo 8 de Referencia

Se suspendieron 0,7 g de 8-hidroxi-5-(3-t-butilamino-2-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo en 20 ml de acetona y se añadieron 3,0 ml de NaOH 1N a la suspensión para formar una disolución homogénea. Se añadieron gota a gota

450963

- ta a la disolución, bajo refrigeración con hielo y agitación, 0,2 g de cloruro de acetilo disueltos en una pequeña cantidad de acetona. Después de dejar que la mezcla reposara bajo refrigeración con hielo durante 30 minutos, se añadieron a la mezcla 2 ml de ácido clorhídrico 1N y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando cloroformo:metanol (8:1 en volumen) como eluyente. El disolvente se evaporó y el residuo se recristalizó a partir de metanol-dietiléter para obtener 0,4 g de cloruro de 8-acetoxi-5-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo como cristales incoloros en forma de escamas que tenían un punto de fusión de 247-248°C (con descomposición).

Ejemplo 9 de Referencia

15. Se suspendieron 0,66 g de 8-hidroxi-5-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo en 10 ml de acetona y se les añadieron 3,0 ml de hidróxido sódico 1N para formar una disolución homogénea. A la disolución resultante se le añadieron gota a gota 0,35 g de cloruro de ciclohexilcarbonilo disuelto en una pequeña cantidad de acetona bajo refrigeración con hielo y agitación. Después de dejar que la mezcla de reacción reposara bajo refrigeración con hielo durante 30 minutos, la mezcla se ajustó a un pH de 3 con ácido clorhídrico 1N. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua y entonces se extrajo con cloroformo. La capa acuosa se concentró hasta la sequedad

bajo presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando cloroformo:metanol (8:1 en volumen) como eluyente. El disolvente se evaporó y el residuo se recrystalizó a partir de metanol-dietiléter para obtener 0,45 g de cloruro de 8-ciclohexilcarboniloxi-5-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo como cristales incoloros en forma de escamas que tenían un punto de fusión de 227-228°C. - - - - -

Ejemplo 10 de Referencia

10. Se suspendieron 1,5 g de 5-(3-t-butilamino-2-hidroxi-  
 xipropoxi)-8-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo en 20 ml de me-  
 tanol y se les añadieron 1,0 g de bromuro de alilo y 6 ml  
 de hidróxido sódico 1N para formar una disolución homogé-  
 nea, a lo que siguió agitación de la mezcla mientras se re-  
 fluía durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el resi-  
 duo se extrajo con cloroformo. El cloroformo se evaporó del  
 extracto y el residuo se recrystalizó a partir de metanol-  
 dietiléter que contenía cloruro de hidrógeno para obtener  
 9,0 g de cloruro de 8-aliloxi-5-(3-t-butilamino-2-hidroxi-  
 propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo como cristales blancos en  
 20. forma de agujas que tenían un punto de fusión de 177-178°C.

Ejemplo 11 de Referencia

Se suspendieron 0,75 g de fluoruro de 1-bencil-8-  
 hidroxi-5-(3-t-butilamino-2-hidroxi-  
 propoxi)-3,4-dihidrocar-

456963

bostirilo en 10 ml de acetona y se les añadieron 3,3 ml de hidróxido sódico 1N para formar una disolución homogénea.

Entonces se añadieron a la disolución 0,15 g de cloruro de acetilo bajo refrigeración por hielo y agitación a lo que

5. siguió el dejar que la mezcla reposara durante 20 minutos. La mezcla se ajustó a un pH de 3 con ácido clorhídrico 1N y

la acetona se evaporó. El residuo se extrajo con cloroformo y la capa de cloroformo se lavó con una disolución acuosa

10. saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato magnésico. El cloroformo se evaporó dejando 0,3 g de un sólido in-

coloro que demostró ser, por espectros de RMN e IR, cloruro de 1-bencil-8-acetiloxi-5-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-

3,4-dihidrocarbostirilo. - - - - -

Espectro de RMN: delta (ppm) (en dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>)

15. 5,03 singlete (2H), 2,33 singlete (3H) y 1,36 singlete (9H)

Espectro IR: (KBr) 1760 cm<sup>-1</sup> y 1675 cm<sup>-1</sup>

Ejemplo 12 de Referencia

Se añadieron 2 litros de acetona y 500 ml de agua

20. a 150 g de 5,8-dihidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo y se les añadieron además 138 g de carbonato potásico y 150 g de bromuro de 2-propinilo. La mezcla resultante se calentó mien-

tras se refluía durante 3 horas en un baño de agua. Acabada la reacción, se evaporaron la acetona y el bromuro de 2-pro

456963

5. pinilo bajo presión reducida y el residuo se aciduló con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo con cloroformo y la capa de cloroformo se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El cloroformo se evaporó bajo presión reducida y los cristales residuales se recrystalizaron a partir de isopropanol-dietiléter para obtener 110 g de 8-(2-propiniloxi)-5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo que tenía un punto de fusión de 141-142°C. - - - - -

Ejemplo 13 de Referencia

10. Se añadieron a 78 g de 8-(2-propiniloxi)-5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo 102 g de epiclorhidrina, 60 g de carbonato potásico y 600 ml de metanol y la mezcla resultante se calentó mientras se refluía durante 2,5 horas en un baño de agua. Acabada la reacción, el metanol se evaporó y se añadió agua al residuo a lo que siguió extracción con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El cloroformo se evaporó bajo presión reducida y los cristales residuales se recrystalizaron a partir de isopropanol para obtener 67 g de 8-(2-propiniloxi)-5-(2,3-epoxipropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo que tenía un punto de fusión de 142-143,5°C. - - - - -

15.

20.

Ejemplo 1

Se disolvieron 1,7 g de 1-metil-5-(2,3-epoxipropoxi)-8-benciloxi-3,4-dihidrocarbostirilo en 20 ml de metanol

- y se les añadieron 1,6 ml de bencilamina. La mezcla resultante se agitó a 40-50°C durante 4 horas. El metanol y la bencilamina no reaccionada se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (C-200, marca de Wako Junyaku Co., Japón), utilizando cloroformo como eluyente. El producto se convirtió en un cloruro del mismo con etanol saturado de cloruro de hidrógeno. El etanol se evaporó y el residuo se recristalizó a partir de etanol-ligroina para dar cloruro de 1-metil-5-(3-bencilamino-2-hidroxi-propoxi)-8-benciloxi-3,4-dihidrocarbostirilo como cristales incoloros en forma de agujas que tenían un punto de fusión de 155-157°C. - - - - -
- 5.
- 10.

### Ejemplo 2

- De la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 pero utilizando 1,23 g de 1-bencil-5-(2,3-epoxi-propoxi)-8-benciloxi-3,4-dihidrocarbostirilo, 20 ml de metanol y 4 ml de t-butilamina, se obtuvieron 1,4 g de cloruro de 1-bencil-5-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-8-benciloxi-3,4-dihidrocarbostirilo que tenía un punto de fusión de 200-201°C.
- 15.

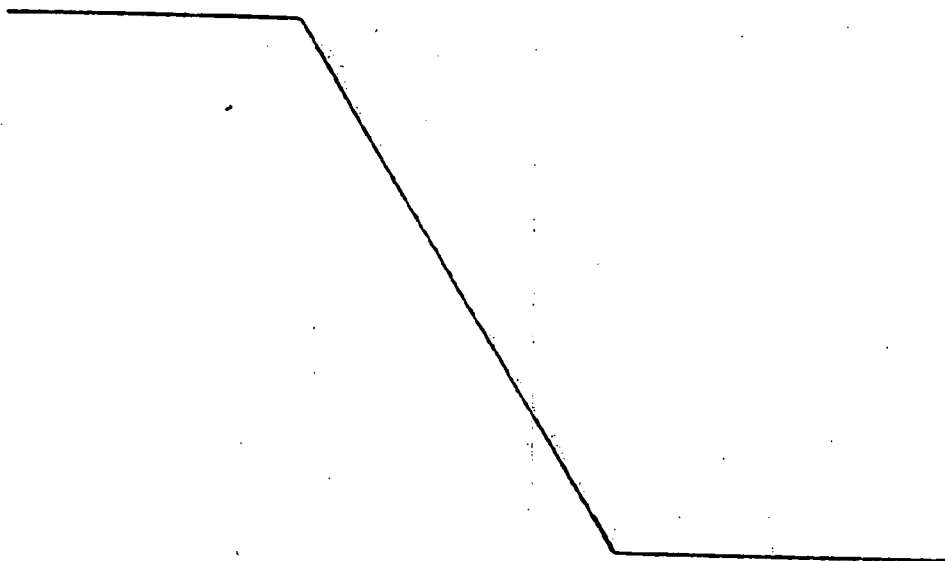
20. Ejemplo 3

Se añadieron 20 gotas de piperidina a 4,5 g de 8-benciloxi-5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 5,0 g de epíclorhidrina y la mezcla resultante se agitó a 95-100°C durante 4 horas. La epíclorhidrina no reaccionada se evaporó bajo

- presión reducida y el residuo se disolvió en 100 ml de cloroformo. La capa de cloroformo se lavó sucesivamente con hidróxido sódico diluido y agua y entonces se secó sobre sulfato sódico. El cloroformo se evaporó y el residuo se disolvió en 30 ml de metanol. A la disolución se le añadieron 1,5 g de 3,4-dimetoxifenetilamina y la mezcla resultante se agitó a 50-55°C durante 4 horas. Se evaporó el metanol y el residuo se cristalizó a partir de dietiléter. La recristalización a partir de acetona proporcionó 1,1 g de 5-[3-(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxiopropoxi]-7-8-benciloxi-3,4-dihidrocarbostirilo como cristales blancos en forma de polvo que tenían un punto de fusión de 108-109,5°C. - - - - -
- 5.
- 10.

Ejemplos 4 a 33

- De la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, se prepararon los siguientes compuestos. - - - - -
- 15.



4569 (6)

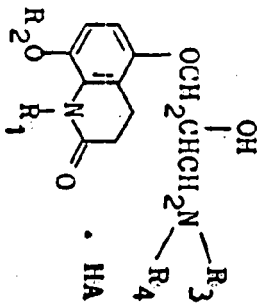

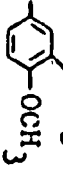



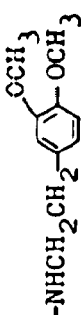
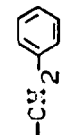
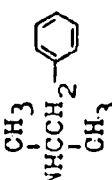
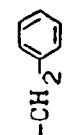
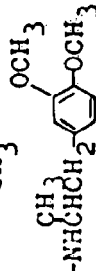
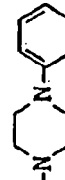
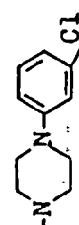
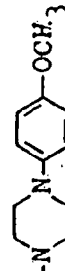
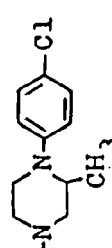




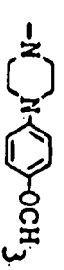

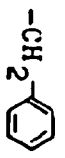
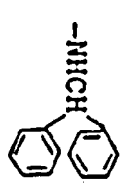
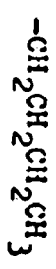
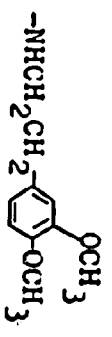
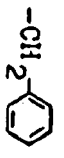

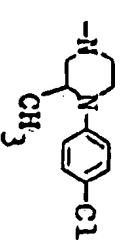
Tabla 1

Ejemplo Nº	Enlazamiento en la posi- ción 3,4 de la estructu- ra carbostirilo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	-N- R <sub>3</sub> R <sub>4</sub>	HA	Punto de fusión (°C)
4	simple enlace	-CH <sub>3</sub>	H	-NH <sub>2</sub>	HCl	230-231
5	"	"	"	-NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	229-231
6	"	-CH <sub>2</sub> - 	"	"	"	257-258
7	doble enlace	H	"	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	"	159-160
8	doble enlace	-CH <sub>3</sub>	"	-NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	218-219,5
9	simple enlace	H	"	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	"	171-173
10	"	"	-CH <sub>2</sub> - 	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	"	116-118

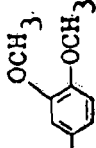

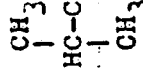

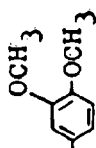
Enlazamiento en la posición 3,4 de la estructura carbotirilo

Ejemplo N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> -N- R <sub>4</sub>	HA	Punto de fusión (°C)
11	H	-CH <sub>3</sub>	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	HCl	154-157
12	"	-CH <sub>2</sub> - 		Libre	80-82
13	-CH <sub>3</sub>	"	-NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CHCOOH    CHCOOH	151-154
14	H	-CH <sub>2</sub> - 	-NHCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> - 	HCl	164-166
15	"	"	-N- 	"	227-228
16	"	"	-N- 	"	215-216,5
17	"	"	-N- 	"	223-225
18	"	"	-N- 	"	180-182
19	"	H	"	"	279-281

456963

Ejemplo N°	Enlazamiento en la posición 3,4 de la estructura carbostirilo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		HA	Punto de fusión (°C)
20	simple enlace	H	H		HCl	275-277
21	"	"	"		"	268-270
22	"	"	"		"	273-275
23	"	"			"	228, 5-231
24	"	"	H	"	"	233-234, 5
25	"	"			"	74-76
26	doble enlace	"			"	212-213
27	"	"	H		"	268, 5-270

4550963

Ejemplo N°	Enlazamiento en la posición 3,4 de la estructura del carboestirilo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> -N- R <sub>4</sub>	HA	Punto de fusión (°C)
28	simple enlace	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-HNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	HCl	141-143
29	doble enlace	"	"	"	"	129-130,5
30	simple enlace	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O- 	"	93,5-95
31	"	"	"	-NHC- 	"	91-93,5
32	"	"	-CH <sub>2</sub> CH- 	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	Libre	101-104
33	"	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	"	HCl	87-89

456963

456963

Ejemplo 34

- Se añadieron 40 gotas de piperidina a 10 g de 5-hi  
droxi-8-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo y 13 g de  
epiclorhidrina y la mezcla resultante se agitó a 95-100°C  
5. durante 4 horas. Después de evaporada la epiclorhidrina no  
reaccionada, el residuo se disolvió en cloroformo y la capa  
de cloroformo se lavó sucesivamente con hidróxido sódico di  
luido y agua y luego se secó sobre sulfato sódico anhidro.  
El cloroformo se evaporó y el residuo se disolvió en 100 ml  
10. de metanol. Se añadieron a la disolución 20 g de t-butilami  
na y la mezcla se refluyó durante 8 horas. La amina no reac  
cionada y el disolvente se evaporaron y el residuo se disol  
vió en metanol que contenía cloruro de hidrógeno. El resi  
duo obtenido por evaporación del metanol se recristalizó a  
15. partir de metanol-dietiléter para obtener 6,8 g de cloruro  
de 5-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-8-(2-metoxietoxi)-  
3,4-dihidrocarbostirilo como cristales blancos en forma de  
agujas que tenían un punto de fusión de 195-196°C. - - - -

Ejemplo 35

20. Se disolvieron 9,2 g de 8-benciloxi-5-hidroxi-3,4-  
dihidrocarbostirilo y 18 g de epibromhidrina en 120 ml de  
metanol y se añadieron a la disolución 4,8 g de carbonato  
potásico a lo que siguió agitación mientras se refluyó du  
rante 3 horas. El metanol y la epibromhidrina no reaccionada  
25. se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió

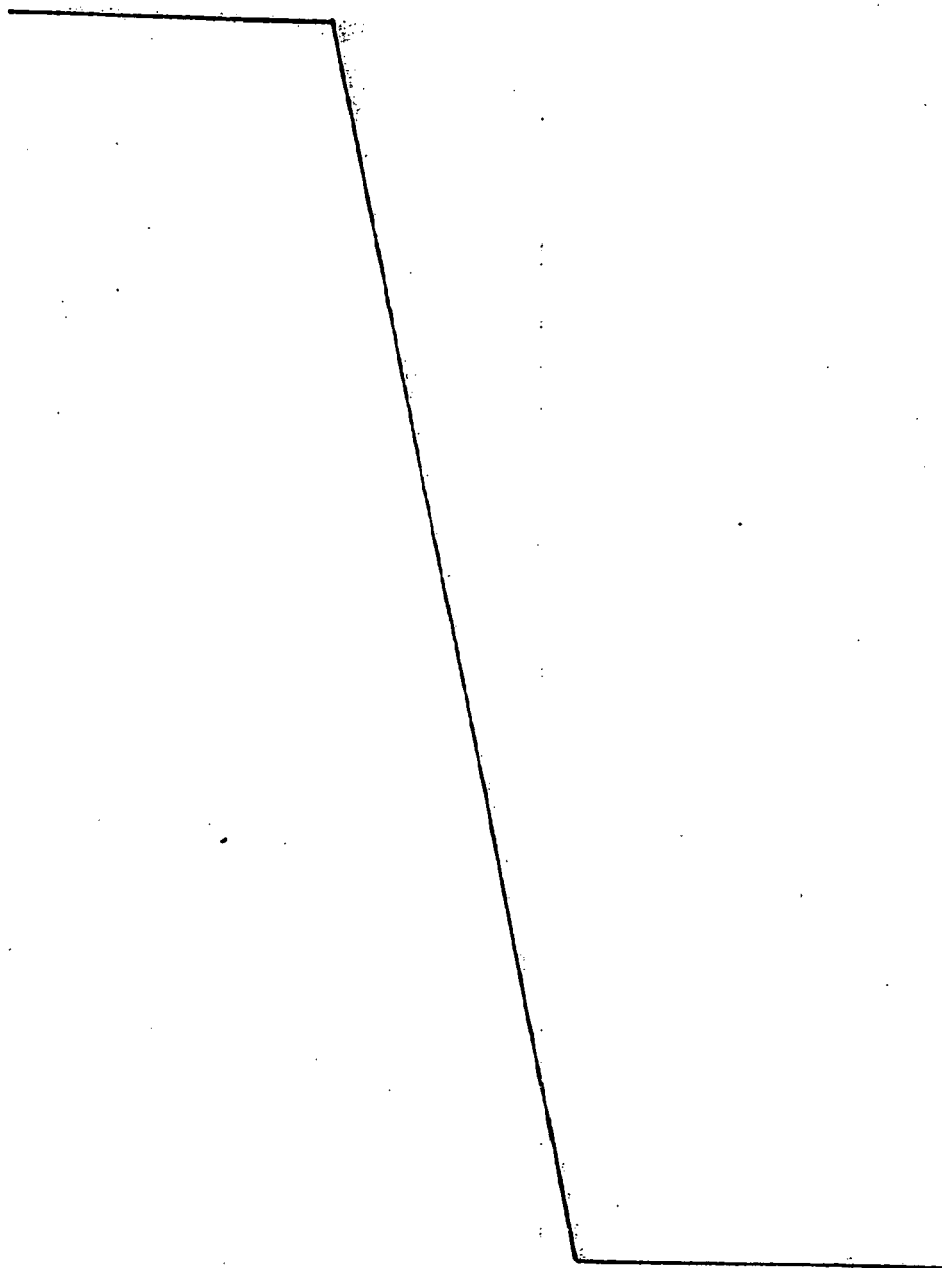
- en 100 ml de metanol y se le añadieron 5,7 g de 4-metoxifenoxietilamina a lo que siguió agitación mientras se refluía durante 5 horas. El metanol se evaporó y el residuo se disolvió en cloroformo. La disolución se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1N, hidróxido sódico 1N y agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El cloroformo se evaporó y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se evaporó y el residuo se recrystalizó a partir de acetona-dietiléter para obtener 5,6 g de 8-benciloxi-5- $\Delta^3$ -(4-metoxifenoxietilamino)-2-hidroxiopropoxi $\Delta^7$ -3,4-dihidrocarbostirilo como cristales incoloros en forma de polvo que tenían un punto de fusión de 67-69°C. - - - - -
- 5.
- 10.

#### Ejemplo 36

- Se añadieron 3,0 g de 5-(2,3-epoxiopropoxi)-8-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo y 2,0 g de 2-p-metoxifenoxietilamina a 100 ml de metanol a lo que siguió reflujo durante 3 horas. El metanol se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando cloroformo-metanol (40:1 en volumen) como eluyente. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol que contenía cloruro de hidrógeno. El metanol se evaporó y el residuo se recrystalizó a partir de metanol-dietiléter para obtener 1,5 g de cloruro de 8-(2-metoxietoxi)-5- $\Delta^3$ -(2-p-metoxifenoxietilamino)-2-hidroxiopropoxi $\Delta^7$ -3,4-dihidrocarbostirilo como cristales blancos en forma de polvo que tenían un punto de fusión de 78-80°C. - - - - -
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplos 37 a 78

De la misma manera que la descrita en el Ejemplo 36, se prepararon los siguientes compuestos. - - - - -



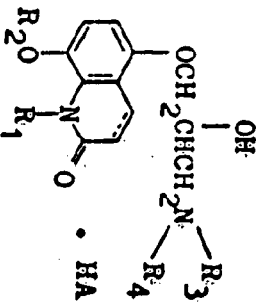


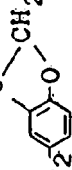
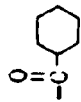









Tabla 2

Ejemplo N°	Enlazamiento en la posición 3,4 de la estructura carboestirilo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> R <sub>4</sub>	HA	Punto de fusión (°C)
37	simple enlace	H	-COCH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl	247-248 (descomp.)
38	"	"		-NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	227-228
39	"	"	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	177-178
40	"	"	H	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	"	193-194
41	"	"	"		(COOH) <sub>2</sub>	128 (descomp.)

430965

Ejemplo N°	Enlazamiento en la posición 3,4 de la estructura para carbostirilo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> -N R <sub>4</sub>	HA	Punto de fusión (°C)
42	simple enlace	H	H	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	(COOH) <sub>2</sub>	185 (descomp.)
43	"	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl	168-169
44	"	"	"	-NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	"	195-196
45	"	"	"	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	Libre	120-121
46	doble enlace	"	"	-NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	HCl	183,5-185
47	"	"	"	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	"	102,5-103
48	"	"		-NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	213-214,5
49	"	"	H	-NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 	(COOH) <sub>2</sub>	115 (descomp.)

456963

Ejemplo Nº	Posición 3,4 de la estructura ra carbostirilo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		HA	Punto de fusión (°C)
50	doble enlace	H	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Libre	161-163
51	simple enlace	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	HCl	150-151
52	"	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	CHCOOH    CHCOOH	139-140
53	"	"	"	-NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - 	HCl	181-183
54	"	"	-COCH <sub>3</sub>	-NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	240 (decomp.)
55	"	"	-CO- 	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	"	200-203
56	"	"	-COCH <sub>3</sub>	-NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - 	"	245 (decomp.)
57	"	"	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	"	"	180-182
58	"	"	H	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	"	236-239

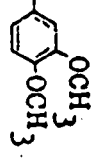

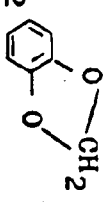
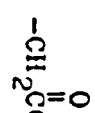
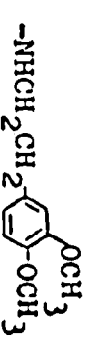
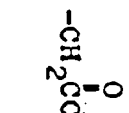
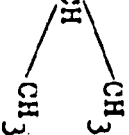
456963

Ejemplo N°	Enlazamiento en la posición 3,4 de la estructura carbostirilo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> R <sub>4</sub>	HA	Punto de fusión (°C)
59	simple enlace	-CH <sub>3</sub>	-H		HCl	174-176
60	"	H	-COCH <sub>3</sub>		Libre	119-120
61	"		"		$\begin{matrix} \text{CHCOOH} \\    \\ \text{CHCOOH} \end{matrix}$	194-195
62	doble enlace	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		Libre	90,5-92
63	"	"	-COCH <sub>3</sub>		HCl	215-217
64	"	"	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>		HCl. Isopropanol	62-65
65	"	-CH <sub>3</sub>	H		HCl	161-163
66	"	H	H		"	221-223

456963

Ejemplo Nº	Enlazamiento en la posición 3,4 de la estructu- ra carbostirilo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \diagup R_3 \\ -N \\ \diagdown R_4 \end{array}$	HA	Punto de fusión (°C)
67	simple enlace	$-CH_2-\text{C}_6\text{H}_4$	$-CH_2CH=CH_2$	$\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -NHC-CH_3 \\   \\ CH_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} CHCOOH \\    \\ CHCOOH \end{array}$	179-180,5
68	"	H	"	$-NHCH_2CH_2\text{-C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	HCl	154-156
69	"	"	"	$-NHCH(CH_3)CH_2\text{-C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	"	163-165
70	"	"	$-CH_2CH_2OCH_3$	"	Libre	100-101,5
71	"	"	$-COCH_3$	$-NHCH_2CH_2\text{-C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	HCl	208-210
72	"	"	$-CH_2COOH$	$-NHCH_2CH_2\text{-C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	Libre	241,5-242,5

456963

Ejemplo N°	Enlazamiento en la posición 3,4 de la estructura ra carbostirilo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	-N- R <sub>3</sub> R <sub>4</sub>	HA	Punto de fusión (°C)
73	simple enlace	H	-CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	HCl·H <sub>2</sub> O	93-95
74	"	"	-CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	"	(COOH) <sub>2</sub>	169-171
75	"	"	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-NHCH <sub>2</sub> CH 	HCl	150-152
76	"	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	"	115-117
77	"	"	-CH <sub>2</sub>  CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	Libre	128-130
78	"	"	-CH <sub>2</sub>  CH 	"	Libre	56-58

456963

Ejemplo 79

- Se disolvieron 2 g de 5-(2,3-epoxipropoxi)-8-(2-propiniloxi)-3,4-dihidrocarbostirilo en 15 ml de metanol y se añadieron a la disolución 2,6 g de t-butilamina, a lo
5. que siguió el dejar que la mezcla reposara a 15-20°C durante 12 horas. Acabada la reacción, el metanol y la t-butilamina se evaporaron bajo presión reducida y el aceite bruto resultante se convirtió en su cloruro utilizando ácido clorhídrico y etanol. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y los cristales resultantes se disolvieron en agua y
10. se lavaron con cloroformo para eliminar impurezas. La capa acuosa se alcalinizó con hidróxido sódico y luego se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El cloroformo se evaporó bajo presión reducida para obtener cristales incoloros que se convirtieron en su cloruro con ácido clorhídrico-etanol. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se recristalizó a partir de isopropanol para obtener
15. 1,6 g de cloruro de 8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{3}$ -(t-butilamino)-2-hidroxi-propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo que tenía un punto
20. de fusión de 182-183°C. - - - - -

Ejemplo 80

- Se disolvió 1,0 g de 8-(2-propiniloxi)-5-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo en 30 ml de metanol y se añadieron a la disolución 4,5 ml de hidróxido amoni-
- 25.

- co al 28% a lo que siguió el calentamiento a 70°C durante 10 horas. El metanol y el hidróxido amónico se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se aciduló con ácido clorhídrico y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se separó, se alcalinizó con hidróxido sódico, se extrajo con cloroformo, se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato sódico anhidro. El cloroformo se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice y el producto se convirtió en su cloruro por adición de metanol-ácido clorhídrico. La recristalización a partir de metanol-dietiléter proporcionó 0,5 g de cloruro de 8-(2-propiniloxi)-5-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo que tenfa un punto de fusión de 196,5-198°C.

Ejemplo 81

15. Se disolvieron 1,1 g de 8-(2-propiniloxi)-5-(2,3-epoxipropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo en 30 ml de metanol y se les añadieron 1,5 g de 2-metoxietilamina, a lo que siguió el dejar que la mezcla reposara a 10-15°C durante 29 horas. Acabada la reacción, el metanol y la amina no reaccionada se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se aciduló con ácido clorhídrico y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se alcalinizó con hidróxido sódico, se extrajo con cloroformo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El cloroformo se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en metanol. El producto se transformó en su cloruro por adición de metanol-ácido clorhí
- 20.
- 25.

drico y luego se recristalizó a partir de isopropanol para proporcionar 0,8 g de cloruro de 8-(2-propiniloxi)-5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxietilamino)propoxi-7-3,4-dihidrocarbostirilo que tenía un punto de fusión de 171-172°C. - - - - -

5.

Ejemplo 82

Se disolvió 1,0 g de 8-(2-propiniloxi)-5-(3-cloro-2-hidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo en 30 ml de metanol. Se añadieron a la disolución 0,5 g de carbonato potásico anhidro y 1,4 g de 2-(3,5-dimetoxifenoxi)etilamina y la mezcla resultante se reflujoó mientras se agitaba durante 8 horas. El metanol se evaporó bajo presión reducida y el residuo se aciduló con ácido clorhídrico a lo que siguió el lavado con acetato de etilo. La capa de ácido clorhídrico se separó, se extrajo con cloroformo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El cloroformo se evaporó bajo presión reducida y el residuo se recristalizó a partir de metanol-dietiléter para obtener 0,4 g de cloruro de 8-(2-propiniloxi)-5- $\left\{ \begin{array}{l} \beta - \sqrt{2} - (3,5\text{-dimetoxifenoxi)etilamino} \\ 7 - 2\text{-hidroxipropoxi} \end{array} \right\}$ -3,4-dihidrocarbostirilo que tenía un punto de fusión de 187-189°C. - - - - -

10.

15.

20.

Ejemplo 83

Se disolvió 1,0 g de 8-(2-propiniloxi)-5-(3-cloro-2-hidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo en 20 ml de metanol. Se le añadieron 0,5 g de carbonato potásico anhidro y

- 1,6 g de 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina y la mezcla resultante se agitó mientras se refluía durante 2,5 horas. Acabada la reacción, el metanol se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en cloroformo y luego se lavó con agua. La capa de cloroformo se secó sobre sulfato sódico anhidro y el cloroformo se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de metanol-dietiléter para obtener 1,1 g de cloruro de 8-(2-propiniloxi)-5-{3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)etilamino}-2-hidroxiopropoxi}-3,4-dihidrocarbostirilo que tenía un punto de fusión de 160-162°C. --

#### Ejemplo 84

- Se disolvió 1,0 g de 8-(2-hidroxiétoxi)-5-(2,3-epoxipropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo en 20 ml de metanol y se les añadieron 1,5 g de 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina a lo que siguió el dejar que la mezcla reposara a 10-15°C durante 12 horas. Acabada la reacción, el metanol se evaporó bajo presión reducida y el aceite residual se disolvió en cloroformo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El cloroformo se evaporó bajo presión reducida y el aceite residual se lavó con dietiléter a lo que siguió decantación y luego se convirtió en un cloruro utilizando ácido clorhídrico-metanol. La recrystalización a partir de metanol-dietiléter dio 0,9 g de cloruro de 8-(2-hidroxiétoxi)-5-{3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)etilamino}-2-hidroxiopropoxi}-3,4-dihidrocarbostirilo que tenía un punto de fusión de

204-206°C. - - - - -

Ejemplo 85

- Se disolvió 1,0 g de 8-(2-propiniloxy)-5-(3-cloro-2-hidroxi-propoxy)-3,4-dihidrocarbostirilo en 20 ml de metanol. Se añadieron entonces a la disolución 0,7 g de carbonato potásico anhidro y 1,7 g de morfolina a lo que siguió agitación mientras se refluía durante 4 horas. Acabada la reacción, el metanol y la morfolina no reaccionada se evaporaron bajo presión reducida y el aceite residual se convirtió en un cloruro con un ácido clorhídrico acuoso y se lavó con cloroformo. La capa acuosa se separó, se alcalinizó con hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El cloroformo se evaporó bajo presión reducida y el residuo se convirtió en un cloruro con etanol-ácido clorhídrico. La recristalización a partir de agua-etanol dio 0,8 g de cloruro de 8-(2-propiniloxy)-5-(2-hidroxi-3-morfolinopropoxy)-3,4-dihidrocarbostirilo que tenía un punto de fusión de 234,5-235°C. - - - - -

20.

Ejemplo 86

Se disolvieron 2 g de 8-(2-propiniloxy)-5-(2,3-epoxipropoxy)-3,4-dihidrocarbostirilo en 30 ml de metanol y se les añadieron 2,6 g de pirrolidina, a lo que siguió el dejar que la mezcla reposara a 10-15°C durante 12 horas. Aca

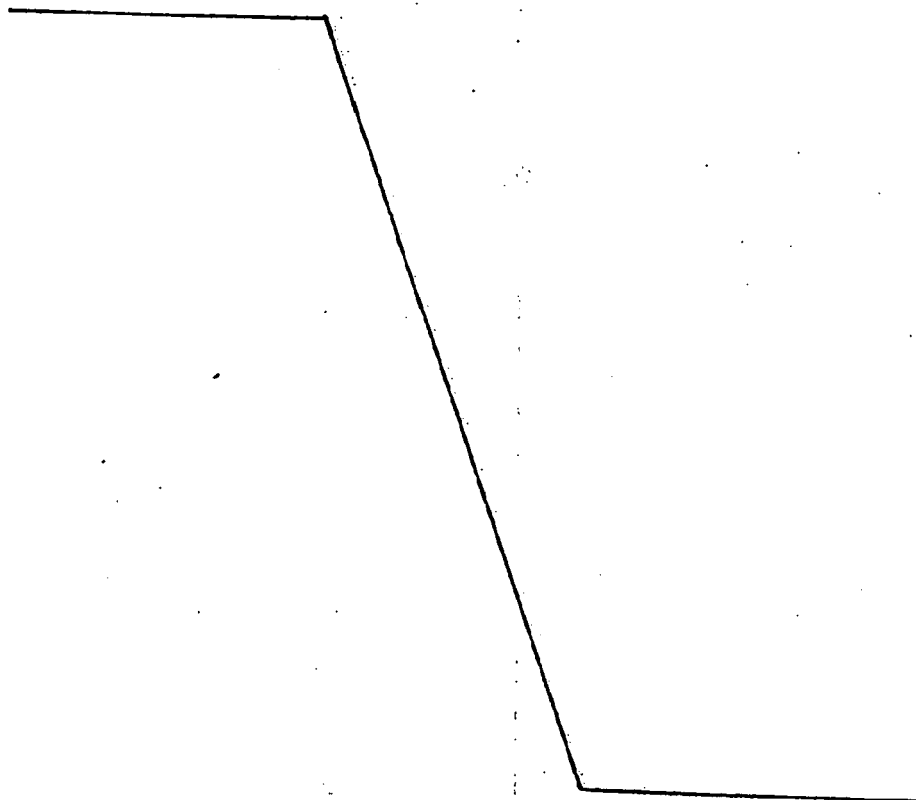
456963

- 84 -

- bada la reacción, el metanol y la pirrolidina no reaccionada se evaporaron bajo presión reducida. El aceite residual se convirtió en un cloruro con ácido clorhídrico-etanol. La recristalización a partir de metanol dio 0,9 g de cloruro de 8-(2-propiniloxi)-5-(3-pirrolidino-2-hidroxiopoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo que tenía un punto de fusión de 225-226°C. - - - - -
- 5.

Ejemplos 87 a 125.

- De la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 86, se prepararon los siguientes compuestos. - - - - -
- 10.



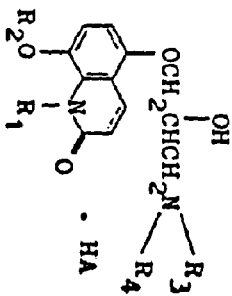


Tabla 3

Ejemplo N°	Enlazamiento en la posición 3,4 de la estructura carboestirilo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	-N(R <sub>3</sub> )(R <sub>4</sub> )	HA	Punto de fusión (°C)
87	simple enlace	H		-NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HCl	182,5-184,5
88	"	"	-CH <sub>2</sub> C≡CH	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	184-185
89	"	"	"	-NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	"	176-177,5
90	"	"	"	-NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	205-206
91	"	"	"	-NHCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	201-202
92	"	"	"	-NHCH(CH <sub>2</sub> Ph) <sub>2</sub>	"	213-214 (descomp.)

456363