

ES	11 21	NUMERO 470.690.	101 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 9-6-1.978	

IN.-



Concedida al Fomento de acuerdo con los artículos 15 y 16 de la presente Ley y según el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

ESPAÑA

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
69319/77	10-6-1.977	Japón
75863/77	24-6-1.977	Japón
23012/78	28-2-1.978	Japón
43 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION  UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS CALBOSTIRILICOS.		
71 SOLICITANTE (S)  OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE  2-9, Kanda-Tsukasacho, Chiyoda-ku, Tokyo - JAPON		
72 INVENTOR (ES)  Takao Nishi; Hiraki Ueda y Kazuyuki Nakagawa, todos de nacionalidad japonesa, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.		
73 TITULAR (ES)  El mismo solicitante		
74 REPRESENTANTE  DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

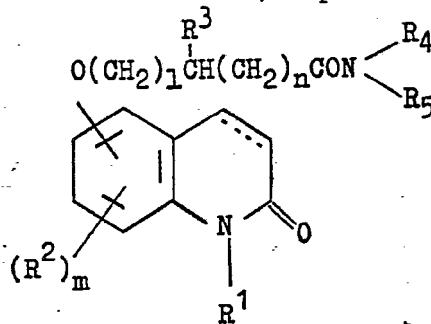
1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Nuevos derivados carbostirílicos con acción inhibido  
ra de la agregación de plaquetas, acción anti-inflamatoria,  
acción antiulcerante, acción vasodilatadora y acción inhibi-  
dora de la fosfodiesterasa, útiles para prevenir o curar la  
trombosis, arterioesclerosis, hipertensión, asma y otras  
enfermedades similares y también útiles como agentes anti-  
inflamatorios o anti-ulcerantes, representados por la fór-  
mula:

10



15

20

25

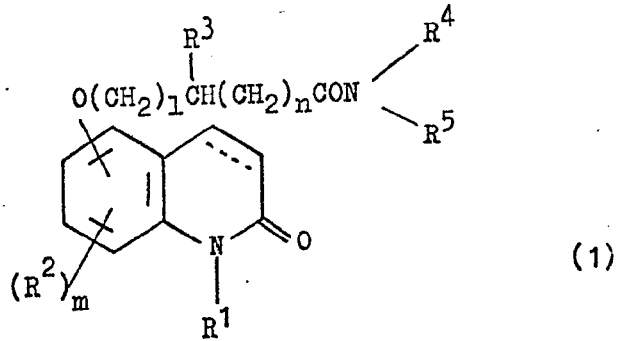
donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, fenil-  
alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>2</sup> es hidrógeno, un átomo de halógeno, hidro-  
xi, fenil-alcoxi C<sub>1-4</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>;  
R<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, fenilo sustituido o no sustituido,  
cicloalquil(C<sub>3-8</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, 2-(3,4-dimetoxifenil)etilo;  
R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, fenilo, ciclo-  
alquilo C<sub>3-8</sub>, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquil(C<sub>3-8</sub>)-alquilo  
C<sub>1-4</sub>; m es un número entero de 1 a 3; l y n, que pueden ser  
iguales o diferentes, son respectivamente 0 o un número ente-  
ro de 1 a 7 y la suma de l y n no es superior a 7; y el en-  
lace carbono-carbono en las posiciones 3 y 4 del esqueleto  
de carbostirilo es un enlace sencillo o un enlace doble.

COMPENDIO DE LA INVENCION

30

Esta invención se refiere a nuevos derivados de car-  
bostirilo.

1 Los compuestos proporcionados por esta invención  
son nuevos derivados de carbostirilo y sales de los mismos,  
representados por la siguiente fórmula general:



10 donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a  
4 átomos de carbono, un grupo alqueno de 2 a 4 átomos de  
carbono o un grupo fenilalquilo formado por la combinación  
de un grupo fenilo y un grupo alqueno lineal o ramificado  
15 de 1 a 4 átomos de carbono; R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, un  
átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo fenilalcoxi  
formado por la combinación de un grupo fenilo y un grupo  
alquilenoxi de 1 a 4 átomos de carbono; R<sup>3</sup> es un átomo de  
hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo de 1 a 4 áto-  
20 mos de carbono; R<sup>4</sup> es un grupo cicloalquilo sustituido o no  
sustituido de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo fenilo sus-  
tituido o no sustituido, un grupo cicloalquilalquilo formado  
por la combinación de un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos  
de carbono y un grupo alqueno de 1 a 4 átomos de carbono  
25 o un grupo 2-(3,4-dimetoxifenil)etilo; R<sup>5</sup> es un átomo de  
hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un  
grupo alqueno de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo fenilo,  
un grupo cicloalquilo no sustituido de 3 a 8 átomos de car-  
bono, un grupo fenilalquilo formado por la combinación de un  
30 grupo fenilo sustituido o no sustituido y un grupo alqueno

1 de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo cicloalquilalquilo formado por la combinación de un grupo cicloalquilo de 3 a 8  
átomos de carbono y un grupo alquilenos de 1 a 4 átomos de  
5 ser iguales o diferentes, son respectivamente 0 o un número  
entero de 1 a 7 y la suma de l y n no es superior a 7; el  
enlace carbono-carbono en las posiciones 3 y 4 del esqueleto  
de carboestirilo es un enlace sencillo o doble.

10 Los compuestos de esta invención presentan una acción  
inhibidora de la agregación de plaquetas, acción anti-inflamatoria,  
acción antiulcerante, acción vasodilatadora y acción  
inhibidora de la fosfodiesterasa (PDE) y son útiles para prevenir  
o curar la trombosis, arterioesclerosis, hipertensión,  
15 asma y otras enfermedades similares y también son útiles como  
agente anti-inflamatorio o anti-ulcerante.

En la fórmula general (1), el grupo alquilo de 1 a 4  
átomos de carbono representado por  $R^1$  y  $R^3$  puede ser especificado  
más definidamente como metilo, etilo, propilo, isopropilo,  
20 butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo o similares.

El grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono representado por  
 $R^5$  puede ser especificado más definidamente como metilo, etilo,  
propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo,  
25 pentilo, isopentilo, neopentilo, 2-metilbutilo, hexilo,  
isohexilo, 2-etilbutilo, heptilo, 3-metilhexilo u octilo. El  
grupo alquilenos de 2 a 4 átomos de carbono representado por  
 $R^1$  y  $R^5$  puede ser especificado definidamente como vinilo, alililo,  
isopropenilo o 2-butenilo. El grupo fenilalquilo representado  
por  $R^1$  puede ser un grupo fenilalquilo formado por  
30 la combinación de un grupo alquilenos lineal o ramificado de  
1 a 4 átomos de carbono y un grupo fenilo y son ejemplos de

1 dicho grupo fenilalquilo los grupos bencilo, 2-feniletilo,  
1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo y 1,1-dimetil-  
2-feniletilo. El átomo de halógeno representado por  $R^2$  pue-  
5 de ser cloro, bromo, yodo o flúor. El grupo fenilalcoxi re-  
presentado por  $R^2$  puede ser un grupo formado por la combina-  
ción del grupo fenilalquilo antes descrito y un átomo de oxí-  
geno y son ejemplos de este grupo fenilalcoxi los grupos ben-  
ciloxi, 2-feniletoksi, 1-feniletoksi, 3-fenilpropoksi, 4-fenil-  
butoxi y 1,1-dimetil-2-feniletoksi. El grupo cicloalquilo no  
10 sustituido de 3 a 8 átomos de carbono representado por  $R^4$  y  
 $R^5$  incluye, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo,  
ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El gru-  
po cicloalquilo sustituido de 3 a 8 átomos de carbono repre-  
sentado por  $R^4$  puede ser del tipo del grupo cicloalquilo ante-  
15 rior que ha sido sustituido con uno o dos sustituyentes igua-  
les o diferentes como, por ejemplo, un grupo alquilo como  
metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o t-butilo; un gru-  
po alcoxi como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o  
t-butoxi; un átomo de halógeno como cloro, bromo, yodo o  
20 flúor; un grupo alcanoilamino como acetilamino, propionilami-  
no, butirilamino o isobutirilamino; un grupo alcanoiloxi como  
acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi o isobutiriloxi; un grupo  
alcoxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propo-  
xicarbonilo, isopropoxicarbonilo o butoxicarbonilo; un grupo  
25 alcanóilo como acetilo, propionilo, butirilo o isobutirilo;  
un grupo alquilcarbamoílo como N-metilcarbamoílo, N-etilcar-  
bamoílo, N-propilcarbamoílo, N-isopropilcarbamoílo, N-butil-  
carbamoílo, N,N-dietilcarbamoílo o N-metil-N-propilcarbamoí-  
lo; un grupo alquilamino como N,N-dimetilamino, N,N-dietilami-  
30 no, N,N-dipropilamino, N-etilamino, N-isopropilamino, N-metil-

1 N-etilamino o N,N-dibutilamino; un grupo nitro, un grupo  
carboxi, un grupo hidroxilo, un grupo aminosulfonilo, un  
grupo carbamoilo o un grupo amino. El grupo fenilo sustituf  
do representado por R<sup>4</sup> puede estar sustituido a su vez con  
5 uno o dos sustituyentes como los mencionados anteriormente.  
Los grupos cicloalquilalquilo representados por R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>  
pueden ser los formados por combinación de un grupo ciclo-  
alquilo de 3 a 8 átomos de carbono y un grupo alquileo li-  
neal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono y como ejemplos  
10 de estos grupos cicloalquilalquilo podemos citar los si-  
guientes: 4-ciclohexilbutilo, 2-ciclopentiletilo, ciclohexil-  
metilo, 2-ciclopentilpropilo, 3-ciclohexilpropilo, ciclopen-  
tilmetilo, 2-ciclohexiletilo, 2-ciclohexilpropilo, 2-ciclo-  
heptiletilo, 3-ciclobutilpropilo, 1,1-dimetil-2-ciclohexileti-  
15 lo y 1-metil-2-ciclopentiletilo. El grupo fenilalquilo sus-  
tituido o no sustituido representado por R<sup>5</sup> puede ser cual-  
quiera de los grupos fenilalquilo antes mencionados o de los  
grupos fenilalquilo que contienen, como sustituyente, uno  
o dos de los grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono antes  
20 citados en el anillo fenílico y son ejemplos más definidos  
de estos grupos fenilalquilo los grupos 4-etoxibencilo, 2-  
(3,4-dimetoxifenil)etilo, 1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, 3-(2-  
butoxifenil)propilo, 4-(3,4-dimetoxifenil)butilo y 1,1-dime-  
til-2-(3,4-dietoxifenil)etilo.

25 A continuación incluimos una lista de ejemplos repre-  
sentativos de los compuestos de esta invención:

- 6-(N-alil-N-ciclopentilaminocarbonilmetoxi)carbostirilo,  
6-(N-metil-N-cicloheptilaminocarbonilmetoxi)carbostirilo,  
6-(N-metilanilinocarbonilmetoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo  
30 6-[2-(N-etil-N-ciclooctilaminocarbonil)etoxi]carbostirilo

- 1 6-[2-(N-alil-N-cicloheptilaminocarbonil)etoxi]-3,4-dihidro-  
carbostirilo
- 6-[3-(N-cicloheptilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo
- 5 6-[3-(N-alil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo
- 6-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo
- 6-[3-(N-etil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidro-  
carbostirilo
- 6-[3-(N-butyl-N-ciclooctilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo
- 10 6-[3-(N-metil-N-ciclooctilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo
- 6-[3-(N-butyl-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo
- 6-[3-(o-cloroanilinocarbonil)propoxi]carbostirilo
- 6-[3-(p-metoxianilinocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo
- 15 6-[3-(m-hidroxianilinocarbonil)propoxi]carbostirilo
- 6-[3-(N-etilanilinocarbonil)propoxi]carbostirilo
- 6-[3-(N,N-difenilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo
- 6-[3-(N-metil-o-metilanilinocarbonil)propoxi]-3,4-dihidro-  
carbostirilo
- 20 6-[3-(N,N-diciclohexilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo
- 6-[3-(N-ciclopentil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo
- 6-[3-(N-ciclohexilanilinocarbonil)propoxi]3,4-dihidrocarbostirilo
- 25 6-[4-(N-etil-N-ciclohexilaminocarbonil)butoxi]carbostirilo
- 6-[4-(N-metilanilinocarbonil)butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo
- 6-[4-(o,o-dimetilanilinocarbonil)butoxi]carbostirilo
- 30 6-[5-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)pentiloxi]carbostirilo

- 1 6-[5-(N-ciclohexilanelinocarbonil)pentiloxi]carbostirilo  
6-[6-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)hexiloxi]-3,4-dihidrocarbostirilo  
6-[6-(N-etilanelinocarbonil)hexiloxi]carbostirilo
- 5 5-(N-metil-N-cicloheptilaminocarbonilmetoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo  
5-[2-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)etoxi]carbostirilo  
6-[8-(N-etil-N-ciclohexilaminocarbonil)octiloxi]carbostirilo
- 10 5-[3-(N-alil-N-ciclopentilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo  
5-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo  
5-[3-(N-propilanelinocarbonil)propoxi]carbostirilo  
5-[3-(N,N-diciclohexilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo
- 15 5-[4-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo  
5-[5-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)pentiloxi]carbostirilo  
7-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo
- 20 7-[3-(N-etilanelinocarbonil)propoxi]carbostirilo  
8-[3-(N-etil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo  
6-[3-(N-octil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo  
5-[3-(N-heptil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo
- 25 6-[3-[N-ciclohexil-N-(2-feniletil)aminocarbonil]propoxi]carbostirilo  
5-(o-cloro-p-nitroanelinocarbonilmetoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo  
6-[3-(o-carboxianelinocarbonil)propoxi]carbostirilo
- 30 6-[3-(N-etil-p-aminosulfonilanelinocarbonil)propoxi]carbostirilo

- 1 tirilo  
6-[3-(N-metil-o-carbamoilanilinocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo
- 5 6-[3-[N-metil-N-(2-ciclohexiletíl)aminocarbonil]propoxi]carbostirilo  
6-[3-[N-fenil-N-(2-ciclohexiletíl)aminocarbonil]propoxi]carbostirilo  
6-[1-[o-(N-metilcarbamoil)anilinocarbonil]etoxi]carbostirilo
- 10 5-[1-(o-carboxianilinocarbonil)etoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo  
1-alil-5-[1-(p-metoxianilinocarbonil)etoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo  
1-etil-6-[3-(N-metilanilinocarbonil)propoxi]carbostirilo  
1-bencil-6-[3-(N,N-difenilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo
- 15 6-[2-metil-3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo  
6-[2-butíl-3-(N-alil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]3,4-dihidrocarbostirilo  
6-[4-metil-5-(N-propil-N-ciclohexilaminocarbonil)heptíloxi]carbostirilo
- 20 5-[2-metil-3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo  
8-[2-metil-3-(N-etíl-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo
- 25 5-cloro-6-[3-(N-etíl-o-metilanilinocarbonil)propoxi]carbostirilo  
5-flúor-6-[3-(N-etíl-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo  
5-cloro-6-[2-metil-3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]3,4-dihidrocarbostirilo
- 30 5,6,7-tribromo-8-[3-(N-metilanilinocarbonil)propoxi]3,4-dihidrocarbostirilo

- 1 drocarbostirilo
- 5,6,7-tricloro-8-[5-(N-etil-N-ciclohexilamino)pentiloxi] carbostirilo
- 5 8-bromo-5-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo
- 8-bromo-6-[2-metil-3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo
- 6,8-dicloro-5-[3-(N-etilanilino)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo
- 10 5,7-dicloro-6-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo
- 5,7,8-tricloro-6-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo
- 8-hidroxi-5-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo
- 15 5-benciloxi-6-[3-(N-etil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo
- 7-hidroxi-6-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo
- 20 5,8-dihidroxi-6-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo
- 1-(4-fenilbutil)-5-[3-(N-etil-N-ciclopropilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo
- 25 1-(2-butenil)-6-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo
- 6,8-dicloro-1-metil-5-[4-(N-etil-N-ciclohexilaminocarbonil)butoxi] carbostirilo
- 8-hidroxi-1-etil-5-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo
- 30 1-metil-7-[2-metil-3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo

- 1                   poxi] carbostirilo
- 5- [1- [N-etil-N- (3-metilciclohexil) aminocarbonil] propoxi] carbostirilo
- 5                   5- [3- [N-metil-N- (4-hidroxiciclohexil) aminocarbonil] propoxi] -  
                  3,4-dihidrocarbostirilo
- 6- [3- [N-metil-N- (2-metilciclohexil) aminocarbonil] propoxi ]  
                  carbostirilo
- 6- [3- [N-metil-N- (3-hidroxiciclohexil) aminocarbonil] propoxi]  
                  carbostirilo
- 10                  6- [3- (N-4-metoxiciclohexilaminocarbonil) propoxi] -3,4-dihidro  
                  carbostirilo
- 6- [3- [N-metil-N- (4-acetiloxiciclohexil) aminocarbonil] propo-  
                  xi] carbostirilo
- 15                  6- [2-metil-3- [N-metil-N- (2-metilciclohexil) aminocarbonil] pro-  
                  poxi] -3,4-dihidrocarbostirilo
- 1-bencil-6- [3- (N-4-etoxicicloheptilaminocarbonil) propoxi ]  
                  carbostirilo
- 8-hidroxi-5- [1- [N-metil-N- (3-metilciclohexil) aminocarbonil]  
                  propoxi] carbostirilo
- 20                  5,6,8-tricloro-6- [3- [N-metil-N- (4-acetiloxiciclohexil) ami-  
                  nocarbonil] propoxi] -3,4-dihidrocarbostirilo
- 6- [3- [N-metil-N- (2-hidroxi-5-metilciclohexil) aminocarbonil]  
                  propoxi] carbostirilo
- 25                  6- [3- [N-etil-N- (4-nitrociclohexil) aminocarbonil] propoxi] -  
                  3,4-dihidrocarbostirilo
- 6- [3- [N-metil-N- (2-carboxiciclohexil) aminocarbonil] propoxi]  
                  carbostirilo
- 6- [3- [N-etil-N- (2-N-metilcarbamoilciclohexil) aminocarbonil]  
                  propoxi] carbostirilo
- 30                  5- [3- [N-metil-N- (2-N,N-dietilcarbamoilciclohexil) aminocarbo-

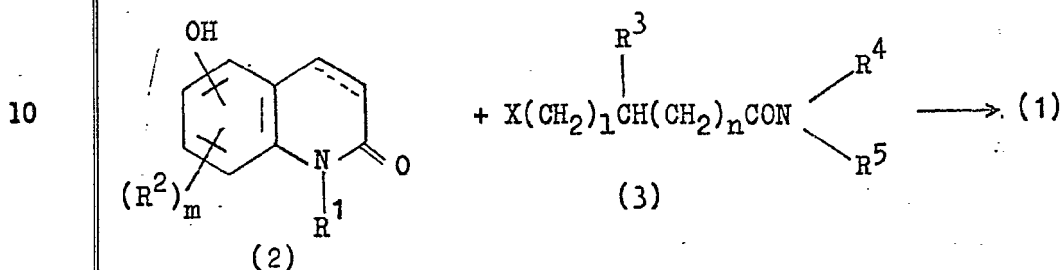
- 1 nil] propoxi] -3,4-dihidrocarbostirilo
- 6-[ 3-[N-etil-N-(2-carbamoilciclohexil) aminocarbonil] propoxi]  
carbostirilo
- 5 6- [3- [N-metil-N-(4-clorociclohexil) aminocarbonil] propoxi] car  
bostirilo
- 6-[3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxiciclohexil) aminocarbonil] propo-  
xi] carbostirilo
- 6-[3-[N-alil-N-(4-aminosulfonilciclohexil) aminocarbonil] pro-  
poxi] -3,4-dihidrocarbostirilo
- 10 6-[ 3-[ N-metil-N-(3-acetilciclohexil) aminocarbonil] propoxi]  
carbostirilo
- 6-[ 3-[ N-metil-N-(4-acetilaminociclohexil) aminocarbonil] pro-  
poxi] -3,4-dihidrocarbostirilo
- 15 6-[ 3-[N-metil-N-(4-N,N-dimetilaminociclohexil) aminocarbonil]  
propoxi] carbostirilo
- 6-[ 3-[ N-metil-N-(2,6-dimetilciclohexil) aminocarbonil] propo-  
xi] carbostirilo
- 6-[ 3-[ N-etil-N-(2,5-dimetoxiciclohexil) aminocarbonil] propoxi]-  
3,4-dihidrocarbostirilo
- 20 6-[3-[N-metil-N-(2,5-diclorociclohexil) aminocarbonil] propo-  
xi] carbostirilo
- 6-[3-[N-ciclohexilmetil-(2-clorociclohexil) aminocarbonil] pro-  
poxi] carbostirilo
- 25 6-[3-[N-metil-N-(2-aminociclohexil) aminocarbonil] propoxi]-3,4-  
dihidrocarbostirilo
- 6-[2-hidroxi-3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil) propoxi] car  
bostirilo
- 5-[2-hidroxi-3-(N-etil-p-metilanilinocarbonil) propoxi]-3,4-  
dihidrocarbostirilo
- 30 6-[2-hidroxi-3-(N-metilanilinocarbonil) propoxi] carbostirilo

- 1 1-etil-6-[2-hidroxi-3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo
- 6-[3-[N-metil-N-(2-3',4'-dimetoxifeniletel)aminocarbonil]propoxi]carbostirilo
- 5 6-[3-[N-alil-N-(2-3',4'-dimetoxifeniletel)aminocarbonil]propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo
- 6-[3-[N-bencil-N-(2-3',4'-dimetoxifeniletel)aminocarbonil]propoxi]carbostirilo
- 6-[3-[N-fenil-N-(2-3',4'-dimetoxifeniletel)aminocarbonil]propoxi]carbostirilo
- 10 6-[3-[N-ciclohexil-N-(2-3',4'-dimetoxifeniletel)aminocarbonil]propoxi]carbostirilo
- 6-[2-metil-3-[N-etil-N-(2-3',4'-dimetoxifeniletel)aminocarbonil]propoxi]carbostirilo
- 15 5-cloro-6-[3-[N-metil-N-(2-3',4'-dimetoxifeniletel)aminocarbonil]propoxi]carbostirilo
- 1-metil-6-[3-[N-metil-N-(2-3',4'-dimetoxifeniletel)aminocarbonil]propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo
- 8-hidroxi-5-[3-[N-metil-N-(2-3',4'-dimetoxifeniletel)aminocarbonil]propoxi]carbostirilo
- 20 6-[3-[N-octil-N-(2-metilciclohexil)aminocarbonil]propoxi]carbostirilo
- 6-[3-[N-heptil-N-(3-hidroxiciclohexil)aminocarbonil]propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo
- 25 6-[3-[N-octil-N-(2-clorociclohexil)aminocarbonil]propoxi]carbostirilo
- 6-[3-(N-ciclohexil-N-ciclohexilmetilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo
- 30 6-[3-[N-(2-ciclopentil-1-metiletel)aminocarbonil]propoxi]carbostirilo

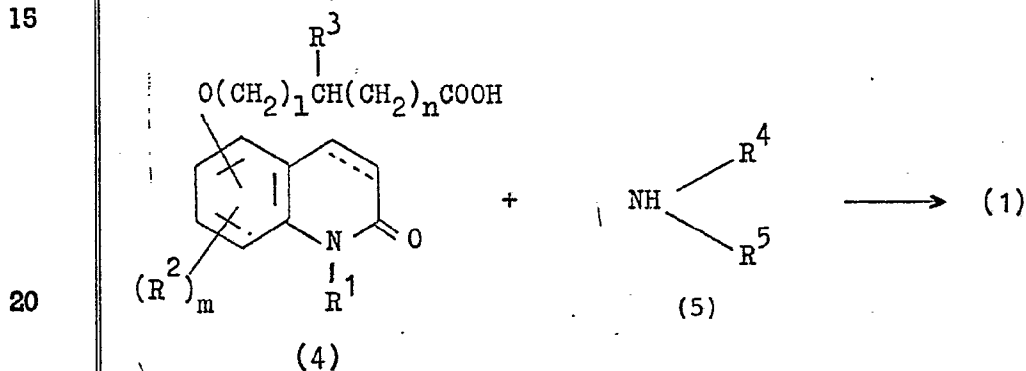
1 6-[2-[N-(2-ciclopentiletil)aminocarbonil]etoxi]-3,4-dihidro-  
 carbostirilo.

Los compuestos de esta invención pueden ser produci-  
 dos por diversos procedimientos como, por ejemplo, los expre-  
 5 sados por los siguientes procesos de reacción fórmula 1 y  
 proceso de reacción fórmula 2:

Proceso de reacción fórmula 1



Proceso de reacción fórmula 2



dónde X es un átomo de halógeno y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, l,  
 n y el enlace carbono-carbono en las posiciones 3 y 4 del  
 esqueleto de carbostirilo son los definidos anteriormente.

25 Los materiales de partida utilizados en esta inven-  
 ción, es decir, los derivados de hidroxycarbostirilo repre-  
 sentados por la fórmula general (2), la haloamida repre-  
 sentada por la fórmula general (3), los derivados de carboxialco  
 30 xycarbostirilo representados por la fórmula general (4) y  
 las aminas representadas por la fórmula general (5) son to-

1 dos ellos compuestos conocidos o compuestos nuevos que pueden ser preparados por los procesos de reacción fórmulas 5 a 11 indicados más adelante.

5 El procedimiento expresado por el proceso de reacción fórmula 1 es un método habitual de llevar a cabo una reacción de deshidrohalogenación de un derivado de hidroxycarbo-  
10 stirilo representado por la fórmula general (2) con una haloamida representada por la fórmula general (3). El átomo de halógeno en la haloamida puede ser bromo, cloro o yodo. Esta reacción de deshidrohalogenación se lleva a cabo utilizando un compuesto básico como agente deshidrohalogenante. El compuesto básico empleado en dicha reacción está seleccionado entre una amplia variedad de compuestos básicos conocidos, entre los que se encuentran las bases orgánicas como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrógeno-carbonato sódico, hidrógeno-carbonato potásico, carbonato de plata, etc; metales alcalinos como sodio, potasio, etc; alcoholatos como metóxido sódico, etóxido sódico, etc y bases orgánicas como trietil-  
15 amina, piridina, N,N-dimetilanilina, etc. La reacción anterior puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente. El disolvente utilizado en esta reacción puede ser de cualquier tipo inerte conocido que no produzca ningún efecto adverso sobre la reacción. Entre los ejemplos de dichos disolventes se encuentran los alcoholes como metanol, etanol, propanol, butanol, etilenglicol, etc; los éteres como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglima, diglima, etc; las cetonas como acetona, metiletilcetona, etc; los hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, etc;  
20 los ésteres como acetato de metilo, acetato de etilo, etc; y  
25  
30

1 los disolventes polares apróticos como N,N-dimetilformamida,  
dimetilsulfóxido y triamida hexametilfosfórica. Es convenien  
te llevar a cabo dicha reacción en presencia de un cloruro  
5 metálico como yoduro sódico o yoduro potásico. La relación  
de derivado de hidroxycarboestirilo (2) a haloamida (3) en  
el método anterior no está sometida a ninguna restricción  
específica y puede seleccionarse adecuadamente dentro de  
amplios límites pero habitualmente conviene que la última se  
10 utilice en una proporción comprendida entre equimolecular  
y cinco veces molar, preferiblemente entre equimolecular y  
doble molar con respecto al primero. La temperatura de reac-  
ción tampoco está sometida a ninguna restricción particular  
pero habitualmente la reacción se lleva a cabo entre la tem-  
peratura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 50 y 150°C.  
15 El tiempo de reacción es habitualmente de 1 a 30 horas, y  
preferiblemente de 1 a 15 horas.

El procedimiento expresado por el proceso de reac-  
ción fórmula 2 es un método de reacción de un derivado de  
20 carboxialcoxicarboestirilo representado por la fórmula gene-  
ral (4) con una amina representada por la fórmula general  
(5), de acuerdo con la reacción habitual de formación del  
enlace amida. El compuesto de fórmula general (4) utilizado  
en la invención puede ser sustituido por un compuesto donde  
25 los grupos carboxi están activados. También es posible uti-  
lizar un compuesto con grupos amino activados en lugar de la  
amina representada por la fórmula general (5). Las conocidas  
condiciones de reacción de formación de un enlace amida pue-  
den ser aplicadas fácilmente a la práctica de la reacción de  
30 formación de un enlace amida en esta invención. Por ejemplo,  
pueden utilizarse los siguientes métodos para dicha reacción

1 a) el método del anhídrido mixto, donde se hace reaccionar un ácido alquilhalocarboxílico con un ácido carboxílico (4) para formar un anhídrido mixto y este último se hace reaccionar con la amina (5); b) el método del éster activo

5 en el que se convierte un ácido carboxílico (4) en un éster activo como éster p-nitrofenílico, imidoéster del ácido N-hidroxisuccínico, éster de 1-hidroxibenzotriazol o similar y después este éster activo se hace reaccionar con una amina (5); c) el método de la carbodiimida en el que se hace

10 reaccionar una amina (5) con un ácido carboxílico (4) en presencia de un agente deshidratante como dicitclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, etc, para efectuar la condensación con deshidratación; d) otros métodos, por ejemplo el que consiste en convertir el ácido carboxílico (4) en un

15 anhídrido carboxílico con un agente deshidratante como anhídrido acético y después hacer reaccionar el anhídrido carboxílico con una amina (5); el método a presión y temperatura elevadas en el que se hace reaccionar una amina (5) con un éster de ácido carboxílico (4) con un alcohol inferior, en condiciones de presión y temperatura elevadas; un

20 método de reacción de una amina (5) con un haluro de ácido carboxílico (4), es decir un haluro carboxílico. El método más preferido entre los citados es el método del anhídrido mixto. El ácido alquilhalocarboxílico utilizado en el método

25 del anhídrido mixto puede ser, por ejemplo, cloroformiato de metilo, bromoformiato de metilo, cloroformiato de etilo, bromoformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo y similares. El anhídrido mixto puede obtenerse mediante una reacción convencional de Schotten-Baumann y esta sustancia, habitualmente sin aislarla, se hace reaccionar con una amina

30

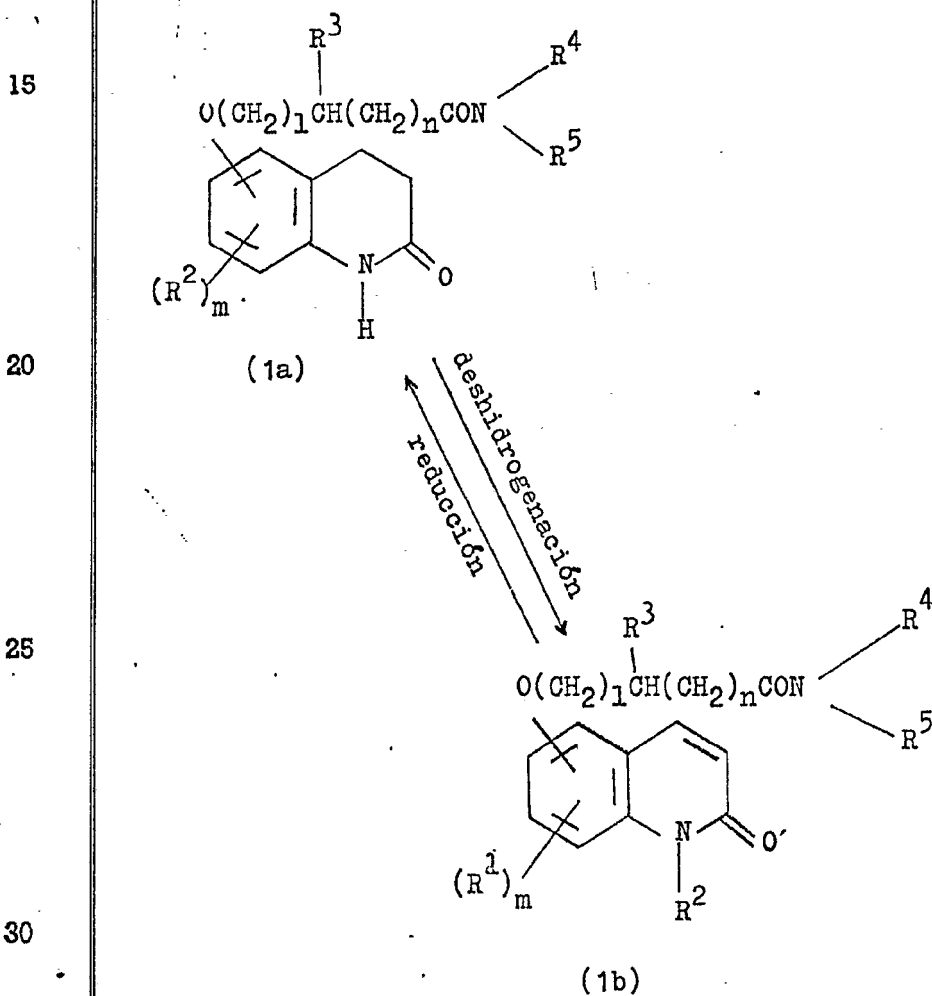
1 (5) para producir el compuesto de esta invención. La reac-  
ción de Schotten-Baumann se lleva a cabo en presencia de  
un compuesto básico. Este compuesto básico puede ser uno de  
5 los empleados corrientemente en las reacciones de Schotten-  
Baumann y puede ser, por ejemplo, una base orgánica como  
trietilamina, trimetilamina, piridina, N,N-dimetilanilina,  
N-metilmorfolina, etc o una base inorgánica como carbonato  
10 potásico, carbonato sódico, hidrógeno-carbonato potásico,  
hidrógeno-carbonato sódico, etc. Esta reacción se lleva a ca-  
bo habitualmente a una temperatura comprendida entre -20 y  
100°C, preferiblemente entre 0 y 50°C, durante un período  
de 5 minutos a 10 horas, preferiblemente de 5 minutos a 2  
horas. La reacción entre el anhídrido mixto obtenido y la  
15 amina (5) se lleva a cabo a una temperatura comprendida en-  
tre -20° y 150°C, preferiblemente entre 10 y 50°C, durante  
un periodo de 5 minutos a 10 horas, preferiblemente 5 minu-  
tos a 5 horas. El método del anhídrido mixto se lleva a cabo  
habitualmente en un disolvente. Puede emplearse cualquier  
20 tipo de disolvente comúnmente utilizado en el método del  
anhídrido mixto, por ejemplo hidrocarburos halogenados como  
cloruro de etileno, cloroformo, dicloroetano, etc; hidrocar-  
buros aromáticos como benceno, tolueno, xileno etc; éteres  
como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, etc;  
25 ésteres como acetato de metilo, acetato de etilo, etc; y di-  
solventes polares apróticos como N,N-dimetilformamida (DMF),  
dimetilsulfóxido, triamida de ácido hexametilfosfórico, etc.  
En este método, el ácido carboxílico (4), el ácido alquil-  
halocarboxílico y la amina (5) se emplean habitualmente en  
una relación equimolecular, pero el ácido alquilhalocarboxí-  
30 lico y la amina (5) pueden utilizarse en una proporción de

1 a 1,5 veces la cantidad molar del ácido carboxílico (4).

Los compuestos de esta invención también pueden obtenerse por los procedimientos expresados por el siguiente proceso de reacción fórmula 3 y proceso de reacción fórmula 4.

5 Puede obtenerse un compuesto de fórmula general (1b) por deshidrogenación de un compuesto de fórmula general (1a), mientras que puede obtenerse el compuesto de fórmula general (1a) por reducción de un compuesto de fórmula general (1b).  
10 Puede obtenerse un compuesto de fórmula general (1d) por deshidrohalogenación de un compuesto de fórmula general (1c) con un compuesto de fórmula general (6).

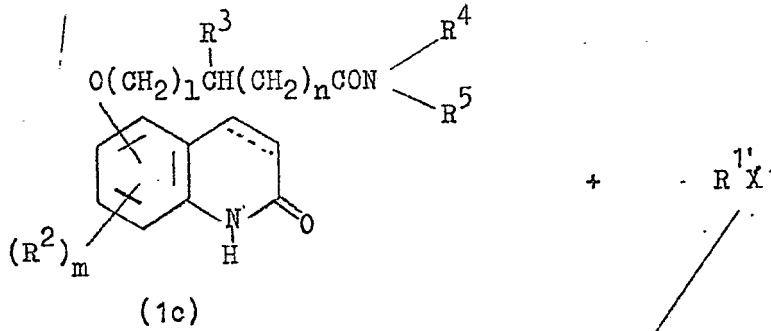
Proceso de reacción fórmula 3



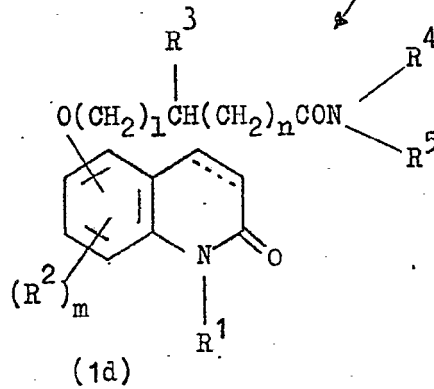
1

Proceso de reacción fórmula 4

5



10



15

20

donde  $R^{1'}$  es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenoilo de 2 a 4 átomos de carbono o un grupo fenilalquilo y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $m$ ,  $l$ ,  $n$ ,  $X$  y el enlace carbono-carbono en las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carbostirilo son los definidos anteriormente. Sin embargo,  $R^2$  del compuesto (1b) utilizado como material de partida para la reacción de reducción en el proceso de reacción fórmula 3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil.

25

30

En el proceso de reacción fórmula 3, la deshidrogenación de un compuesto de fórmula general (1a) puede realizarse por un método habitual, sometiendo el compuesto a una reacción de deshidrogenación en un disolvente adecuado empleando un agente oxidante. Como agentes oxidantes que pueden utilizarse en esta reacción citaremos, por ejemplo, las benzoqui-

1 nonas como 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (a la que  
nos referiremos en adelante como DDQ) cloranil (2,3,5,6-te-  
traclorobenzoquinona), etc; catalizadores metálicos como  
5 dióxido de selenio, paladio en carbón, negro de paladio,  
óxido de platino, níquel Raney, etc y agentes bromantes como  
N-bromosuccinimida, bromo, etc. Como disolventes que pueden  
utilizarse en esta reacción citaremos los éteres como dioxana-  
no, tetrahidrofurano, 2-metoxietanol, dimetoxietano, etc;  
10 los hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno,  
etc; los hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno,  
dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc; los  
alcoholes como butanol, alcohol amílico, hexanol, etc y los  
disolventes polares apróticos como N,N-dimetilformamida,  
15 dimetilsulfóxido, triamida hexametilfosfórica, etc. Esta  
reacción se lleva a cabo habitualmente a una temperatura  
comprendida entre la ambiente y 300°C, preferiblemente en-  
tre 50 y 200°C, durante un periodo de 1 hora a 2 días y pre-  
feriblemente de 1 a 20 horas. Cuando se utiliza como agen-  
te oxidante una benzoquinona o un agente bromante, habitual-  
20 mente se emplea en una proporción de 1 a 5 veces, preferible-  
mente de 1 a 2 veces los moles de compuesto (1a) y en el ca-  
so de utilizar un catalizador metálico como agente oxidante,  
puede emplearse en la cantidad habitual utilizada en una  
reacción catalítica usual.

25 En el proceso de reacción fórmula 3, la reducción  
catalítica del compuesto (1b), puede efectuarse en la forma  
habitual por hidrogenación de dicho compuesto en un disolven-  
te adecuado, empleando un catalizador. Para esta reacción  
por reducción puede utilizarse cualquier tipo conocido de  
30 catalizador. Como ejemplos podemos citar los catalizadores

1 de platino como alambre de platino, chapa de platino, espon-  
ja de platino, negro de platino, óxido de platino, platino  
coloidal, etc; catalizadores de paladio como esponja de pala-  
5 dio, negro de paladio, óxido de paladio, paladio y sulfato  
bárico, paladio y carbonato bárico, paladio en carbón, pala-  
dio en gel de sílice, paladio coloidal; catalizadores del  
grupo del platino como rodio con asbesto, iridio, rodio co-  
loidal, catalizadores de rutenio, iridio coloidal, etc; ca-  
talizadores de níquel como níquel reducido, óxido de níquel,  
10 níquel Raney, níquel Urushibara, catalizadores de níquel  
producidos por descomposición térmica de formiato de níquel,  
boruro de níquel, etc; catalizadores de cobalto como cobalto  
reducido, cobalto Raney, cobalto Urushibara, etc; cataliza-  
dores de hierro como hierro reducido, hierro Raney, etc;  
15 catalizadores de cobre como cobre reducido, cobre Raney,  
cobre Ullmann, etc y otros catalizadores metálicos como  
cinc. El disolvente empleado en la reacción anterior puede  
ser, por ejemplo, un alcohol inferior (como metanol, etanol,  
isopropanol, etc), agua, ácido acético, un éster de ácido  
20 acético, (como acetato de metilo, acetato de etilo, etc),  
etilenglicol, un éter (como éter dietílico, tetrahidrofurano,  
dioxano, etc), un hidrocarburo aromático, como benceno, to-  
lueno, xileno, etc), un cicloalcano (como ciclopentano, ci-  
clohexano, etc), un n-alcano (como n-hexano, n-pentano, etc)  
25 La reacción se lleva a cabo a la presión normal de hidrógeno  
o bajo presión, preferiblemente de 1 a 20 atmósferas y a una  
temperatura comprendida entre la ambiente y el punto de  
ebullición del disolvente, preferiblemente entre la tempera-  
tura ambiente y 100°C.

30

En el proceso de reacción fórmula 4, la reacción en-

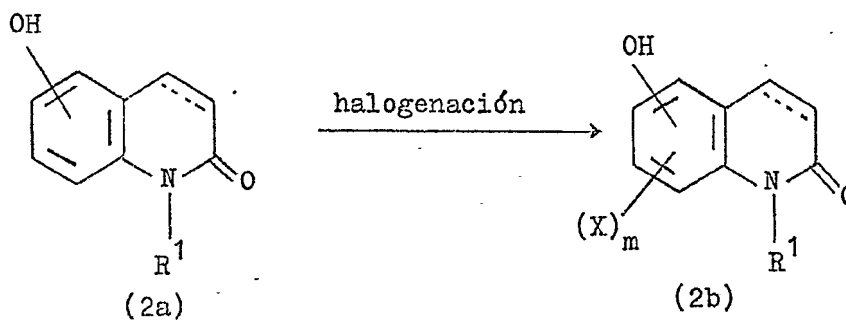
1       tre el compuesto (1c) y el compuesto (6) se lleva a cabo  
por reacción del compuesto (1c) en forma de una sal de me-  
tal alcalino con el compuesto (6). La reacción para obte-  
5       ner la sal de metal alcalino del compuesto (1c) se lleva a  
cabo en presencia de un compuesto de metal alcalino. El  
compuesto de metal alcalino aquí utilizado puede ser, por  
ejemplo, un hidruro metálico como hidruro sódico, hidruro  
potásico, etc; un metal alcalino como sodio metálico o azida  
sódica. Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en un  
10       disolvente. Entre los disolventes utilizados en esta reac-  
ción se encuentran los hidrocarburos aromáticos como benceno,  
tolueno, xileno, etc; los éteres como éter dietílico, 1,2-di-  
metoxietileno, dioxano, etc y los disolventes polares apró-  
ticos como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, triamida  
15       hexaetilfosfórica, etc; pero se prefieren los disolventes  
polares apróticos citados en último lugar. El compuesto de  
metal alcalino se emplea habitualmente en una proporción  
de 1 a 5 veces y preferiblemente de 1 a 3 veces la cantidad  
molar de compuesto (1c). La temperatura de reacción puede  
20       seleccionarse adecuadamente dentro de amplios límites, ha-  
bitualmente entre 0 y 200°C, pero la reacción transcurre  
más satisfactoriamente dentro de un intervalo comprendido  
entre la temperatura ambiente y 50°C. Esta reacción propor-  
ciona un compuesto (1c) donde el nitrógeno en la posición 1  
25       está sustituido con un metal alcalino. La reacción para obte-  
ner el compuesto (1d) a partir de una sal de metal alcalino  
del compuesto (1c) obtenido anteriormente con el compuesto  
(6) es una reacción de condensación. Esta reacción de conden-  
sación puede efectuarse fácilmente en la forma habitual, pe-  
30       ro generalmente esta reacción transcurre más satisfactoria-

1 mente haciendo reaccionar ambos compuestos a la temperatura  
ambiente en un disolvente, por ejemplo dimetilformamida.  
La cantidad de compuesto (6) utilizada puede seleccionarse  
5 adecuadamente entre amplios límites pero habitualmente se  
emplea una cantidad de 1 a 5 veces y preferiblemente 1 a  
3 veces la cantidad molar de la sal de metal alcalino del  
compuesto (1c).

El procedimiento de esta invención no se limita a  
la operación en dos fases antes descrita; naturalmente, es  
10 posible efectuar la reacción introduciendo los tres compues-  
tos, es decir, los compuestos de fórmulas generales (1c) y  
(6) y el compuesto de metal alcalino simultáneamente en el  
sistema de reacción y, en este caso, también es posible obte-  
ner el compuesto de esta invención mediante el mismo curso  
15 de reacción antes descrito.

Entre los compuestos representados por la fórmula  
general (2) utilizados como material de partida en esta in-  
vención, el compuesto (2b) donde  $R^2$  representa un átomo de  
halógeno puede obtenerse fácilmente por halogenación del com-  
20 puesto (2a) (compuesto conocido) que se encuentra entre los  
compuestos representados por la fórmula general (2) donde  
 $R^2$  es un átomo de hidrógeno, como se expresa en el siguien-  
te proceso de reacción fórmula 5.

Proceso de reacción fórmula 5



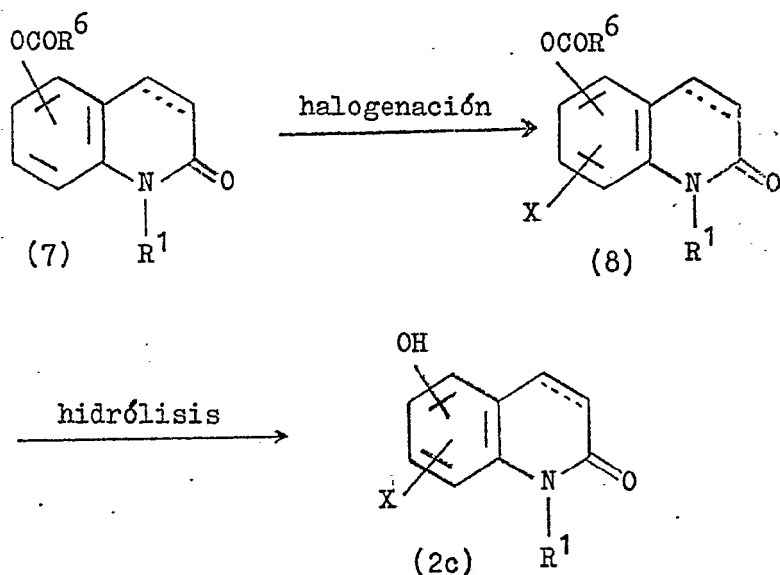
1 donde X es un átomo de halógeno, y R<sup>1</sup>, m y en enlace carbono-carbono en las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carbos-  
tirilo son los definidos anteriormente.

5 La reacción de halogenación del compuesto (2a) puede efectuarse ventajosamente empleando un agente halogenante conocido. Son ejemplos de estos agentes halogenantes el flúor, cloro, bromo, yodo, difluoruro de xenon, cloruro de sulfurilo, hipoclorito sódico, ácido hipocloroso, ácido hipobromoso, polvos blanqueadores, etc. La cantidad de agente  
10 halogenante puede seleccionarse adecuadamente entre amplios límites de acuerdo con el número de átomos de halógeno a introducir en el compuesto (2a). En el caso de introducir un átomo de halógeno, este agente halogenante se utiliza habitualmente en una proporción de 1 a 2 veces, preferiblemente  
15 de 1 a 1,5 veces la cantidad molar del compuesto (2a) y en el caso de introducir 2 átomos de halógeno, dicho agente halogenante se emplea en una proporción de 1,5 veces la cantidad molar hasta un gran exceso, preferiblemente 2 a 3 veces la cantidad molar de compuesto (2a). En el caso de introducir 3 átomos de halógeno, el agente se utiliza en una  
20 proporción comprendida entre 2,5 veces la cantidad molar y un gran exceso, y preferiblemente entre 3 y 5 veces la cantidad molar del compuesto (2a). Esta reacción de halogenación se lleva a cabo habitualmente en un disolvente adecuado como, por ejemplo, agua, metanol, etanol, cloroformo, tetracloruro de carbono, ácido acético o mezclas de los mis-  
25 mos. La temperatura de reacción no está sujeta a ninguna restricción particular y puede seleccionarse adecuadamente dentro de amplios límites, pero habitualmente la reacción  
30 se lleva a cabo a una temperatura comprendida aproximadamen-

1 te entre -20 y 100°C, preferiblemente entre 0°C y la temperatura ambiente. La reacción se completa dentro de un periodo de unos 30 minutos a 10 horas.

5 Entre los compuestos de fórmula general (2b) utilizados como material de partida para la producción de los compuestos de esta invención, el compuesto (2c) donde m es 1 puede ser fácilmente producido por el procedimiento indicado en el siguiente proceso de reacción fórmula 6.

10 Proceso de reacción fórmula 6



25 donde R<sup>6</sup> es un grupo alquilo y R<sup>1</sup>, X y el enlace carbono-carbono en las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carbostirilo son los definidos anteriormente.

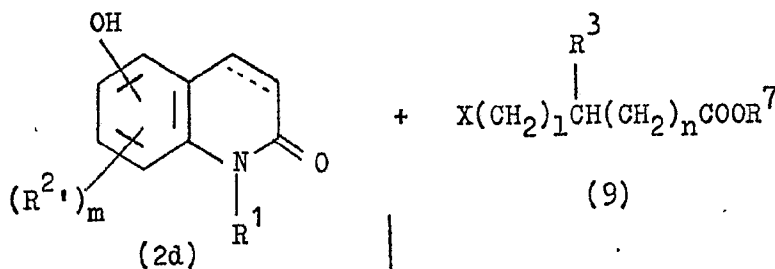
30 De acuerdo con este procedimiento, un derivado conocido de aciloxicarbostirilo, representado por la fórmula general (7), es halogenado y el derivado de aciloxi-halógeno-carbostirilo obtenido, representado por la fórmula general (8), se hidroliza para producir un derivado de hidroxihalógeno-carbostirilo representado por la fórmula general (2c). Las condiciones de reacción de halogenación son las

1 descritas anteriormente y las condiciones de la reacción de  
hidrólisis pueden ser las descritas más adelante.

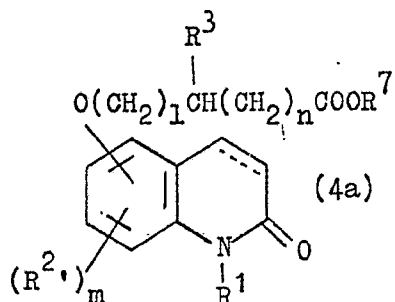
5 Entre los compuestos representados por la fórmula  
general (4), los compuestos donde  $R^2$  es un átomo de halógeno,  
un grupo hidróxi o un grupo fenilalcoxi son nuevos y  
estos compuestos pueden obtenerse por el procedimiento indi-  
cado en el siguiente proceso de reacción fórmula 7.

Proceso de reacción fórmula 7

10



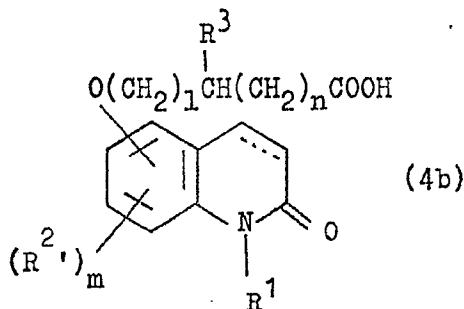
15



20

hidrólisis

25



30

1 donde  $R^{2'}$  es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un  
grupo fenilalcoxi;  $R^7$  es un resto orgánico, X es un átomo  
de halógeno y  $R^1$ ,  $R^3$ , m, l, n y el enlace carbono-carbono  
5 en las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carbostirilo son  
los definidos anteriormente.

De acuerdo con este procedimiento, un derivado de  
hidroxycarbostirilo representado por la fórmula general (2d)  
se hace reaccionar con un derivado éster representado por  
la fórmula general (9) para obtener un derivado de éster-  
10 carbostirilo representado por la fórmula general (4a) y el  
compuesto así obtenido de fórmula general (4a) es hidroliz-  
zado para producir el correspondiente derivado de carboxi-  
alcoxycarbostirilo representado por la fórmula general (4b).

15 La reacción entre el compuesto (2d) y el compuesto  
(9) puede llevarse a cabo en las condiciones habituales de  
las reacciones de deshidrohalogenación. Pueden emplearse  
diversos compuestos básicos como agente deshidrohalogenante  
en esta reacción. Son ejemplos de estos compuestos básicos  
20 las bases inorgánicas como hidróxido sódico, hidróxido po-  
tásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrógeno-car-  
bonato sódico, hidrógeno-carbonato potásico, etc; los meta-  
les alcalinos como sodio, potasio, etc y las bases orgánicas  
como trietilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, etc. Esta  
reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de  
25 un disolvente. Pueden utilizarse diversos disolventes que  
no tomen parte en la reacción. Son ejemplos recomendados de  
estos disolventes para uso en esta reacción los alcoholes co-  
mo metanol, etanol, propanol, etc; los éteres como éter dieti-  
lico, tetrahidrofurano, dioxano, éter monometílico de etilen-  
30 glicol, etc; los hidrocarburos aromáticos como benceno, to-

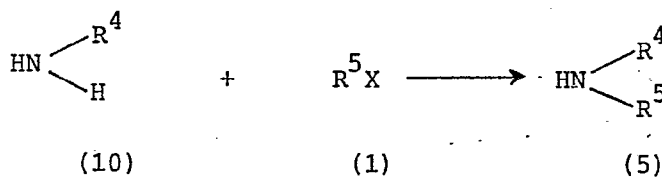
1 lueno, xileno, clorobenceno, etc y las cetonas como aceto-  
na, metiletilcetona, etc. La relación de compuesto (2d) a  
compuesto (9) no está sometida a ninguna limitación especí-  
fica sino que puede seleccionarse adecuadamente entre amplios  
5 límites. Sin embargo, habitualmente el compuesto citado en  
último lugar se utiliza en una proporción de 1 a 5 veces,  
preferiblemente 1 a 2 veces, la cantidad molar del primero.  
La temperatura de reacción también puede seleccionarse ade-  
cuadamente dentro de amplios límites pero habitualmente la  
10 reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre  
la ambiente y 200°C, preferiblemente entre 50 y 150°C, du-  
rante un periodo de 1 a 10 horas aproximadamente.

La reacción de hidrólisis del compuesto (4a) se lle-  
va a cabo habitualmente en presencia de un catalizador. El  
15 catalizador utilizado puede ser cualquier tipo comúnmente  
empleado para las reacciones de hidrólisis y como ejemplos  
típicos de estos catalizadores podemos citar los siguientes:  
compuestos básicos como hidróxido sódico, hidróxido potási-  
co, hidróxido bórico, etc; ácidos minerales como ácido sul-  
fúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, etc y ácidos orgá-  
20 nicos como ácido acético, ácidos sulfónicos aromáticos, etc.  
La cantidad de dicho catalizador utilizado en la reacción  
no está definida específicamente sino que puede ser adecua-  
damente seleccionada entre amplios límites. Esta reacción de  
25 hidrólisis puede realizarse en la forma habitual pero trans-  
curre ventajosamente en un disolvente. Es posible utilizar  
diversos disolventes que no tomen parte en la reacción como,  
por ejemplo, agua, alcoholes como metanol, etanol, isopropa-  
nol, etc; cetonas como acetona, metiletilcetona o mezclas  
30 de los mismos. La temperatura de reacción no es crítica y

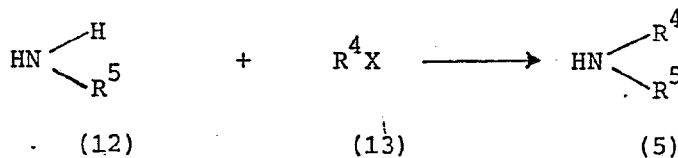
1 puede seleccionarse adecuadamente dentro de amplios límites,  
pero habitualmente la reacción se lleva a cabo a una tempera  
tura comprendida entre la ambiente y 200°C, preferiblemente  
entre 50 y 150°C. La reacción es completa habitualmente en  
5 unos 5 minutos a 10 horas.

Las aminas de fórmula general (5) utilizadas como  
material de partida en esta invención pueden obtenerse fá-  
cilmente por diversos métodos como los expresados por los  
siguientes procesos de reacción fórmulas 8, 9 y 10.

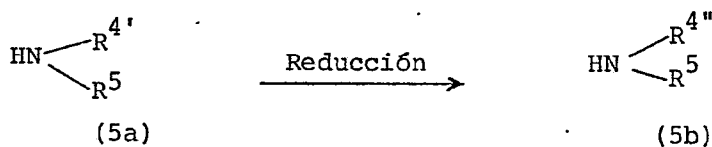
10 Proceso de reacción fórmula 8



15 Proceso de reacción fórmula 9



20 Proceso de reacción fórmula 10



25 En las fórmulas anteriores, R<sup>4'</sup> es un grupo feni-  
lo o fenilalquilo sustituido o no sustituido, R<sup>4''</sup> es un  
grupo ciclohexilo o ciclohexilalquilo sustituido o no susti-  
tuido; X es un átomo de halógeno y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los defini-  
dos anteriormente.

30 De acuerdo con el proceso de reacción fórmula 8, la  
amina representada por la fórmula general (5) puede obtener-

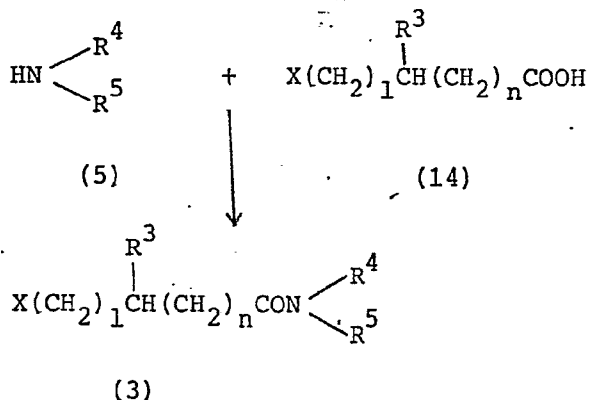
1 se fácilmente sometiendo una amina conocida de fórmula  
general (10) y un compuesto halogenado conocido de fórmula  
5 general (11) a una reacción de deshidrohalogenación, en  
presencia de un compuesto básico. De acuerdo con el proce-  
so de reacción fórmula 9, la amina representada por la fór-  
mula general (5) puede ser producida sometiendo una amina  
conocida de fórmula general (12) y un compuesto halogenado  
conocido de fórmula general (13) a una reacción de deshidro-  
halogenación, en presencia de un compuesto básico. Estas  
10 reacciones pueden efectuarse simplemente de forma similar  
a la de una reacción de deshidrohalogenación entre el com-  
puesto de fórmula general (2) y el compuesto de fórmula ge-  
neral (3).

De acuerdo con el proceso de reacción fórmula 10,  
15 el derivado de ciclohexilamina o el derivado de ciclohexil-  
alquilamina representado por la fórmula general (5b) puede  
obtenerse fácilmente reduciendo el núcleo bencénico de un  
compuesto conocido de fórmula general (5a). Pueden utilizarse  
diversos métodos conocidos de reacción de hidrogenación en  
20 el núcleo para llevar a cabo la reducción del núcleo bencé-  
nico, pero en esta invención se prefiere el método de reduc-  
ción catalítica. Esta reducción catalítica se lleva a cabo  
en un disolvente, empleando un catalizador de acuerdo con  
un método conocido. El catalizador utilizado en esta reac-  
25 ción de reducción puede ser del tipo comúnmente empleado en  
las reacciones de hidrogenación en el núcleo. Son ejemplos  
de estos catalizadores los catalizadores de platino como  
negro de platino, óxido de platino, platino coloidal, etc;  
catalizadores de paladio como negro de paladio, paladio en  
30 carbón, paladio coloidal, etc; catalizadores de rodio como

1 rodio cargado de asbesto, rodio en alúmina, etc; catalizado-  
 res de rutenio; catalizadores de níquel como níquel Raney,  
 óxido de níquel, etc y catalizadores de cobalto. El disol-  
 5 viente empleado en esta reacción puede ser, por ejemplo,  
 un alcohol inferior (como metanol, etanol, isopropanol, etc),  
 agua, ácido acético, un éster de ácido acético, etilengli-  
 col, un éter (tetrahidrofurano, dioxano, etc) y un ciclo-  
 alcano (como ciclohexano, ciclopentano, etc). Esta reacción  
 se lleva a cabo bajo hidrógeno a presión (preferiblemente  
 10 de 1 a 100 atmósferas), a una temperatura comprendida entre  
 la ambiente y 100°C, durante un periodo de 1 hora a 2 días.

Las haloamidas de fórmula general (3) utilizadas co-  
 mo el otro material de partida en esta invención pueden obte-  
 15 nerse por diversos métodos, por ejemplo por reacción de una  
 amina de fórmula general (5) y un ácido halocarboxílico co-  
 nocido de fórmula general (14), como indica el siguiente  
 proceso de reacción fórmula 11.

Proceso de reacción fórmula 11



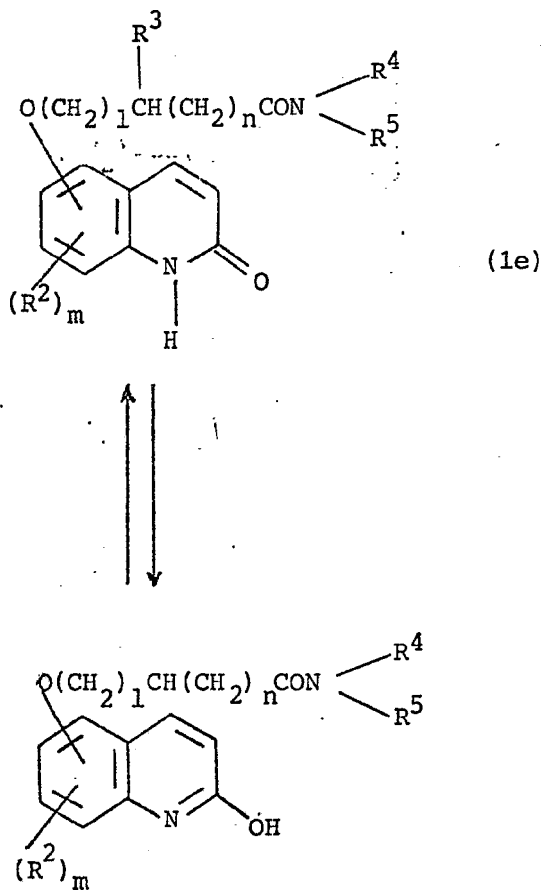
donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, l, n y X son los definidos anteriormente.

La reacción entre el compuesto (5) y el compuesto  
 (14) puede llevarse a cabo de la misma forma que la reac-  
 30 ción generadora del enlace amida antes descrito. También es

1 posible en esta invención sustituir el compuesto (14) por un compuesto con un grupo carboxilo activado.

Entre los compuestos de esta invención representados por la fórmula general (1), aquellos donde  $R^1$  es hidrógeno y que además contienen dobles enlaces carbono-carbono en las  
5 posiciones 3 y 4 del esqueleto de carbostirilo pueden ser preparados en forma de compuestos tautoméricos del tipo lactama-lactima ((1e) y (1f)) como se indica en el siguiente proceso de reacción fórmula 12.

10 Proceso de reacción fórmula 12.



30 donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $m$ ,  $l$  y  $n$  son los definidos anteriormente.

Entre los compuestos representados por la fórmula

1 general (1), los que contienen un grupo ácido pueden formar  
fácilmente sales con los compuestos básicos farmacéuticamen-  
te aceptables. Estos compuestos básicos incluyen los compues-  
5 tos básicos inorgánicos, por ejemplo hidróxidos metálicos  
como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de li-  
tio, hidróxido cálcico, hidróxido bórico, hidróxido de alu-  
minio, etc; carbonatos metálicos como carbonato sódico, car-  
bonato potásico, hidrógeno-carbonato potásico, hidrógeno-car-  
bonato sódico, etc; alcóxidos de metales alcalinos como metó-  
10 xido sódico, etóxido potásico, etc y metales alcalinos como  
sodio, potasio, etc y los compuestos básicos orgánicos como  
morfolina, piperazina, piperidina, dietilamina, anilina, etc.  
Entre los compuestos representados por la fórmula general (1),  
los que contienen un grupo básico pueden formar fácilmente  
15 sales con los ácidos habituales farmacéuticamente acepta-  
bles que incluyen ácidos inorgánicos como sulfúrico, nítri-  
co, clorhídrico, bromhídrico, etc y ácidos orgánicos como  
acético, p-toluensulfónico, succínico, benzoico, etc.

Los compuestos así obtenidos de esta invención pue-  
den ser aislados o refinados fácilmente por los medios ha-  
bituales de separación como precipitación, extracción, re-  
20 cristalización, cromatografía en columna y cromatografía  
preparativa en capa fina.

Los compuestos de esta invención pueden ser adminis-  
25 trados en forma pura o junto con un vehículo farmacéutica-  
mente aceptable, tanto a los animales como al hombre. No  
existe ninguna restricción particular sobre las formas uni-  
tarias de administración y los compuestos pueden ser utili-  
zados en cualquier forma unitaria deseada. Entre las formas  
30 unitarias de administración adecuadas se encuentran las

1 formas de administración oral como tabletas, cápsulas, gránulos, etc y las formas de administración parenteral como inyecciones. La dosis de ingrediente activo a administrar no está  
5 sometida a ninguna definición particular y admite la selección dentro de amplios límites, pero para obtener el efecto farmacológico deseado se recomienda seleccionar dicha dosis entre 0,06 y 10 mg/kg de peso corporal al día. También se sugiere que cada dosis unitaria contenga de 1 a 500 mg de ingrediente activo.

10 Los compuestos de esta invención pueden ser constituidos en las preparaciones por vía oral deseadas tales como tabletas, cápsulas, soluciones, etc, siguiendo métodos conocidos. Para la preparación de tabletas, se mezcla un compuesto de esta invención con un excipiente farmacéuticamente  
15 aceptable como gelatina, almidón, lactosa, estearato magnésico, talco, goma arábiga o similares y se configura en tabletas. Las cápsulas pueden obtenerse mezclando un compuesto de esta invención con una carga o diluyente inerte farmacéuticamente aceptable e introduciendo la mezcla en cápsulas de gelatina dura o en cápsulas blandas. Los jarabes o  
20 elixires pueden prepararse mezclando un compuesto de esta invención con un edulcorante como sacarosa, un antiséptico como los metil- y propil-parabenes, un colorante, un saborizante y/u otros aditivos adecuados.

25 Los preparados parenterales también pueden obtenerse por un método convencional. En este caso, el compuesto de esta invención se disuelve en un vehículo líquido esterilizado. El vehículo preferido es agua o solución salina. Los preparados líquidos con la transparencia, estabilidad y adaptabilidad al uso parenteral deseadas pueden obtenerse disol-  
30

1 viendo aproximadamente de 1 a 500 mg del ingrediente activo  
en una solución de polietilenglicol que es soluble en agua  
y en disolventes orgánicos. Convenientemente estos prepara-  
dos líquidos contienen un lubricante como carboximetilcelu-  
5 losa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol  
polivinílico y similares. Dichos preparados líquidos también  
pueden contener un bactericida y un fungicida como alcohol  
bencílico, fenol o timerosal y, si es necesario, un agente  
isotónico como sacarosa o cloruro sódico, un anestésico lo-  
10 cal, un estabilizante, un tampón, etc. Para mayor garantía  
de estabilidad, las composiciones parenterales pueden ser  
congeladas después de llenar y deshidratadas por las cono-  
cidas técnicas de liofilización. El polvo liofilizado puede  
ser reconstituido para uso normal inmediatamente antes de  
15 su empleo.

Preparación de tabletas

Se preparan 1000 tabletas para uso oral, conteniendo  
cada una de ellas 5 mg de 6-[3-(N-metil-N-ciclohexilamino-  
20 carbonil)propoxi] carbostirilo, a partir de la siguiente re-  
ceta:

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (g)</u>
6-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbo- nil)propoxi] carbostirilo	5
Lactosa (Farmacopea Japonesa) (F.J.)	50
25 Almidón de maíz, F.J.	25
Celulosa cristalina, F.J.	25
Metilcelulosa, F.J.	1,5
Estearato magnésico, F.J.	1

30 Se mezclan bien el 6[3-(N-metil-N-ciclohexilamino-  
carbonil)propoxi] carbostirilo, la lactosa, el almidón de

1 maíz y la celulosa cristalina y la mezcla se agrega a una solución acuosa al 5 % de metilcelulosa y después se granula. Los gránulos obtenidos se pasan por un tamiz de 200 mallas y después se secan cuidadosamente.

5 Preparación de tabletas

Se preparan 1000 tabletas para uso por vía oral, conteniendo cada una de ellas 5 mg de 6-[3-[N-metil-N-(4-acetoxiciclohexil)aminocarbonil]propoxi]carbostirilo, de forma similar a la antes descrita, a partir de la siguiente receta:

10

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (g)</u>
6-[3-[N-metil-N-(4-acetoxiciclohexil)aminocarbonil]propoxi]carbostirilo	5
Lactosa, F.J.	50
Almidón de maíz, F.J.	25
Celulosa cristalina, F.J.	25
Metilcelulosa, F.J.	1,5
Estearato magnésico, F.J.	1

15

Preparación de cápsulas

20

Se preparan 1000 cápsulas de gelatina dura de dos piezas para uso oral, conteniendo cada una de ellas 10 mg de 6-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo, a partir de la siguiente receta:

25

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (g)</u>
6-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo	10
Lactosa, F.J.	80
Almidón, F.J.	30
Talco, F.J.	5
Estearato magnésico, F.J.	1

30

Los componentes anteriores se muelen finamente, des-

1  
pues se agitan y se mezclan suficientemente para formar una  
mezcla uniforme y a continuación se introducen en cápsulas  
de gelatina con un tamaño adecuado para administración oral.  
Preparación de cápsulas

5  
Se preparan 1000 cápsulas de gelatina dura de dos  
piezas para uso oral, conteniendo cada una de ellas 10 mg de  
6-[3-[N-metil-N-(4-acetoxiciclohexil)aminocarbonil] propoxi]  
carbostirilo, de forma similar a la descrita anteriormente,  
a partir de la siguiente receta:

10

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (g)</u>
6-[3-[N-metil-N-(4-acetoxiciclohexil)aminocarbonil] propoxi] carbostirilo	10
Láctosa, F.J.	60
Almidón, F.J.	30
15 Talco, F.J.	5
Estearato magnésico, F.J.	1

Preparación de inyecciones

Se prepara una solución acuosa estéril adecuada para  
uso parenteral mediante la siguiente prescripción:

20

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (g)</u>
6-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil) propoxi] carbostirilo	1
Polietilenglicol, F.J. (peso molecular 4000)	0,3
Cloruro sódico, F.J.	0,9
25 Monooleato de polioxietilensorbitano, F.J.	0,4
Metabisulfito sódico	0,1
p-Hidroxibenzoato de metilo, F.J.	0,18
p-Hidroxibenzoato de propilo, F.J.	0,02
Agua destilada para inyección	100 ml

30  
Una mezcla del p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, metabisulfito sódico y cloruro sódico

1 antes prescritos, se disuelve con agitación en aproximadamen-  
te la mitad de la cantidad de agua destilada a 80°C. La solu-  
ción obtenida se enfría a 40°C y después se disuelven en di-  
5 cha solución el 6-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)pro-  
poxi]carbostirilo, polietilenglicol y monooleato de polietil-  
ensorbitano, por este orden. Esta solución se complementa  
con agua destilada para inyección hasta el volumen final re-  
gulado y después se esteriliza por filtración esterilizante  
con un papel de filtro adecuado.

10 Preparación de inyecciones

Se prepara una solución acuosa estéril adecuada para  
uso parenteral, de forma similar a la descrita, a partir de  
la siguiente prescripción:

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (g)</u>
15 6-[3-[N-Metil-N-(4-acetoxiciclohexil) aminocarbonil] propoxi] carbostirilo	1
Polietilenglicol, F.J. (peso molecular 4000)	0,3
Cloruro sódico, F.J.	0,9
Monooleato de polioxietilensorbitano, F.J.	0,4
20 Metabisulfito sódico	0,1
p-Hidroxibenzoato de metilo, F.J.	0,18
p-Hidroxibenzoato de propilo, F.J.	0,02
Agua destilada para inyección	100 ml

25 A continuación se incluyen los resultados de los ensa-  
yos farmacológicos realizados con los compuestos de esta  
invención.

Ensayo farmacológico 1

30 Se mide el efecto inhibitor de la agregación de plaque-  
tas utilizando un agregómetro AG-II (manufacturado por la  
Bryston Manufacturing Co.). La muestra de sangre utilizada para

1 el ensayo es una mezcla 1:9 en volumen de citrato sódico y  
sangre completa de conejo. Esta mezcla se somete a separa-  
ción centrífuga durante 10 minutos a 1000 rpm para obtener  
5 un plasma rico en plaquetas (PRP). El PRP así obtenido se  
separa y la mezcla de sangre restante se somete a una nueva  
separación centrífuga durante 15 minutos a 3000 rpm para obte-  
ner un plasma pobre en plaquetas (PPP).

10 El número de plaquetas en el PPP se cuenta por el mé-  
todo de Brecher-Clonkite y el PRP se diluye con el PPP para  
preparar una muestra de PRP a una concentración de plaquetas  
de  $300.000/\text{mm}^3$  para el ensayo de agregación inducido por ade-  
nosina difosfato (ADP). También se prepara una muestra de  
PRP con una concentración de plaquetas de  $450.000/\text{mm}^3$  para  
el ensayo de agregación inducido por colágeno.

15 Se agregan 0,6 ml de dicha muestra de PRP a 0,01 ml de  
una solución de un compuesto de ensayo de una concentración  
predeterminada y la mezcla se coloca en un termostato a  $37^\circ\text{C}$   
durante 1 minuto. Después se añaden a la mezcla 0,07 ml de  
una solución de ADP o de colágeno. Se determina la transmitan-  
20 cia de esta mezcla y se registra la variación de transmitan-  
cia utilizando el agregómetro a una velocidad del agitador  
de 1100 rpm. En este ensayo, se utiliza tampón de Beronal  
Auren (pH 7,35) para la preparación de la solución de ADP o  
colágeno. La ADP se ajusta a una concentración de  $7,5 \times 10^{-5}\text{M}$   
25 y la solución de colágeno se prepara triturando 100 mg de  
colágeno con 5 ml del citado tampón y se utiliza el líquido  
que sobrenada como inductor colagénico. Se emplean adenosina  
y ácido acetilsalicílico como controles para el ensayo de  
agregación inducido por ADP y el ensayo de agregación induci-  
30 do por colágeno, respectivamente. El efecto inhibidor de la

1 agregación de plaquetas se mide como porcentaje de inhibición respecto al grado de agregación de los controles. El grado de agregación se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Grado de agregación} = \frac{c - a}{b - a} \times 100$$

5 donde a: transmitancia de PRP

b: transmitancia del PRP conteniendo un compuesto de ensayo y un inductor de la agregación

c: transmitancia del PPP.

10 El efecto inhibidor de los compuestos ensayados sobre la agregación inducida por colágeno en las plaquetas de conejo está indicado en la Tabla I y este efecto sobre la agregación inducida por ADP está indicado en la Tabla II. Los compuestos ensayados son los siguientes:

15 Compuestos ensayados

Compuestos de esta invención (núms. 1-24)

N°

1. 6-[3-[N-metil-N-(2-metilciclohexil)aminocarbonil]propoxi] carbostirilo
- 20 2. 6-[3-[N-metil-N-(4-hidroxiciclohexil)aminocarbonil]propoxi] carbostirilo
3. 6-[3-[N-metil-N-(4-acetiloxiciclohexil)aminocarbonil]propoxi] carbostirilo
4. 6-[3-[N-metil-N-(2-3',4'-dimetoxifeniletíl)aminocarbonil]propoxi] carbostirilo
- 25 5. 6-[3-(N-ciclohexil-N-bencilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo
6. 5-cloro-6-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo
- 30 7. 6-[3-[N-ciclohexil-N-(2-clorociclohexil)aminocarbonil]propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo

- | 1  | N°  |   |
|----|-----|---|
|    | 8.  | 6-[2-hidroxi-3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo                     |
|    | 9.  | 6-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)-2-metilpropoxi] carbostirilo                       |
| 5  | 10. | 8-hidroxi-5-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo          |
|    | 11. | 6-[3-[N-bencil-N-(2-3',4'-dimetoxifeniletile)aminocarbonil]propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo |
| 10 | 12. | 6,8-dicloro-5-[3-(N-etilanilinocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo                    |
|    | 13. | 6-[3-(N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo                                       |
|    | 14. | 6-[3-(N-alil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo                     |
| 15 | 15. | 6-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo                    |
|    | 16. | 6-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo                               |
|    | 17. | 6-[3-(N-ciclohexilanilinocarbonil)propoxi] carbostirilo                                     |
| 20 | 18. | 6-[3-(N,N-diciclohexilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo                        |
|    | 19. | 6-[3-(anilinocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo                                      |
|    | 20. | 6-[3-(N-etilanilinocarbonil)propoxi] carbostirilo   |
| 25 | 21. | 6-[3-(o,o-dicloroanilinocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo                           |
|    | 22. | 6-[4-(N-butil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo                    |
|    | 23. | 5-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo                    |
| 30 | 24. | 6-[3-(N,N-difenilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidro-  |

1 carbostirilo.

Compuestos conocidos (compuestos comparativos) (núms. 25-46)

Nº

25. 6-(1-etoxicarboniletoksi)-3,4-dihidrocarbostirilo
- 5 26. 6-(1-etoxicarboniletoksi) carbostirilo
27. 1-metil-6-(1-etoxicarboniletoksi)-3,4-dihidrocarbostirilo
28. 7-(1-etoxicarboniletoksi)-3,4-dihidrocarbostirilo
29. 6-(3-etoxicarbonilpropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo
- 10 30. 6-(1-amiloxicarboniletoksi)-3,4-dihidrocarbostirilo
31. 6-(1-isopropoxicarboniletoksi) carbostirilo
32. 5-(3-etoxicarbonilpropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo
33. 6-(3-amiloxicarbonilpropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo
34. 6-(3-etoxicarbonilpropoxi) carbostirilo
- 15 35. 6-(6-etoxicarbonilhexiloxi) 3,4-dihidrocarbostirilo
36. 6-(6-carboxihexiloxi)-3,4-dihidrocarbostirilo
37. 8-(1-etoxicarboniletoksi)-3,4-dihidrocarbostirilo
38. 6-(1-metil-1-carboxietoksi)-3,4-dihidrocarbostirilo
39. 6-(3-carboxipropoxi) carbostirilo
- 20 40. 6-(3-ciclohexiloxicarbonilpropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo
41. 6-(N-isopropilaminocarboniletoksi)-3,4-dihidrocarbostirilo
42. 6-(morfolinocarboniletoksi)-3,4-dihidrocarbostirilo
- 25 43. 5-(N,N-dimetilaminocarbonilmetoxi)-2,4-dihidrocarbostirilo
44. 1-etil-5-[3-(N-bencilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo
- 30 45. 6-[3-(N-propilaminocarbonil)-2-metilpropoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo
46. Aspirina.

TABLA I

Efecto de inhibición de los derivados de carbostirilo sobre la agregación de plaquetas de conejo, inducida por colágeno

Compuesto de ensayo n.º	Concentración de la solución de compuesto de ensayo		
	10 <sup>-4</sup> moles %	10 <sup>-5</sup> moles %	10 <sup>-6</sup> moles %
1	100,0	100,0	100,0
2	100,0	89,7	21,1
3	90,8	84,3	61,9
4	82,9	46,5	19,2
5	100,0	91,8	88,4
6	100,0	53,3	12,3
7	91,5	89,9	50,3
8	85,5	86,3	2,9
9	100,0	100,0	100,0
10	91,8	29,3	-
11	88,1	75,3	28,1
12	82,6	65,2	33,8
13	87,5	45,3	23,3
14	82,4	42,3	15,7
15	94,0	92,5	34,1
16	-	90,5	90,2
17	91,5	53,8	16,7
18	87,5	59,4	50,0
19	93,8	17,4	-
20	91,3	76,3	43,2
21	95,1	27,6	-
22	85,6	78,5	28,7
23	76,5	58,7	13,5
24	82,7	43,5	15,5
25	71	20	2

Compuestos de esta invención

1

5

10

15

20

25

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

TABLA I

Efecto de inhibición de los derivados de gación de plaquetas de conejo. indu

Compuesto de ensayo núm.	Concentración de la	
	$10^{-4}$ moles	$10^{-5}$ moles
1	100,0 %	100,0 %
2	-	100,0
3	90,8	84,3
4	82,9	46,5
5	-	91,8
6	100,0	53,3
7	91,5	89,9
Compuestos de esta invención	85,5	86,3
8	100,0	100,0
9	91,8	29,3
10	88,1	75,3
11	82,6	65,2
12	87,5	45,3
13	82,4	42,3
14	94,0	92,6
15	-	90,5
16	91,5	53,8
17	87,5	59,4
18	93,8	17,4
19	91,3	76,3
20	95,1	27,6
21	85,6	78,5
22	76,5	58,7
23	82,7	43,5
24	71	20
25		

TABLA I

Efecto de inhibición de los derivados de carbostirilo sobre la agregación de plaquetas de conejo, inducida por colágeno

Compuesto de ensayo núm.	Concentración de la solución de compuesto de ensayo			
	$10^{-4}$ moles	$10^{-5}$ moles	$10^{-6}$ moles	$10^{-7}$ moles
1	100,0	100,0	100,0	21,1
2	100,0	100,0	89,7	-
3	90,8	84,3	61,9	-
4	82,9	46,5	19,2	-
5	-	91,8	88,4	30,6
6	100,0	53,3	12,3	-
7	91,5	89,9	50,3	-
invención 8	85,5	86,3	2,9	-
9	100,0	100,0	100,0	11,2
10	91,8	29,3	-	-
11	88,1	75,3	28,1	-
12	82,6	65,2	33,8	-
13	87,5	45,3	23,3	-
14	82,4	42,3	15,7	-
15	94,0	92,6	34,1	-
16	-	90,5	90,2	57,0
17	91,5	53,8	16,7	-
18	87,5	59,4	50,0	-
19	93,8	17,4	-	-
20	91,3	76,3	43,2	-
21	95,1	27,6	-	-
22	85,6	78,5	28,7	-
23	76,5	58,7	13,5	-
24	82,7	43,5	15,5	-
25	71	20	2	-

TABLA I (continuación)

Efecto de inhibición de los derivados de carbotirilo sobre la agregación de plaquetas de conejo, inducida por colágeno

Compuesto de ensayo $\mu\text{m.}$	Concentración de la solución de compuesto de ensayo		
	$10^{-4}$ moles	$10^{-5}$ moles	$10^{-6}$ moles
26	67	12	-6
27	36	-	0
28	2	-	8
29	92	38	8
30	88	8	0
31	55	25	3
32	90	8	5
33	48	22	6
34	100	86	18
35	31	13	6
36	15	14	2
37	5	-	2
38	5	3	0
39	28	15	0
40	12	8	0
41	17	-	0
42	5	0	0
43	27	13	0
44	7	0	0
45	12	5	0
46	65	9	7

Compuestos conocidos (compuestos de referencia)

1

5

10

15

20

25

30

TABLA I (continuación)

Efecto de inhibición de los deriv.  
agregación de plaquetas de CO

1	5	Compuesto de ensayo núm.	Concentración de la sol.	
			$10^{-4}$ moles	$10^{-5}$ moles
		26	67	12
		27	36	-
		28	2	-
		29	92	38
		30	88	8
		31	55	25
		32	90	8
		33	48	22
		34	100	86
	15	35	31	13
		36	15	14
		37	5	-
		38	5	3
		39	28	15
		40	12	8
		41	17	-
		42	5	0
		43	27	13
		44	7	0
	25	45	12	5
		46	65	9
	30			

Compuestos conocidos  
(compuestos de refe-  
rencia)

TABLA I (continuación)

Efecto de inhibición de los derivados de carbostirilo sobre la agregación de plaquetas de conejo, inducida por colágeno

Compuesto de ensayo núm.	Concentración de la solución de compuesto de ensayo			
	$10^{-4}$ moles	$10^{-5}$ moles	$10^{-6}$ moles	$10^{-7}$ moles
26	67	12	-6	-
27	36	-	0	-
28	2	-	8	-
29	92	38	8	-
30	88	8	0	-
31	55	25	3	-
32	90	8	5	-
33	48	22	6	-
34	100	86	18	-
35	31	13	6	-
36	15	14	2	-
37	5	-	2	-
38	5	3	0	-
39	28	15	0	-
40	12	8	0	-
41	17	-	0	-
42	5	0	0	-
43	27	13	0	-
44	7	0	0	-
45	12	5	0	-
46	65	9	7	-

os  
e-

TABLA II

Efecto de inhibición de los derivados de carbostirilo de la agregación de plaquetas de conejo inducida por ADP

Compuesto de ensayo n°	Concentración de la solución del compuesto de ensayo			
	10 <sup>-4</sup> moles	10 <sup>-5</sup> moles	10 <sup>-6</sup> moles	10 <sup>-7</sup> moles
1	100,0 %	73,0 %	42,4 %	4,3 %
2	-	90,3	54,3	-
3	91,5	75,0	20,8	-
4	70,4	16,1	6,9	-
5	-	90,7	61,2	18,9
6	87,2	5,4	-	-
7	89,8	82,9	38,4	-
8	91,7	41,1	-	-
9	92,8	70,4	5,8	-
10	53,9	18,4	-	-
11	87,5	12,5	16,9	-
12	71,7	33,8	12,7	-
13	39,6	24,8	18,0	-
14	41,3	25,7	15,1	-
15	88,3	26,8	10,8	-
16	-	91,7	62,1	32,8
17	82,5	38,7	12,3	-
18	86,4	37,5	12,6	-
19	24,6	16,2	-	-
20	82,5	31,7	13,5	-
21	36,8	5,3	-	-
22	71,5	32,7	10,5	-
23	73,6	26,1	8,7	-

Compuestos de esta invención

1

5

10

15

20

25

30

TABLA II

1  
  
5  
  
10  
  
15  
  
20  
  
25  
  
30

Efecto de inhibición de los deriv  
de plaquetas de conejo in

<u>Compuesto de</u> <u>ensayo n°</u>	<u>Con</u> <u>10</u>
1	1
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

Compuestos de  
esta  
invención

TABLA II

Efecto de inhibición de los derivados de carbostirilo de la agregación de plaquetas de conejo inducida por ADP

Compuesto de ensayo n°	Concentración de la solución del compuesto de ensayo			
	10 <sup>-4</sup> moles	10 <sup>-5</sup> moles	10 <sup>-6</sup> moles	10 <sup>-7</sup> moles
1	100,0 %	73,0 %	42,4 %	4,3 %
2	-	90,3	54,3	-
3	91,5	75,0	20,8	-
4	70,4	16,1	6,9	-
5	-	90,7	61,2	18,9
6	87,2	5,4	-	-
7	89,8	82,9	38,4	-
8	91,7	41,1	-	-
9	92,8	70,4	5,8	-
10	53,9	18,4	-	-
11	87,5	12,5	16,9	-
12	71,7	33,8	12,7	-
13	39,6	24,8	18,0	-
14	41,3	25,7	15,1	-
15	88,3	26,8	10,8	-
16	-	91,7	62,1	32,8
17	82,5	38,7	12,3	-
18	86,4	37,5	12,6	-
19	24,6	16,2	-	-
20	82,5	31,7	13,5	-
21	36,8	5,3	-	-
22	71,5	32,7	10,5	-
23	73,6	26,1	8,7	-

<sup>1</sup> TABLA II (continuación)

Efecto de inhibición de los derivados de carbostirilo de la agregación de plaquetas de conejo inducida por ADP

Compuesto de ensayo n°	Concentración de la solución del compuesto de ensayo			
	$10^{-4}$ moles	$10^{-5}$ moles	$10^{-6}$ moles	$10^{-7}$ moles
24	43,2,...	22,3	13,4	-
25	57	25	5	-
26	86	54	-6	-
27	36	-	0	-
28	-18	-	14	-
29	100	97	10	-
30	100	79	20	-
31	74	38	7	-
32	65	18	2	-
33	82	58	0	-
34	100	90	25	-
35	37	15	10	-
36	13	8	7	-
37	3	-	11	-
38	10	5	3	-
39	52	23	5	-
40	28	16	7	-
41	18	13	7	-
42	13	6	0	-
43	22	17	8	-
44	14	6	0	-
45	32	17	9	-
46	7	0	-	-

Compuestos conocidos  
(compuestos de referencia)

1

5

10

15

20

25

30

TABLA II (continuación)

Efecto de inhibición de los derivados  
de plaquetas de conejo inducidos

1  
  
5  
  
  
  
10  
  
  
  
15  
  
  
  
20  
  
  
  
25  
  
  
  
30

Compuesto de ensayo n°	Concentración $10^{-4}$ moles
24	43,2
25	57
26	86
27	36
28	-18
29	100
30	100
31	74
32	65
33	82
34	100
35	37
36	13
37	3
38	10
39	52
40	28
41	18
42	13
43	22
44	14
45	32
46	7

Compuestos conocidos  
(compuestos de  
referencia)

TABLA II (continuación)

Efecto de inhibición de los derivados de carbostirilo de la agregación de plaquetas de conejo inducida por ADP

Compuesto de ensayo n°	Concentración de la solución del compuesto de ensayo	Concentración de la solución del compuesto de ensayo			
		$10^{-4}$ moles	$10^{-5}$ moles	$10^{-6}$ moles	$10^{-7}$ moles
24	43,2	22,3	13,4	-	
25	57	25	5	-	
26	86	54	-6	-	
27	36	-	0	-	
28	-18	-	14	-	
29	100	97	10	-	
30	100	79	20	-	
31	74	38	7	-	
32	65	18	2	-	
33	82	58	0	-	
34	100	90	25	-	
35	37	15	10	-	
36	13	8	7	-	
37	3	-	11	-	
38	10	5	3	-	
39	52	23	5	-	
40	28	16	7	-	
41	18	13	7	-	
42	13	6	0	-	
43	22	17	8	-	
44	14	6	0	-	
45	32	17	9	-	
46	7	0	-	-	

1 Ensayo farmacológico 2

5 Una suspensión acuosa del compuesto de ensayo se administra a una dosis de 30 mg/kg a ratas macho de la variedad Wister y perros mestizos machos, mantenidos en ayunas durante la noche, y después de un período predeterminado de tiempo, se recoge la sangre de dichos animales para obtener el plasma. Se añaden 2 a 3 ml de NaOH 0,1N y 2 ml de CHCl<sub>3</sub> a 1 ml del plasma obtenido y la mezcla se sacude y se extrae en un sacudidor durante 2 horas y, después de separación centrífuga, la capa orgánica se lava con 2 ml de HCl 0,1N. Esta capa orgánica se somete después a un tratamiento de congelación y descongelación y, después de evaporar el cloroformo bajo corriente de nitrógeno, el residuo se redisuelve en 100 µl de cloroformo y se deposita sobre una placa de capa fina de "Gel de sílice 60 F<sub>254</sub>" fabricado por Merck & Co., Inc. Esta placa se desarrolla en una mezcla disolvente de cloroformo/etanol 5:1 y por medida se determinan las manchas con el mismo valor de R<sub>f</sub> que el compuesto de ensayo de acuerdo con el método de absorbancia utilizando el cromato-explorador de capa fina Shimazu CS-910 y a partir de ese valor se determina la concentración (µg/ml) del compuesto de ensayo A en la sangre. Los resultados se encuentran en la Tabla III.

25

30

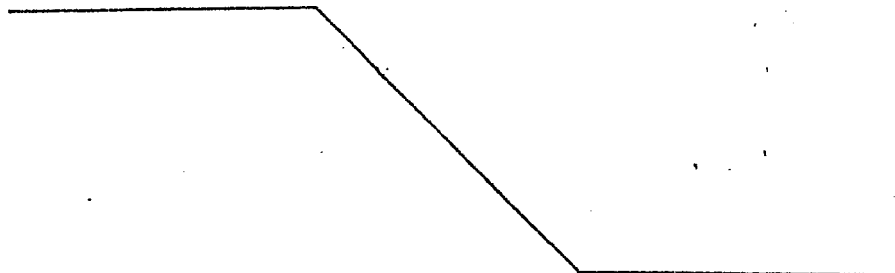


TABLA III

Compuesto de ensayo n°	Animal experimental	Concentración en sangre ( g/ml)						
		1 hora	2 horas	4 horas	6 horas	8 horas	12 horas	
1	rata	1,95	1,62	0,94	0,53	-	0,48	
	perro mestizo	0,28	0,31	0,21	0,13	0,08	0,05	
	rata	0,90	0,74	1,10	0,28	-	0,64	
	rata	1,06	3,80	0,71	0,32	-	0,73	
16 Compuestos de esta invención	rata	0,88	0,88	0,83	0,02	-	0,78	
	perro mestizo	0,23	0,28	0,14	0,11	0,05	0,04	
	perro mestizo	0,13	0,31	0,33	0,21	0,15	0,07	
	rata	1,32	1,74	1,02	0,69	0,56	0,42	
18	perro mestizo	0,36	0,23	0,32	0,17	0,13	0,06	
	rata	0,95	0,37	0,92	0,46	-	0,28	
20	perro mestizo	0,32	-	-	0,08	0,05	-	
	rata	1,53	2,24	0,94	0,54	0,39	0,52	
23	perro mestizo	0,43	0,29	0,21	0,14	0,05	0,07	
	rata	0,01	0	0	-	-	-	
29	perro mestizo	0,01	0	0	-	-	-	
	rata	0,01	0	0	-	-	-	
34 Compuestos conocidos	perro mestizo	0	0	-	-	-	-	
	rata	0	0	-	-	-	-	

TABLA III

	Compuesto de ensayo n°	Animal experimental	Concentración	
			1 hora	2 horas
Compuestos de esta invención	1	rata	1,05	1,62
		perro mestizo	0,28	0,31
	16	rata	0,90	0,74
		rata	1,06	3,80
	18	rata	0,88	0,88
		perro mestizo	0,23	0,28
		perro mestizo	0,13	0,31
		rata	1,32	1,74
	20	perro mestizo	0,36	0,23
		rata	0,95	0,37
23	perro mestizo	0,32	-	
	rata	1,53	2,24	
Compuestos conocidos	29	perro mestizo	0,43	0,29
		rata	0,01	0
	34	perro mestizo	0,01	0
		rata	0,01	0

25

30

TABLA III

sto de n°	Animal ex- perimental	Concentración en sangre ( g/ml)					
		1 hora	2 horas	4 horas	6 horas	8 horas	12 horas
	rata	1,05	1,62	0,94	0,53	-	0,48
	perro mestizo	0,28	0,31	0,21	0,13	0,08	0,05
	rata	0,90	0,74	1,10	0,28	-	0,64
	rata	1,06	3,80	0,71	0,32	-	0,73
	rata	0,88	0,88	0,83	0,02	-	0,78
	perro mestizo	0,23	0,28	0,14	0,11	0,05	0,04
	perro mestizo	0,13	0,31	0,33	0,21	0,15	0,07
	rata	1,32	1,74	1,02	0,69	0,56	0,42
	perro mestizo	0,36	0,23	0,32	0,17	0,13	0,06
	rata	0,95	0,37	0,92	0,46	-	0,28
	perro mestizo	0,32	-	-	0,08	0,05	-
	rata	1,53	2,24	0,94	0,54	0,39	0,52
	perro mestizo	0,43	0,29	0,21	0,14	0,05	0,07
	rata	0,01	0	0	-	-	-
	perro mestizo	0,01	0	0	-	-	-
	rata	0,01	0	0	-	-	-
	perro mestizo	0	0	-	-	-	-

1 Ensayo farmacológico 3

La acción obstructiva con la fosfodiesterasa AMP cíclica fué medida por el método de medida de la actividad descrito en "Biochimica et Biophysica Acta", vol. 429, págs. 485-497 (1976), y "Biochemical Medicine", vol. 10, págs. 301-311 (1974).

5 Para determinar la actividad obstructiva contra la fosfodiesterasa AMP cíclica, se añaden 10 ml de una solución obtenida por adición de 1 milimol de  $MgCl_2$  a 50 milimoles de tampón Tris.HCl, pH 7,4, a las plaquetas obtenidas centrifugando a 3000 rpm durante 10 minutos el PRP de conejo antes citado y las plaquetas suspendidas se muelen mediante un homogeneizador de Teflon de tipo de alfarero. A continuación se realizan dos tratamientos de congelación y descongelación y fracturación durante 300 segundos con onda super-  
10 sónicas de 200 watios. Después de centrifugar durante 60 minutos adicionales a 100.000 x g, se recoge el líquido sobrenadante para utilizarlo como solución enzimática cruda.

15 Se añaden 10 ml de esta solución tampón cruda a una columna de 1,5 x 20 cm de DEAE-celulosa, que ha sido previamente tamponada con 50 milimoles de tampón Tris.acetato (pH 6,0), seguido de lavado y elución con 30 ml de tampón Tris.acetato 50 mM y esta solución tampón se somete a elución con gradiente lineal empleando de 0 a 0,5 moles de tampón acetato sódico/Tris.acetato. El caudal es de 0,5 ml/minuto y se reunen 5 ml de cada fracción. Esta operación da una fracción con una baja actividad, inferior a 2 nmoles/ml/minuto, con una alta concentración del substrato de AMP cíclico (100  $\mu$ moles) y todavía presenta alta actividad, superior a  
25 100 pmoles/ml/minuto, con baja concentración del substrato  
30

1 AMP cíclico (0,4  $\mu$ moles). Esta fracción se utiliza como fosfodiesterasa AMP cíclica.

5 Se mezclan 0,1 ml de una solución acuosa de cada uno de los compuestos de ensayo de una concentración dada con 40 milimoles de tampón Tris.HCl (pH 8,0, conteniendo 50  $\mu$ g de albúmina de suero de vaca y 4 milimoles de  $MgCl_2$ ) conteniendo una cantidad predeterminada de 1,0  $\mu$ moles de AMP cíclica (AMP cíclica tritiada) y 0,2 ml de esta solución mezclada se utilizan como solución de substrato.

10 Se añaden a la solución de substrato 0,2 ml de la fosfodiesterasa AMP cíclica antes preparada, de una concentración predeterminada y la mezcla se hace reaccionar a 30°C durante 20 minutos, produciendo 5'-AMP tritiada a partir de la AMP cíclica tritiada.

15 Después el sistema de reacción se sumerge en agua hirviendo durante 2 minutos para interrumpir la reacción y a continuación esta solución reaccionante se enfría en agua de hielo y, para convertir la 5'-AMP tritiada producida en adenosina tritiada, se añaden a la solución 0,05 ml (1 mg/ml) de veneno de serpiente como 5'-nucleotidasa y se hace reaccionar a 30°C durante 10 minutos. Después se agrega la totalidad de esta solución reaccionante a una resina cambiadora de catión (AG 500 W x 4, 200-400 mallas, fabricada por Bio-Rad Co., tamaño de columna: 0,5 x 1,5 cm) y la adenosina tritiada producida sola se deja combinar, se lava con 6 ml de agua destilada y se eluye con 1,5 ml de amoniaco acuoso 3N. Al eluyente total se añaden 10 ml de un centelleador del tipo de Triton-tolueno y la adenosina tritiada producida se mide en un contador de centelleo líquido para determinar la actividad de fosfodiesterasa.

20

25

30

1 De esta forma, se determina el valor de la activación de la fosfodiesterasa (Vs) de los compuestos de ensayo a las respectivas concentraciones y el grado de obstrucción de la fosfodiesterasa (%). se determina a partir de dicho valor de activación (Vs) y del valor de control (Vc) (obtenido a partir de agua que no contiene ningún compuesto de ensayo), mediante la siguiente fórmula:

5

$$\text{Grado de obstrucción de la fosfodiesterasa (\%)} = \frac{Vc - Vs}{Vc} \times 100$$

10 Como controles se utilizan la papaverina y la 1-metil-3-isobutilxantina que son compuestos conocidos. Los resultados se encuentran en la Tabla IV.

15

20

25

30

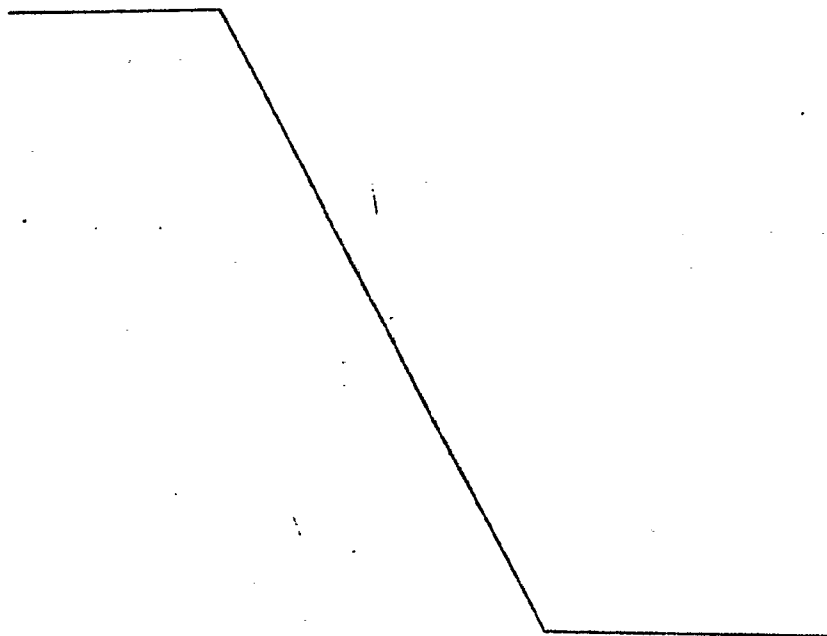


TABLA IV

Concentración de la solución del compuesto de ensayo

Compuesto de ensayo n°	10 <sup>-4</sup> moles	10 <sup>-5</sup> moles	10 <sup>-6</sup> moles	10 <sup>-7</sup> moles	10 <sup>-8</sup> moles	10 <sup>-9</sup> moles
3	-	98,5	95,5	88,4	61,1	13,4
16	-	80,5	87,5	79,3	22,3	7,1
Papaverina	100	99,8	91,4	57,3	-	-
1-metil-3-isobutilxantina	98,5	85,7	67,4	3,2	-	-

1

5

10

15

20

25

30

TABLA IV

Compuesto de ensayo n°	Concentración de la solución del com			
	$10^{-4}$ moles	$10^{-5}$ moles	$10^{-6}$ moles	$10^{-7}$
3	-	98,5	95,5	8
16	-	80,5	87,5	7
Papaverina	100	99,8	91,4	5
1-metil-3-isobutilxantina	98,5	85,7	67,4	

10

15

20

25

30

TABLA IV

Concentración de la solución del compuesto de ensayo

$10^{-4}$ moles	$10^{-5}$ moles	$10^{-6}$ moles	$10^{-7}$ moles	$10^{-8}$ moles	$10^{-9}$ moles
-	98,5	95,5	88,4	61,1	13,4
-	80,5	87,5	79,3	22,3	7,1
100	99,8	91,4	57,3	-	-
98,5	85,7	67,4	3,2	-	-

a

1 Ensayo de la toxicidad aguda

Los compuestos de ensayo se administran por vía oral a ratones y se determinan las DL<sub>50</sub> (mg/kg) de los compuestos. Los resultados se encuentran en la siguiente Tabla V.

5

TABLA V  
DL<sub>50</sub> (mg)  
Ratones macho  
Administración oral

Compuesto de ensayo	DL <sub>50</sub> (mg)
1	>1000
2	>1000
3	>1000
4	>1000
5	>1000
6	>1000
7	>1000
8	>1000
9	>1000
10	>1000
11	>1000
12	>1000
13	>1000
14	>1000
15	>1000
16	>1000
17	>1000
18	>1000
19	>1000
20	>1000
21	>1000
22	>1000
23	>1000
24	>1000

Compuestos de esta invención

10

15

20

25

30

TABLA V (continuación)

	Compuesto de ensayo	DL <sub>50</sub> (mg) Ratones macho Administración oral
1		
5	25	>1000
	26	>1000
	27	800-1000
	28	>1000
	29	>1000
10	30	>1000
	31	900-1000
	32	>1000
	33	>1000
	Compuestos conocidos 34	>1000
15	35	750-1000
	36	>1000
	37	900-1000
	38	800-1000
	39	>1000
20	40	500-800
	41	500-800
	42	400-600
	43	500-700
25	44	500-600
	45	500-800

Consideraciones sobre los datos farmacológicos

(1) Los resultados de las Tablas I a III indican que el efecto inhibitor de la agregación de plaquetas de los compuestos de esta invención es igual o superior al de los derivados conocidos carboxi o esterocarbostirilo, pero los

1 compuestos de esta invención son de acción mucho más prolonga  
da que los derivados conocidos.

También se observa que los compuestos de esta inven-  
ción presentan un efecto inhibitor de la agregación de plaque  
5 tas mucho más intensa que el de los derivados conocidos de  
amidocarbostirilo y de la aspirina.

(2) Los resultados de la Tabla IV indican que los com-  
puestos de esta invención ejercen una acción de obstrucción  
de la fosfodiesterasa mucho más intensa que la 1-metil-3-iso-  
10 butilxantina conocida e igualo mayor que la papaverina y tam-  
bién obstruyen selectivamente la fosfodiesterasa AMP cíclica.

A continuación se incluyen algunos ejemplos de referen-  
cia para la producción de los compuestos que se utilizan como  
15 materiales de partida en la preparación de los compuestos de  
esta invención.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

Se suspenden 24 g de 5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo  
en 200 ml de ácido acético y 300 ml de cloroformo. Esta sus-  
20 pensión se ajusta a 40-50°C y después se añaden gota a gota  
y agitando 36 ml de cloruro de sulfurilo, seguido de agita-  
ción durante una hora a la misma temperatura. La solución  
reaccionante se vierte en agua de hielo y el precipitado se  
separa por filtración. Este producto se recristaliza de me-  
tanol para obtener 20 g de 5-hidroxi-6,8-dicloro-3,4-dihidro-  
25 carbostirilo en forma de cristales planos incoloros con un  
punto de fusión de 246-248°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

Se suspenden 20 g de 6-hidroxi-3,4-dihidrocarbostiri-  
lo en 100 ml de ácido acético y 200 ml de cloroformo y des-  
30 pués de ajustar esta suspensión a 40-50°C, se añaden gota a

1 gota y agitando 28 ml de cloruro de sulfurilo, seguido de  
 5 agitación durante una hora a la misma temperatura. La solu-  
 ción reaccionante se vierte en agua de hielo y el precipita-  
 do se separa por filtración y se recristaliza de metanol,  
 obteniéndose 3,5 g de 6-hidroxi-5,7,8-tricloro-3,4-dihidro-  
 carbostirilo en forma de cristales aciculares incoloros con  
 un punto de fusión de 251°C (desc.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

10 Se disuelven 24 g de 8-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo  
 en 200 ml de ácido acético y 200 ml de cloroformo y después  
 de ajustar la temperatura de esta solución a 40-50°C, se añaden  
 15 gota a gota y agitando 36 ml de cloruro de sulfurilo y  
 la mezcla se continúa agitando durante una hora a la misma  
 temperatura. La solución reaccionante se vierte en agua de  
 15 hielo y el precipitado se separa por filtración y se recr-  
 taliza de metanol, obteniéndose 25 g de 8-hidroxi-5,6,7-tri-  
 cloro-3,4-dihidrocarbostirilo en forma de cristales pulveru-  
 lentos blancos. P.f. 267-269°C (desc.).

EJEMPLOS DE REFERENCIA 4 y 5

20 Los siguientes compuestos se obtienen de la forma  
 descrita en los Ejemplos de Referencia 1 a 3.

Ej. Ref. núm.	Compuesto	Forma cris- talina	p.f. °C
4	5-hidroxi-8-bromo-3,4-di- hidrocarbostirilo	agujas cristá linas incol.	212-213,5 (desc.)
25	6-hidroxi-5-clorocarbostirilo	cristales incol.	307,5-308,5

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

30 A una solución de 4,5 g de 5-hidroxi-8-bromo-3,4-dihi-  
 drocarbostirilo en 100 ml de etanol se añaden 3,8 g de bromo-  
 acetato de etilo y 3,8 g de carbonato potásico y la mezcla se  
 agita a reflujo durante 4 horas. La solución reaccionante se

1 vierte en agua de hielo y el precipitado se separa por filtra-  
ción y se recristaliza de metanol, obteniéndose 3,8 g de  
agujas incoloras de 5-etoxicarbonilmetoxi-8-bromo-3,4-dihidro-  
carbostirilo, p.f. 215-216°C .

5

EJEMPLOS DE REFERENCIA 7 a 13

Los siguientes compuestos se obtienen siguiendo el  
procedimiento del Ejemplo de Referencia 6 anterior.

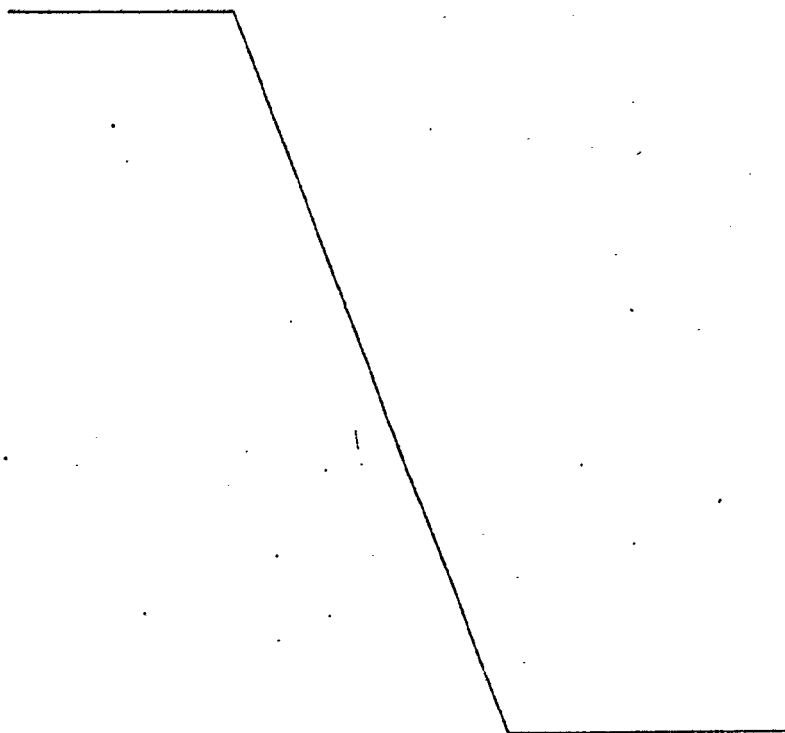
10

15

20

25

30



Ejemplo de referencia n°	Compuesto	Forma cristalina	P.f. (°C)
7	5-(3-etoxicarbonilpropoxi)-8-bromo-2,4-dihidrocarbostirilo	Copos cristalinos incoloros	161-161,5
8	5-(3-etoxicarbonilpropoxi)-8-yodo-3,4-dihidrocarbostirilo	Agujas cristalinas incoloras	171,5-172
9	5-(3-etoxicarbonilpropoxi)-6,8-diyodo-3,4-dihidrocarbostirilo	"	164-164,5
10	5-(3-etoxocarbonilpropoxi)-6,8-dicloro-3,4-dihidrocarbostirilo	"	146-147,5
11	5-cloro-6-etoxicarbonilmetoxicarbostirilo	"	247-248
12	5-cloro-6-(3-metoxicarbonilpropoxi)carbostirilo	Conos cristalinos incoloros	208,5-209
13	8-(3-etoxicarbonilpropoxi)-5,6,7-tricloro-3,4-dihidrocarbostirilo	Agujas cristalinas incoloras	142-143

1

5

10

15

20

25

30

1	Ejemplo de referencia n°	Compuesto
	7	5-(3-etoxicarbonilpropoxi)-8-bromo-2,4-dihidrocarbostirilo
	8	5-(3-etoxicarbonilpropoxi)-8-yodo-3,4-dihidrocarbostirilo
5	9	5-(3-etoxicarbonilpropoxi)-6,8-di-yodo-3,4-dihidrocarbostirilo
	10	5-(3-etoxicarbonilpropoxi)-6,8-dicloro-3,4-dihidrocarbostirilo
	11	5-cloro-6-etoxicarbonilmetoxicarbostirilo
10	12	5-cloro-6-(3-metoxicarbonilpropoxi)carbostirilo
	13	8-(3-etoxicarbonilpropoxi)-5,6,7-tricloro-3,4-dihidrocarbostirilo

15

20

25

30

Compuesto	Forma cristalina	P.f. (°C)
-etoxicarbonilpropoxi)-8-bromo-2,4-dihidrocarbostirilo	Copos cristalinos incoloros	161-161,5
-etoxicarbonilpropoxi)-8-yodo-3,4-dihidrocarbostirilo	Agujas cristalinas incoloras	171,5-172
-etoxicarbonilpropoxi)-6,8-di-yodo-3,4-dihidrocarbostirilo	"	164-164,5
-etoxicarbonilpropoxi)-6,8-dicloro-3,4-dihidrocarbostirilo	"	146-147,5
pro-6-etoxicarbonilmetoxicarbostirilo	"	247-248
pro-6-(3-metoxicarbonilpropoxi)carbostirilo	Conos cristalinos incoloros	208,5-209
-etoxicarbonilpropoxi)-5,6,7-tricloro-3,4-dihidrocarbostirilo	Agujas cristalinas incoloras	142-143

EJEMPLO DE REFERENCIA 14

Se disuelven 3,6 g de 5-etoxicarbonilmetoxi-8-bromo-3,4-dihidrocarbostirilo en 150 ml de etanol y a esta solución se añaden 50 ml de una solución acuosa de 5 g de hidróxido potásico y la mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas. Se separa el disolvente por destilación y el residuo se disuelve en agua y después se acidula con ácido clorhídrico. El precipitado se filtra y se recristaliza de etanol acuoso para obtener 2,5 g de 5-carboximetoxi-8-bromo-3,4-dihidrocarbostirilo en forma de agujas cristalinas incoloras, p.f. 255-256°C (desc.).

EJEMPLOS DE REFERENCIA 15 a 21

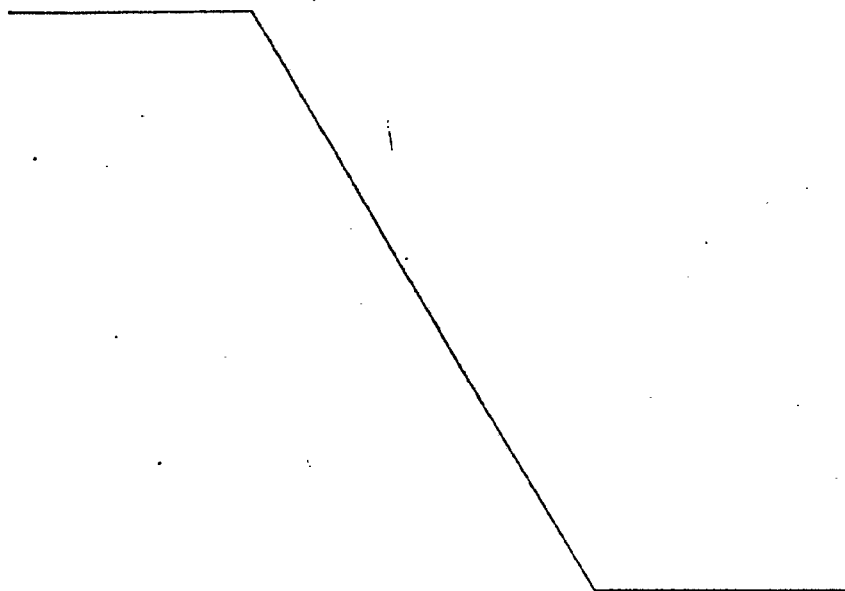
Los siguientes compuestos se obtienen por un método similar al del Ejemplo de Referencia 14.

15

20

25

30



Ejemplo de referencia n°	Compuesto	Forma cristalina	p.f. (°C)
15	5-(3-carboxipropoxi)-8-bromo-3,4-dihidrocarbostirilo	cristales incoloros	226-227,5
16	5-(3-carboxipropoxi)-8-yodo-3,4-dihidrocarbostirilo	"	233-234 (desc.)
17	5-(3-carboxipropoxi)-6,8-di-yodo-3,4-dihidrocarbostirilo	"	202,5-203,5 (des.)
18	5-(3-carboxipropoxi)-6,8-dicloro-3,4-dihidrocarbostirilo	"	203,5-204,5
19	6-carboximetoxi-5-clorocarbostirilo	agujas cristalinas incoloras	320 o más alto
20	6-(3-carboxipropoxi)-5-clorocarbostirilo	"	251-253
21	8-(3-carboxipropoxi)-5,6,7-tricloro-3,4-dihidrocarbostirilo	cristales incoloros	203-205

1

5

10

15

20

25

30

1	Ejemplo de referencia n°	Compuesto	Fon ta
	15	5-(3-carboxipropoxi)-8-bromo-3,4-dihidrocarbostirilo	cristal
	16	5-(3-carboxipropoxi)-8-yodo-3,4-dihidrocarbostirilo	.....
5			
	17	5-(3-carboxipropoxi)-6,8-di-yodo-3,4-dihidrocarbostirilo	.....
	18	5-(3-carboxipropoxi)-6,8-dicloro-3,4-dihidrocarbostirilo	.....
	19	6-carboximetoxi-5-clorocarbostirilo	agujas
10			
	20	6-(3-carboxipropoxi)-5-clorocarbostirilo	.....
	21	8-(3-carboxipropoxi)-5,6,7-tricloro-3,4-dihidrocarbostirilo	cristal

15

20

25

30

Compuesto	Forma cris- talina	p.f. (°C)
carboxipropoxi)-8-bromo-3,4-dihidro- ostirilo	cristales incoloros	226-227,5
carboxipropoxi)-8-yodo-3,4-dihidrocar- ostirilo	" "	233-234 (desc.)
carboxipropoxi)-6,8-diyodo-3,4-dihidro- ostirilo	" "	202,5-203,5 (des.).
carboxipropoxi)-6,8-dicloro-3,4-dihi- carbostirilo	" "	203,5-204,5
oximetoxi-5-clorocarbostirilo	agujas cristalinas incoloras	320 o más alto
carboxipropoxi)-5-clorocarbostirilo	" "	251-253
carboxipropoxi)-5,6,7-tricloro-3,4-di- hidrocarbostirilo	cristales incoloros	203-205

EJEMPLO DE REFERENCIA 22

1 Se añaden 17 g de p-metilaminofenol, 20 ml de trietil-  
amína y 9 g de rodio al 5 % en alúmina a 200 ml de metanol  
y la mezcla se sacude a una temperatura de 60-70°C y bajo  
5 una presión de hidrógeno de 3 a 4 atmósferas durante 16  
horas para efectuar la hidrogenación. Una vez terminada la  
reacción, se filtra el catalizador, se concentran las aguas  
madres y evaporan a sequedad y al residuo se añaden 500 ml  
de cloroformo y 200 ml de solución acuosa al 5 % de NaOH.  
10 Después de separar el líquido, la capa clorofórmica se la-  
va con agua y se concentra y el residuo se destila a pre-  
sión reducida. Este tratamiento produce 11 g de 4-metilami-  
nociclohexanol con un punto de ebullición de 123-129°C (a  
22 mm Hg).

EJEMPLO DE REFERENCIA 23

15 Se añaden 19 g de 2-aminociclohexanol, 20 g de yoduro  
de isopropilo y 15 g de carbonato potásico a 50 ml de dimetil-  
formamida y la mezcla se agita a 80-90°C durante 20 horas.  
Una vez terminada la reacción, se concentra la solución y  
20 el residuo se disuelve en cloroformo, se lava con agua y des-  
pués se seca con sulfato sódico anhidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Después de  
separar el desecador por filtración, las aguas madres se con-  
centran y el residuo se cristaliza en éter de petróleo. Los  
cristales obtenidos se recrystalizan de etanol, obteniéndose  
25 8 g de 2-isopropilaminociclohexanol en forma de cristales  
incolores, p.f. 54-55°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 24

30 Se añaden 26 ml de N-metilciclohexilamina a 400 ml de  
acetato de etilo y después se añaden gota a gota simultánea-  
mente a dicha solución 25 ml de cloruro de 4-clorobutirilo y

1 33,5 ml de trietilamina, mientras se enfría externamente con  
hielo y se agita manteniéndose la temperatura interna a 10-  
20°C. Esta adición gota a gota se realiza a lo largo de 20  
5 minutos, seguido de una hora de agitación a la temperatura  
ambiente. Una vez terminada la reacción, se añade agua a la  
solución y después de separar el líquido, la capa orgánica  
se lava con una solución saturada de carbonato potásico, áci-  
do clorhídrico al 10 % y agua, por este orden y después se  
seca con sulfato sódico anhidro. Se separa el sulfato sódico  
10 por filtración y el filtrado se concentra y después se desti-  
la a presión reducida para dar 41,5 g de un líquido incoloro  
de N-(4-clorobutiril)-N-metilciclohexilamina con un punto de  
ebullición de 133-136°C (2 mm Hg).

15 A continuación describiremos el procedimiento de produc-  
ción de los compuestos de esta invención mediante los siguien-  
tes ejemplos:

EJEMPLO 1

20 Se añaden 2,5 g de 5-(3-carboxi)propoxi-3,4-dihidrocar-  
bostirilo y 2,0 ml de N-metilmorfolina a 200 ml de cloruro de  
metileno y después se añaden gota a gota a esta solución  
1,0 ml de cloroformiato de metilo, enfriando externamente  
con hielo y agitando mientras se mantiene la temperatura in-  
terna a 10-20°C. Después de esta adición gota a gota, la mez-  
25 cla se agita de nuevo a la temperatura ambiente durante 30  
minutos y a continuación se añaden 1,3 ml de N-etilanilina,  
seguido de 4 horas más de agitación a la misma temperatura.  
Una vez terminada la reacción, se agrega agua a la solución  
y, después de separar los líquidos, la fase orgánica se lava  
30 con una solución acuosa diluída de NaOH, ácido clorhídrico  
diluído y agua, por este orden y después se seca sobre sulfa-

1 to sódico anhidro. Después de filtrar la materia inorgánica,  
el filtrado se concentra y el residuo se recristaliza de  
etanol, obteniéndose 2,6 g de 5-[3-(N-etilanilincarbonil)-  
propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo en forma de agujas crista-  
5 linae incoloras, p.f. 179,5-180,5°C.

EJEMPLO 2

Se añaden 2,5 g de 6-(3-carboxi)propoxicarbostirilo  
y 1,8 ml de piridina en 50 ml de tetrahidrofurano y después  
se añaden gota a gota a la solución 1,0 ml de bromoformiato  
de metilo, enfriando externamente con hielo y agitando mien-  
10 tras se mantiene la temperatura interna a 5-15°C. Después de  
la adición, la mezcla se continúa agitando a la temperatura  
ambiente durante una hora y después se añaden 1,2 g de N-me-  
tilciclohexilamina, seguido de 3 horas más de agitación. La  
15 solución reaccionante se vierte en 200 ml de solución satura-  
da de NaCl y los cristales precipitados se separan por fil-  
tración y se lavan con agua. Los cristales crudos obtenidos  
se recristalizan de cloroformo-etanol para obtener 2,3 g  
de 6-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbosti-  
20 rilo en forma de agujas cristalinas incoloras, p.f. 184,5-  
186°C.

EJEMPLO 3

Se añaden 2,5 g de 6-(3-carboxi)propoxi-3,4-dihidro-  
carbostirilo y 1,4 g de carbonato potásico en 50 ml de di-  
25 metilformamida y después se añaden gota a gota a la solución  
1,1 ml de cloroformiato de isobutilo, enfriando externamen-  
te con hielo y agitando mientras se mantiene la temperatura  
interna a 10-20°C. Después de la adición gota a gota, la  
mezcla se agita de nuevo a 30-40°C durante hora y media y  
30 a continuación se añaden 1,4 g de N-ailciclohexilamina, se-

1 guido de 2 horas más de agitación a la misma temperatura.  
La solución reaccionante se vierte en 200 ml de una solu-  
ción saturada de NaCl y los cristales precipitados se sepa-  
ran por filtración y se lavan con agua. Los cristales crudos  
5 obtenidos se recrystalizan de acetato de etilo/éter de petró-  
leo, obteniéndose 2,7 g de agujas cristalinas incoloras de  
6-[3-(N-alil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]3,4-dihidro-  
carbostirilo, con un punto de fusión de 105-107°C.

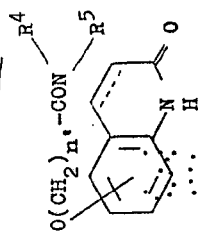
EJEMPLO 4

10 Se añaden 2,5 g de 6-(3-carboxi)propoxi-3,4-dihidro-  
carbostirilo y 1,6 ml de trietilamina a 200 ml de acetato de  
etilo y después se añaden gota a gota a esta solución 1,0 ml  
de cloroformiato de etilo, enfriando externamente con hielo  
y agitando mientras se mantiene la temperatura interna a  
15 10-20°C. Después de la adición, la mezcla se agita de nuevo  
a la temperatura ambiente durante una hora y a continuación  
se añaden 1,1 ml de N-metilanilina, seguido de 2 horas más  
de agitación. Se añade agua a la solución reaccionante y  
después de separar los líquidos, la capa orgánica se lava  
20 con una solución acuosa diluída de NaOH, ácido clorhídrico  
diluído y agua, en este orden y después se seca sobre sulfa-  
to sódico anhidro. Después de filtrar la materia inorgánica,  
el filtrado se concentra y el residuo se recrystaliza con  
25 cloroformo-éter de petróleo para dar 2,2 g de 6-[3-(N-metilani-  
linocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo en forma de  
agujas cristalinas incoloras, p.f. 129,5-131,5°C.

EJEMPLOS 5 a 68

30 Los compuestos indicados en la Tabla VI se obtienen  
por un procedimiento similar al de los Ejemplos 1 a 4.

TABLA VI



Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	n'	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Forma cristalina	p.f. (°C)
5	5	enlace sencillo	3		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	cris- tales rómbicos incolores	133-134
6	5	"	3		-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	agujas cristalinas incolores	116,5-118
7	5	"	3		H	H	"	211-212,5
8	5	doble enlace	3		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	"	172,5-174
9	5	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	agujas cristalinas incolores	216,5-218,5
10	5	enlace sencillo	4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	121-123,5
11	6	"	1		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	cris- tales rómbicos incolores	133-135

1

5

10

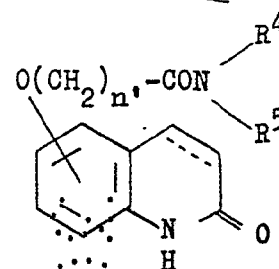
16

20

25

30

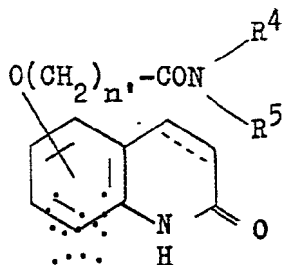
TABLA VI



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
5	5	enlace sencillo	3		-CH <sub>3</sub>
6	5	"	3		-CH <sub>2</sub> CH=CH
7	5	"	3		H
8	5	doble enlace	3		-CH <sub>3</sub>
9	5	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
10	5	enlace sencillo	4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH
11	6	"	1		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

TABLA VI



Enlace en las posiciones 3 y 4

	$n'$	$R^4$	$R^5$	Forma cristalina	p.f. (°C)
Enlace sencillo	3		$-\text{CH}_3$	cris- tales rómbicos incolores	133-134
"	3		$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	agujas cristalinas incoloras	116,5-118
"	3		H	"	211-212,5
Enlace	3		$-\text{CH}_3$	"	172,5-174
"	3		$-\text{C}_2\text{H}_5$	agujas cristalinas incoloras	216,5-218,5
sencillo	4		$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	"	121-123,5
"	1		$-\text{C}_2\text{H}_5$	cris- tales rómbicos incolores	133-135

TABLA VI (continuación)

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	p.f. (°C)
12	6	enlace sencillo	1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	cris-tales rómbicos incoloros	111-113
13	6	"	1		H	agujas cristalinas incoloras	197-198
14	6	"	1		H	"	191,5-192,5
15	6	"	3		H	"	220-221
16	6	"	3		-CH <sub>3</sub>	"	144-146
17	6	"	3			"	182-184
18	6	"	3		H	placas cristalinas incoloras	186-187
19	6	"	3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	cris-tales rómbicos incoloros	108-110
20	6	"	3			agujas cristalinas incoloras	201-205

1

5

10

15

20

25

30



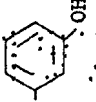


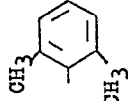



TABLA VI (continuac:

1	Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituída	Enlace en las posicio nes 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
5	12	6	enlace sencillo	1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
	13	6	"	1		H
10	14	6	"	1		H
	15	6	"	3		H
15	16	6	"	3		-CH <sub>3</sub>
	17	6	"	3		
	18	6	"	3		H
25	19	6	"	3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
	20	6	"	3		
30						

TABLA VI (continuación)

ace en posición 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	p.f. (°C)
sencillo	1		$-(CH_2)_3CH_3$	cristales rómbicos incolores	111-113
"	1		H	agujas cristalinas incoloras	197-198
"	1		H	"	191,5-192,5
"	3		H	"	220-221
"	3		$-CH_3$	"	144-146
"	3			"	182-184
"	3		H	placas cristalinas incoloras	186-187
"	3		$-(CH_2)_3CH_3$	cristales rómbicos incolores	108-110
"	3			agujas cristalinas incoloras	201-205

TABLA VI (continuación)

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
21	6	enlace sencillo	3		H	agujas cristalinas incoloras	186-187,5
22	6	"	3		H	"	265-266 (desc.)
23	6	"	3		H	cristales rómbicos incoloros	214-215 (desc.)
24	6	"	4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas incoloras	109,5-111,5
25	6	"	4		-CH <sub>3</sub>	cristales rómbicos incoloros	129,5-131
26	6	"	4		H	agujas cristalinas incoloras	183-184,5
27	6	doble enlace	3		H	"	251-252
28	6	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	167,5-169
29	6	doble enlace	3		-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	174-175

1

5

10

15

20

25

30

TABLA VI (continuación)

1

5

10

15

20

25

30

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
21	6	enlace sencillo	3		H
22	6	"	3		H
23	6	"	3		H
24	6	"	4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
25	6	"	4		-CH <sub>3</sub>
26	6	"	4		H
27	6	doble enlace	3		H
28	6	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
29	6	doble enlace	3		-CH(CH) <sub>2</sub>

TABLA VI (continuación)

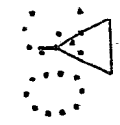
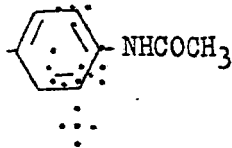
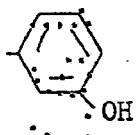
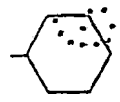
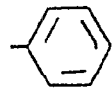
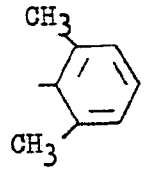
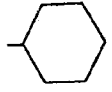
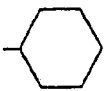
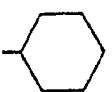





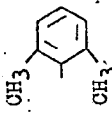



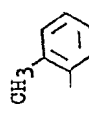

Enlace en las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	p.f. (°C)
enlace sencillo	3		H	agujas cristalinas incoloras	186-187,5
"	3		H	"	265-266 (desc.)
"	3		H	cristales rómbicos incoloros	214-215 (desc.)
"	4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas incoloras	109,5-111,5
"	4		-CH <sub>3</sub>	cristales rómbicos incoloros	129,5-131
"	4		H	agujas cristalinas incoloras	183-184,5
doble enlace	3		H	"	251-252
"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	167,5-169
doble enlace	3		-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	174-175

TABLA VI (continuación)

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace de las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
30	6	doble enlace	3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas incoloras	159-160
31	6	"	3			"	228,5-230,5
32	6	"	3			"	160-181,5
33	6	"	3		H	"	251,5-253
34	6	"	3		-CH <sub>3</sub>	"	187-189
35	6	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	115,5-117
36	6	"	3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	159-160,5
37	6	"	3		-CH <sub>3</sub>	"	143-143,5
38	6	"	3		H	"	222,5-224

1

5

10

15

20

25

30

TABLA VI (continuación)




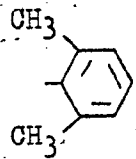



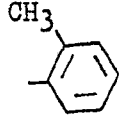
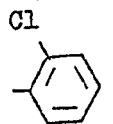





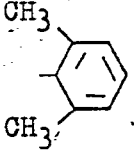



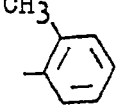
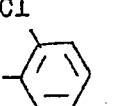
1	Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituída	Enlace de las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>
5	30	6	doble enlace	3	
	31	6	"	3	
10	32	6	"	3	
	33	6	"	3	
15	34	6	"	3	
	35	6	"	3	
20	36	6	"	3	
	37	6	"	3	
25	38	6	"	3	
30					

TABLA VI (continuación)

Enlace de las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cris- talina	P.f. (°C)
doble enlace	3		$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	agujas cristalinas incoloras	159-160
"	3			"	228,5-230,5
"	3			"	180-181,5
"	3		H	"	251,5-253
"	3		$-\text{CH}_3$	"	187-189
"	3		$-\text{C}_2\text{H}_5$	"	115,5-117
"	3		$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	"	159-160,5
"	3		$-\text{CH}_3$	"	143-143,5
"	3		H	"	222,5-224

1 TABLA VI (continuación)

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace de las posiciones 3 y 4	n°	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma Cristalina	P.f. (°C)
39	6	doble enlace	3		H	aguijas cristalinas incoloras	236-237
40	6	"	4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	151-153,5
41	5	enlace sencillo	3		H	"	241,5-242
42	5	"	3		H	"	206-207
43	5	"	6		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	criscales planos incoloros	129-131,5
44	5	doble enlace	3		-CH <sub>3</sub>	copos cristalinos incoloros	223-225 (desc.)
45	5	"	3		H	placas cristalinas incoloras	171-175
46	5	"	3		H	aguijas cristalinas incoloras	241-242 (desc.)
47	6	enlace sencillo	1		H	"	202,5-204

1

5

10

15

20

25

30

TABLA VI (continuación)

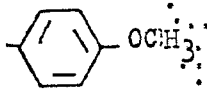

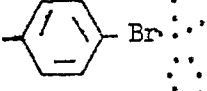
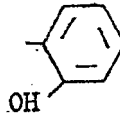


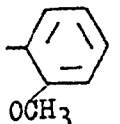
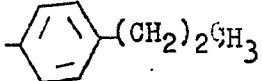
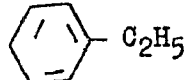
i	Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace de las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>
5	39	6	doble enlace	3	
	40	6	"	4	
10	41	5	enlace sencillo	3	
15	42	5	"	3	
	43	5	"	6	
20	44	5	doble enlace	3	
	45	5	"	3	
25	46	5	"	3	
30	47	6	enlace sencillo	1	

TABLA VI (continuación)

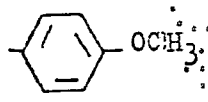
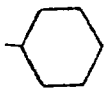
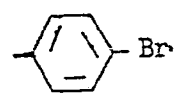
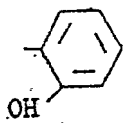
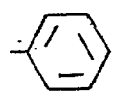

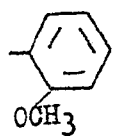
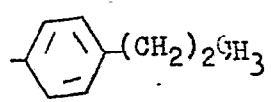
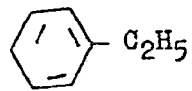

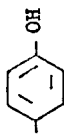
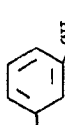
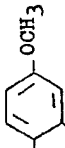





Enlace de las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
doble enlace	3		H	agujas cristalinas incoloras	236-237
"	4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	151-153,5
enlace sencillo	3		H	"	241,5-242
"	3		H	"	206-207
"	6		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	cristales planos incoloros	129-131,5
doble enlace	3		-CH <sub>3</sub>	copos cristalinos incoloros	223-225 (desc.)
"	3		H	placas cristalinas incoloras	171-175
"	3		H	agujas cristalinas incoloras	241-242 (desc.)
enlace sencillo	1		H	"	202,5-204

TABLA VI (continuación)

Ej. n.º	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace de las posiciones 3 y 4	n.º	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
48	6	doble enlace	1		-CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas de color amarillo pálido	131-133,5
49	6	enlace sencillo	3		-CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas incoloras	108-112
50	6	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	110-111,5
51	6	doble enlace	3		H	"	209-10.
52	6	"	3		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	182-184,5
53	6	"	4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	151-153,5
54	6	enlace sencillo	6		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	111-112,5
55	6	"	6		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	90,5-92
56	7	"	3		-CH <sub>3</sub>	cristales rómbicos incoloros	114-5-117

1

5

10

15

20

25

30

TABLA VI (continuación)



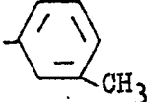
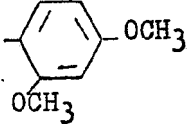
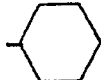
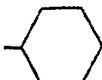
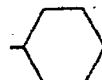

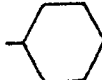
	<u>Ej. n°</u>	<u>Posición de la cadena lateral sustituída</u>	<u>Enlace de las posicio nes 3 y 4</u>	<u>n'</u>	<u>R<sup>4</sup></u>	
1						
5	48	6	doble enlace	1		-CH <sub>2</sub>
	49	6	enlace sencillo	3		-CH <sub>2</sub>
10	50	6	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
15	51	6	doble enlace	3		H
	52	6	"	3		-CH <sub>2</sub>
20	53	6	"	4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
	54	6	enlace sencillo	6		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
25	55	6	"	6		-CH <sub>2</sub>
30	56	7	"	3		-CH <sub>3</sub>

TABLA VI (continuación)



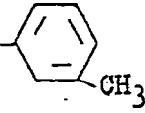
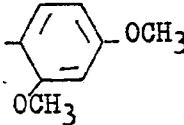
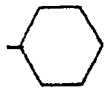
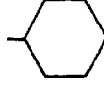
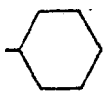

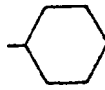
la al	Enlace de las posicio nes 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cris- talina	P.f. (°C)
	doble enlace	1		-CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas de color amarillo pálido	131-133,5
	enlace sencillo	3		-CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas incoloras	108-112
	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	110-111,5
	doble enlace	3		H	"	209-10-
	"	3		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	182-184,5
	"	4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	151-153,5
	enlace sencillo	6		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	111-112,5
	"	6		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	90,5-92
	"	3		-CH <sub>3</sub>	cristales rómicos incoloros	114-5-117

TABLA VI (continuación)

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace de las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
57	8	doble enlace	1		H	agujas cristalinas incolores	235-236
58	8	"	1		-CH <sub>3</sub>	cristales rómbicos incolores	176-178
59	8	enlace sencillo	3		-CH <sub>3</sub>	"	141-142
60	8	"	3		H	"	193-195,5
61	6	doble enlace	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	agujas cristalinas incolores	150-152
62	6	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	158-160
63	6	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	145-147
64	6	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	143-144,5
65	6	"	3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	"	156,5-157,5

1

5

10

15

20

25

30

TABLA VI (continuación)

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

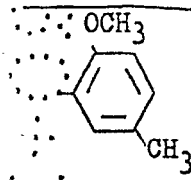
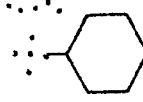
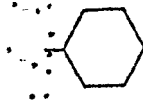
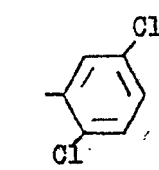
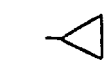

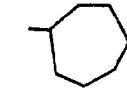
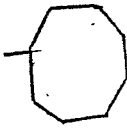
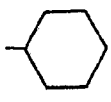
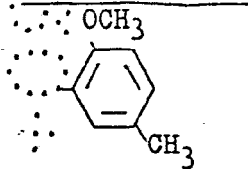
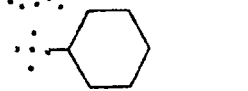
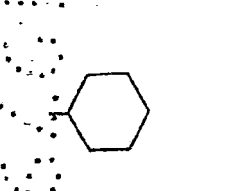
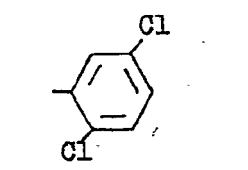


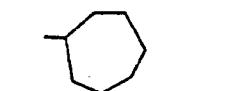

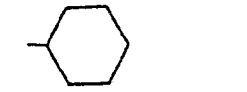



Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace de las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
57	8	doble enlace	1		H
58	8	"	1		-CH <sub>3</sub>
59	8	enlace sencillo	3		-CH <sub>3</sub>
60	8	"	3		H
61	6	doble enlace	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
62	6	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
63	6	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
64	6	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
65	6	"	3		-(CH <sub>2</sub> )

TABLA VI (continuación)

Enlace de las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
doble enlace	1		H	agujas cristalinas incoloras	235-236
"	1		-CH <sub>3</sub>	cristales rómbicos incoloros	176-178
enlace sencillo	3		-CH <sub>3</sub>	"	141-142
"	3		H	"	193-195,5
doble enlace	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	agujas cristalinas incoloras	150-152
"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	158-160
"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	145-147
"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	143-144,5
"	3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	"	156,5-157,5

1 TABLA VI (continuación)

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace de las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
66	6	doble enlace	3		$-(CH_2)_5CH_3$	agujas cristalinas incoloras	129-132
67	6	"	3		$-(CH_2)_7CH_3$	cris-tales inco-loros	100-103
68	6	enlace sencillo	3		$-(CH_2)_3CH_3$	cris-tales rómbicos incoloros	142-143,5

1

5

10

15

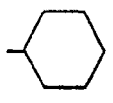
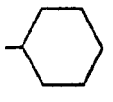
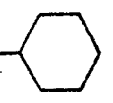
20

25

30

TABLA VI (continuación)

1

<u>Ej. n°</u>	<u>Posición de la cadena lateral sustituida</u>	<u>Enlace de las posiciones 3 y 4</u>	<u>n'</u>	<u>R<sup>4</sup></u>
5 66	6	doble enlace	3	
67	6	"	3	
10 68	6	enlace sencillo	3	

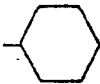
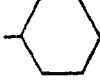
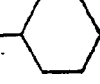
15

20

25

30

TABLA VI (continuación)

Enlace de las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
doble enlace	3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	aguja cristalina incolores	129-132
"	3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	cristales incoloros	100-103
enlace sencillo	3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	cristales rómbicos incolores	142-143,5

EJEMPLO 69

Se añaden 2,5 g de 6-(3-carboxi)propoxi-2,4-dihidro-  
carbostirilo y 1,6 ml de trietilamina en 150 ml de dimetil-  
formamida y después se añaden a la mezcla gota a gota 1,3 ml  
de cloroformiato de isobutilo, enfriando externamente con  
hielo y agitando mientras se mantiene la temperatura inter-  
na a 10-20°C. Después de esta adición gota a gota, la mez-  
cla se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos,  
se añaden 1,3 ml de ciclohexilmetilamina y se agita de nue-  
vo durante una hora. Una vez terminada la reacción, la so-  
lución se vierte en 1 litro de agua aproximadamente y los  
cristales precipitados se filtran y se lavan con agua. Los  
cristales obtenidos se secan y recristalizan de cloroformo-  
éter de petróleo para dar 3,0 g de 6-[3-[N-(ciclohexilme-  
til)aminocarbonil]propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo en forma  
de agujas cristalinas incoloras, p.f. 170-172°C.

EJEMPLOS 70-72

Los compuestos indicados en la Tabla VI se obtienen  
por un procedimiento similar al del Ejemplo 69.

1

5

10

15

20

25

30

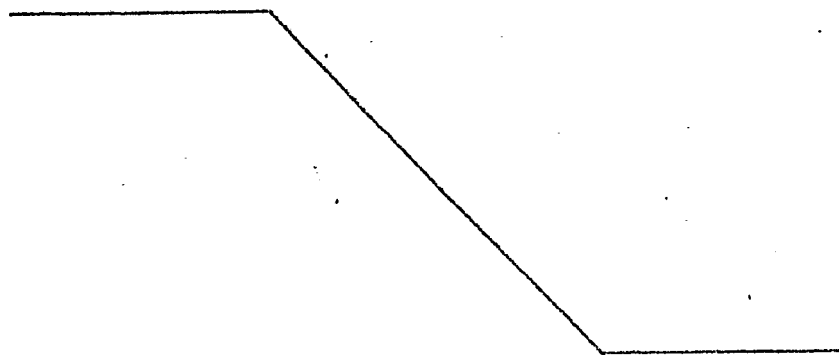
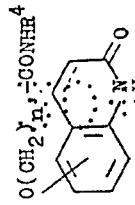


TABLA VII



Ej.n°	Enlace en las posiciones 3,4	n'	R <sup>4</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
70	enlace sencillo	1		agujas cristalinas incoloras	174,5-176
71	"	3		"	138-139,5
71	doble enlace	3		"	173-175

1

5

10

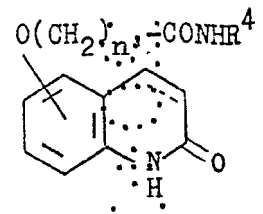
15

20

25

30

TABLA VII

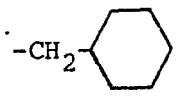


Ej.n°	Enlace en las posiciones 3,4	n'	R <sup>4</sup>	Forma
-------	------------------------------	----	----------------	-------

10

70 enlace sencillo

1



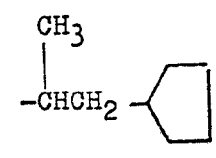
aguja

15

71

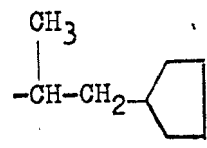
"

3



71 doble enlace

3

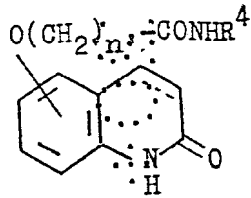


20

25

30

TABLA VII



<u>n'</u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>Forma cristalina</u>	<u>P.f. (°C)</u>
1		agujas cristalinas incoloras	174,5-176
3		"	138-139,5
3		"	173-175



1 da de carbonato potásico y agua, por este orden y después se  
seca con sulfato sódico anhidro. Después de filtrar la mate-  
ria inorgánica, el filtrado se recristaliza de benceno-li-  
grofina, obteniéndose 0,4 g de agujas cristalinas incoloras  
5 de 6-[3-[N-metil-N-(2-metilciclohexil)aminocarbonil]-2-metil-  
propoxi] carbostirilo, p.f. 146-149°C.

EJEMPLO 75

Se añaden 2,6 g de 1-metil-6-(3-carboxipropoxi)-3,4-  
dihidrocarbostirilo y 1,8 ml de piridina a 50 ml de tetra-  
hidrofurano y después se añaden gota a gota a esta solución  
10 1,0 ml de bromoformiato de metilo, mientras se enfría exter-  
namente con hielo y se agita, manteniendo la temperatura  
interna a 5-15°C. Después de esta adición gota a gota, la  
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas,  
15 se añaden 1,2 g de N-metilciclohexilamina y se continúa agi-  
tando durante 3 horas. El líquido reaccionante se vierte en  
200 ml de solución saturada de cloruro sódico y los crista-  
les precipitados se separan por filtración y se lavan con  
agua. Los cristales crudos así obtenidos se recristalizan  
20 de ligrofina para obtener 2,1 g de 1-metil-6-[3-(N-ciclohexil-  
N-metilaminocarbonilpropoxi)]-3,4-dihidrocarbostirilo en for-  
ma de agujas cristalinas incoloras, p.f. 104,5-106,5°C.

EJEMPLO 76

Se añaden 2,6 g de 6-(3-carboxi-2-metilpropoxi) carbos-  
25 tirilo y 1,4 g de carbonato potásico a 50 ml de dimetilforma-  
mida, seguido de la adición gota a gota de 1,1 ml de cloro-  
formiato de isobutilo, enfriando externamente con hielo y  
agitando mientras se mantiene la temperatura interna a 10-  
20°C. Después de esta adición gota a gota, la mezcla se agi-  
30 ta a 30-40°C durante 2 horas y a continuación se añaden

1 1,6 ml de N-metil-2-metilciclohexilamina, seguido de 2 ho-  
ras más de agitación a la misma temperatura. La solución  
reaccionante se vierte en 200 ml de solución saturada de  
5 cloruro sódico y los cristales precipitados se filtran y se  
lavan con agua. Los cristales crudos obtenidos se recrista-  
lizan de benceno-ligroína para obtener 0,9 g de 6-[3-[N-metil-  
N-(2-metilciclohexil)aminocarbonil]-2-metilpropoxi]carbosti-  
rilo en forma de agujas cristalinas incoloras, p.f. 146-149°C.

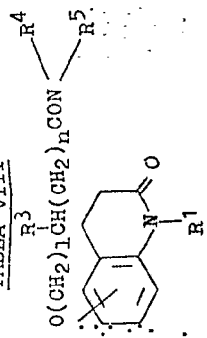
EJEMPLO 77

10 Se añaden 2,6 g de 5-(3-carboxi-2-metilpropoxi)-3,4-  
dihidrocarbostirilo y 1,6 ml de trietilamina a 200 ml de ace-  
tato de etilo, seguido de la adición gota a gota de 1,0 ml  
de cloroformiato de etilo, enfriando externamente con hielo  
y agitando mientras se mantiene la temperatura interna a  
15 10-20°C. Después la mezcla se agita a la temperatura ambien-  
te durante una hora, se añaden 1,4 g de N-etilciclohexilami-  
na y se agita de nuevo durante hora y media. La solución reac-  
cionante se vierte en agua para separar los líquidos y la  
capa orgánica se lava con solución acuosa diluída de NaOH,  
20 ácido clorhídrico diluído en agua, por este orden y después  
se seca sobresulfato sódico anhidro. Después de separar por  
filtración la materia inorgánica, el filtrado se concentra  
y el residuo se recristaliza de ligroína-benceno, obteniéndose  
25 1,5 g de 5-[3-(N-ciclohexil-N-etilaminocarbonil)-2-metil-  
propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo en forma de agujas crista-  
linas incoloras con un punto de fusión de 114-115,5°C.

EJEMPLOS 78-105

30 Los compuestos indicados en la siguiente Tabla VIII  
se obtienen mediante las reacciones utilizadas en los Ejem-  
plos 73 a 77.

TABLA VIII



Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup> .....	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
78	5	H	-CH <sub>2</sub> -		H	cristales de color amarillo pálido	286-288,5 (des.)
79	5	CH <sub>3</sub>	"		H	agujas cristalinas incoloras	186-187
80	5	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>			H	"	141,5-142
81	5	H	"		H	"	186-189
82	5	H	"		H	"	223-226
83	5	H	"		H	copos cristalinos incoloros	211-212
84	5	H			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	agujas cristalinas incoloras	159-161

1

5

10

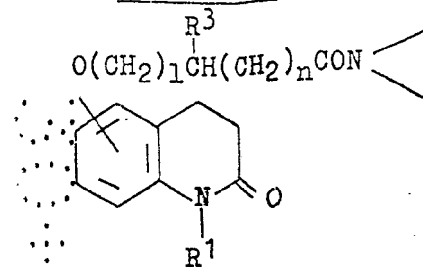
15

20

25

30

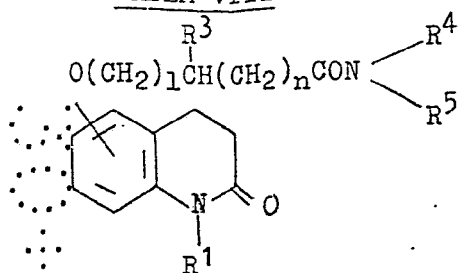
TABLA VIII



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

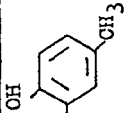
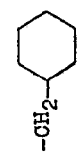
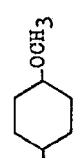
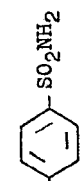
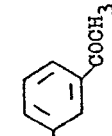
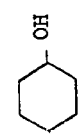
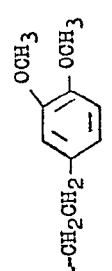
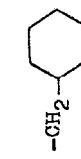
Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(R <sup>3</sup> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>
78	5	H	-CH <sub>2</sub> -	
79	5	CH <sub>3</sub>	"	
80	5	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>		
81	5	H	"	
82	5	H	"	
83	5	H	"	
84	5	H		

TABLA VIII



R <sup>1</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
H	-CH <sub>2</sub> -		H	cristales de color amarillo pálido	286-288,5 (des.)
CH <sub>3</sub>	"		H	agujas cristalinas incoloras	186-187
CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>			H	"	141,5-142
H	"		H	"	186-189
H	"		H	"	223-226
H	"		H	copos cristalinos incoloros	211-212
H			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	agujas cristalinas incoloras	159-161

TABLA VIII (continuación)

Ej. n.º	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P. f. (°C)
85	5	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   -CH-		H	agujas cristalinas incoloras	247-248,5 (desc.)
86	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H	"	190,5-192
87	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	"	207-208,5
88	5	H	"		H	"	270-274 (desc.)
89	5	H	"		H	"	212-213
90	5	H	"		CH <sub>3</sub>	"	169-172
91	5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"		H	"	122,5-124
92	5	"	"		H	"	141,5-143

1

5

10

15

20

25

30

TABLA VIII (continuación)

1

5

10

15

20

25

30

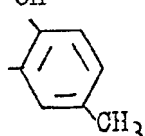
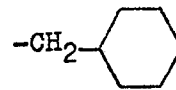
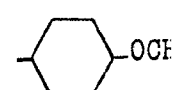
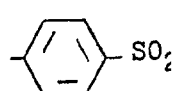
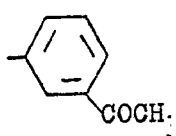
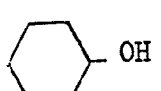
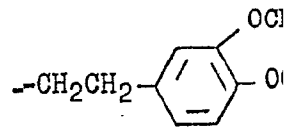
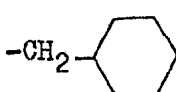
Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	$  \begin{array}{c}  R^3 \\    \\  (CH_2)_1 CH (CH_2)_n  \end{array}  $	R <sup>4</sup>
85	5	H	$  \begin{array}{c}  C_2H_5 \\    \\  -CH-  \end{array}  $	
86	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
87	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
88	5	H	"	
89	5	H	"	
90	5	H	"	
91	5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	
92	5	"	"	

TABLA VIII (continuación)

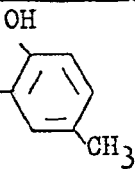
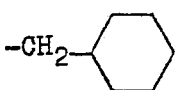
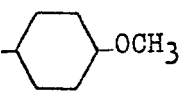
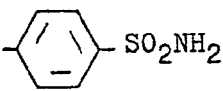
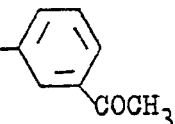
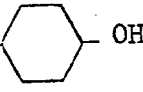
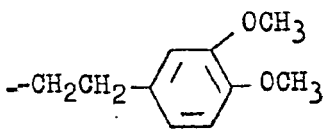
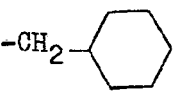

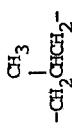
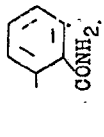
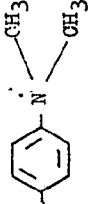
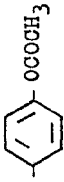
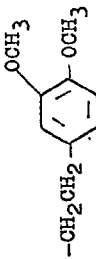




$R^1$	$(CH_2)_1 \overset{R^3}{\underset{ }{CH}} (CH_2)_n$	$R^4$	$R^5$	Forma cristalina	P.f. (°C)
H	$\begin{array}{c} C_2H_5 \\   \\ -CH- \end{array}$		H	agujas cristalinas incoloras	247-248,5 (desc.)
H	$-(CH_2)_2-$		H	"	190,5-192
H	$-(CH_2)_3-$		H	"	207-208,5
H	"		H	"	270-274 (desc.)
H	"		H	"	212-213
H	"		$CH_3$	"	169-172
$C_2H_5$	"		H	"	122,5-124
"	"		H	"	141,5-143

TABLA VIII (continuación)

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
93	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		CH <sub>2</sub> (anillo de benceno)	agujas cristalinas incoloras	49-52
94	5	H			H	"	181-182,5
95	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	"	211,5-213
96	6	H	"		CH <sub>3</sub>	"	129,5-132,5
97	6	H	"		"	cristales incoloros	31-35
98	6	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		H	agujas cristalinas incoloras	104-105,5
99	7	H			H	"	182,5-183
100	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	"	236-239 (desc.)

1

5

10

15

20

25

30

TABLA VIII (continuación)

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

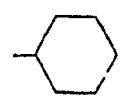
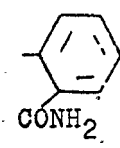
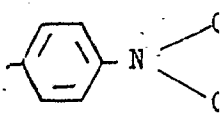
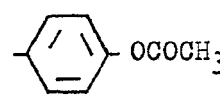
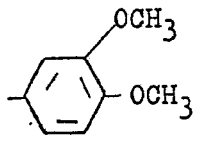
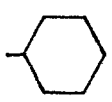
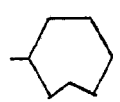
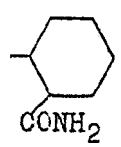
Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> $\overset{\text{R}^3}{\text{CH}}$ (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>
93	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	
94	5	H	$\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{-}$	
95	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
96	6	H	"	
97	6	H	"	$\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 
98	6	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	
99	7	H	$\overset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{CH}}\text{-}$	
100	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	

TABLA VIII I (continuación)

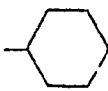
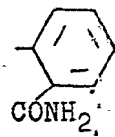
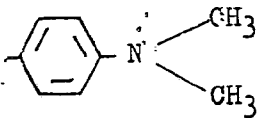
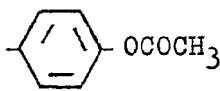
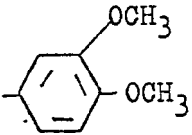
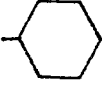
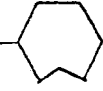
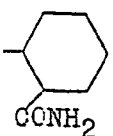




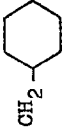
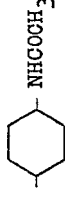
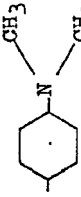
R <sup>1</sup>	$(\text{CH}_2)_1 \overset{\text{R}^3}{\text{CH}} (\text{CH}_2)_n$	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
H	$-(\text{CH}_2)_6^-$		CH <sub>2</sub> (anillo de benceno)	agujas cristalinas incoloras	49-52
H	$-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2^-$		H	"	181-182,5
H	$-(\text{CH}_2)_3^-$		H	"	211,5-213
H	"		CH <sub>3</sub>	"	129,5-132,5
H	"	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	"	cristales incoloros	31-35
H=CH <sub>2</sub>	$-(\text{CH}_2)_6^-$		H	agujas cristalinas incoloras	104-105,5
H	$-\overset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{CH}}-$		H	"	182,5-183
H	$-(\text{CH}_2)_3^-$		H	"	236-239 (desc.)

TABLA VIII (continuación)

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	$\begin{matrix} R^3 \\   \\ (CH_2)_1 CH(CH_2)_n \end{matrix}$	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
101	5	H	$\begin{matrix} OH \\   \\ -CH_2CH_2- \end{matrix}$		H	agujas cristalinas incoloras	156-158
102	6	H	$-(CH_2)_3-$			"	160-161
103	6	H	"			"	166-168
104	6	H	"		H	"	298-299 (des.)
105	6	H	$-(CH_2)_3-$		H	cristales incoloros	235-238

1

5

10

15

20

25

30

TABLA VIII (continuació)

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

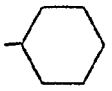
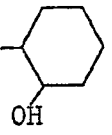
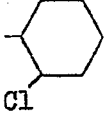
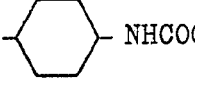
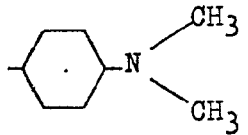
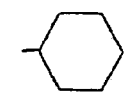
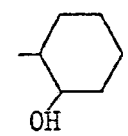

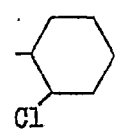
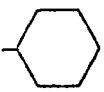
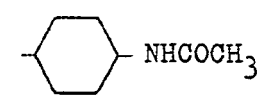
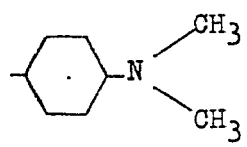
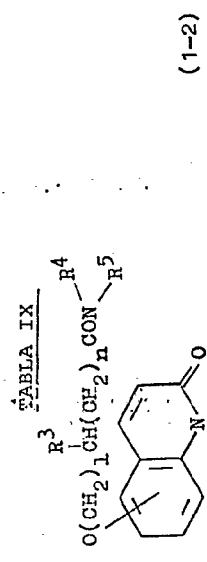
Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\   \\ (\text{CH}_2)_1 \text{CH} (\text{CH}_2)_{11} \end{array}$	R <sup>4</sup>
101	5	H	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ -\text{CH}_2 \text{CH} \text{CH}_2- \end{array}$	
102	6	H	$-(\text{CH}_2)_3-$	
103	6	H	"	
104	6	H	"	
105	6	H	$-(\text{CH}_2)_3-$	

TABLA VIII (continuación)

$\begin{array}{c} R^3 \\   \\ (CH_2)_1 CH (CH_2)_2 \end{array}$	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
$\begin{array}{c} OH \\   \\ -CH_2 CH CH_2- \end{array}$		H	agujas cristalinas incoloras	156-158
$-(CH_2)_3-$			"	160-161
"		$CH_2$ - 	"	166-168
"		H	"	298-299 (des.)
$-(CH_2)_3-$		H	cristales incoloros	235-238

EJEMPLOS 106-139

Los compuestos de la siguiente Tabla IX se obtienen mediante reacciones similares a las efectuadas en los Ejemplos 73 a 77.

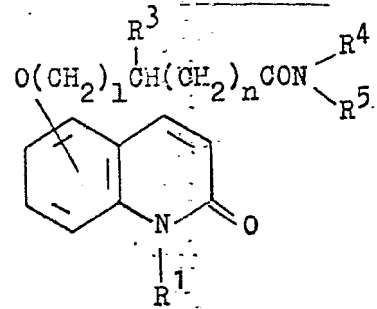


Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
106	5	H	-CH <sub>2</sub> -			H	placas cristalinas amarillentas	183-186
107	5	H	"			H	placas cristalinas incoloras	181,5-185
108	5	H	"			H	agujas cristalinas incoloras	202-204,5
109	5	CH <sub>3</sub>				H	"	189-190
110	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -			H	copos cristalinos incoloros	168,5-171
111	5	H	"			H	"	236,5-237 (Desc.)

EJEMPLOS 106-139

Los compuestos de la siguiente Tabla IX se obtienen mediante reacciones de los Ejemplos 73 a 77.

TABLA IX



10

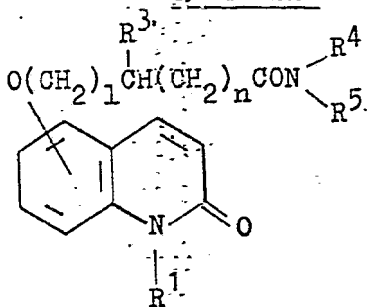
Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(R <sup>3</sup> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>
106	5	H	-CH <sub>2</sub> -	
107	5	H	"	
108	5	H	"	
109	5	CH <sub>3</sub>		
110	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
111	5	H	"	

30

## EJEMPLOS 106-139

a siguiente Tabla IX se obtienen mediante reacciones similares a las efectuadas en

TABLA IX



(1-2)

$(\text{CH}_2)_1 \text{CH}(\text{CH}_2)_n$	$\text{R}^4$	$\text{R}^5$	Forma cristalina	P.f. ( $^{\circ}\text{C}$ )
$-\text{CH}_2-$		H	placas cristalin as amarillentas	183-186
"	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	placas cristalin as incoloras	181,5-185
"	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	H	agujas cristalin as incoloras	202-204,5
$-\text{CH}(\text{CH}_3)-$		H	"	189-190
$-(\text{CH}_2)_3-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	copos cristalin as incoloros	168,5-171
"	$\text{CH}_2-$	H	"	236,5-237 (desc.)

TARLA IX (continuación)

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>r</sub>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
112	6	H	CH <sub>3</sub>   -CH-			CH <sub>3</sub>	placas cristalinas incoloras	172-176
113	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -			H	agujas cristalinas incoloras	255-257
114	6		"			CH <sub>3</sub>	"	107,5-108,5
115	6	H	"			"	"	199-201
116	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>			H	cristales incoloros	202,5-206
117	6	H	"			H	"	268-269
118	6	H	"			H	agujas cristalinas incoloras	184-185
119	6	CH <sub>3</sub>	"			CH <sub>3</sub>	"	118,5-119,5
120	6	H	"				"	185,5-187

1

5

10

15

20

25

30

TABLA IX (continuación)

1

5

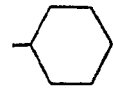
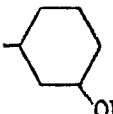
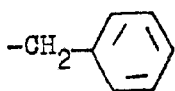
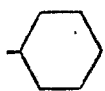
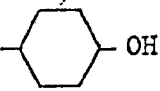
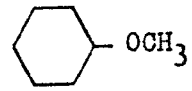
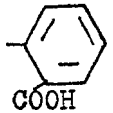
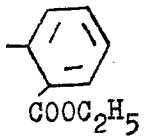
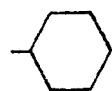
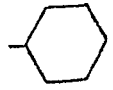
10

15

20

25

30

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>l</sub> $\overset{\text{R}^3}{\text{CH}}$ (CH <sub>2</sub> ) <sub>r</sub>	R <sup>4</sup>
112	6	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	
113	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
114	6		"	
115	6	H	"	
116	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
117	6	H	"	
118	6	H	"	
119	6	CH <sub>3</sub>	"	
120	6	H	"	

CH

TABLA IX (continuación)

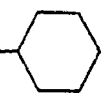
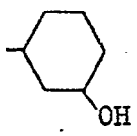

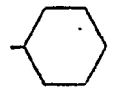
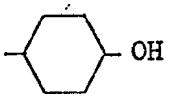
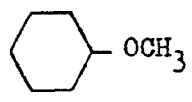
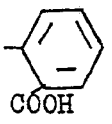
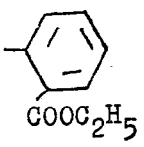
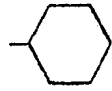
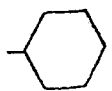
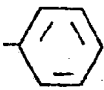
$R^1$	$(CH_2)_1 \overset{R^3}{\underset{ }{CH}} (CH_2)_n$	$R^4$	$R^5$	Forma cristalina	P.f. (°C)
H	$\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -CH- \end{array}$		$CH_3$	placas cristalinas incoloras	172-176
H	$-(CH_2)_3-$		H	agujas cristalinas incoloras	255-257
	"		$CH_3$	"	107,5-108,5
H	"		"	"	199-201
H	$-(CH_2)_3$		H	cristales inco- loros	202,5-206
H	"		H	"	268-269
H	"		H	agujas cristalinas incoloras	184-185
$CH_3$	"		$CH_3$	"	118,5-119,5
H	"		$CH_2$ 	"	185,5-187

TABLA IX (cont. nuación)

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
121	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	cris- tales inco- loros	187-190
122	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	agu- jas cris- talin- as in- color- as	150,5-153
123	6	H	"		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	"	163,5-164,5
124	6	H	CH <sub>3</sub>   -CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	plac- as cris- talin- as in- color- as	134,5-137,5
125	6	H	OH   -CH <sub>2</sub> -CHCH <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub>	agu- jas cris- talin- as in- color- as	188-190 (desc.)
126	8	H	-CH <sub>2</sub> -		H	"	192,5-193,5
127	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	"	122-124
128	6	H	"		CH <sub>3</sub>	"	137-140

1

5

10

15

20

25

30

TABLA IX (continuación)

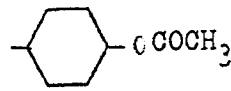
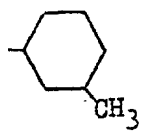
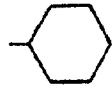
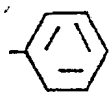
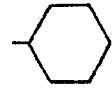
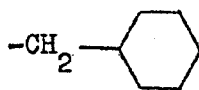
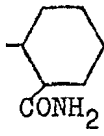
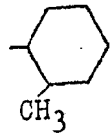
1	Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	$\begin{array}{c} R^3 \\   \\ (CH_2)_1 CH(CH_2)_n \end{array}$	R <sup>4</sup>
5	121	6	H	$-(CH_2)_3$	
10	122	6	H	$-(CH_2)_3-$	
	123	6	H	"	
15	124	6	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -CH_2-CH-CH_2- \end{array}$	
	125	6	H	$\begin{array}{c} OH \\   \\ -CH_2-CH-CH_2- \end{array}$	
20	126	8	H	$-CH_2-$	
	127	6	H	$-(CH_2)_3-$	
30	128	6	H	"	

TABLA IX (continuación)

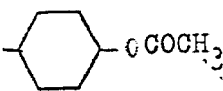
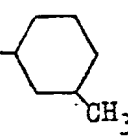
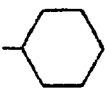

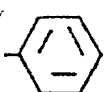
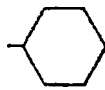

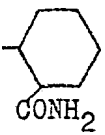
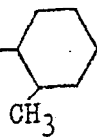
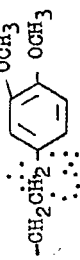

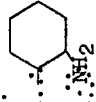
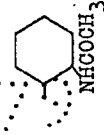
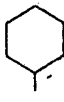
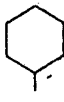
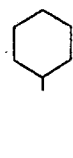
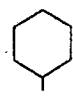
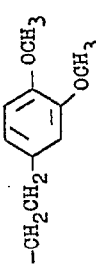
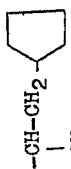
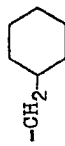
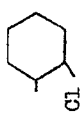
$(\text{CH}_2)_1 \overset{\text{R}^3}{\text{CH}} (\text{CH}_2)_n$	$\text{R}^4$	$\text{R}^5$	Forma cristalina	P.f. (°C)
$-(\text{CH}_2)_3$		$\text{CH}_3$	cristales incoloros	187-190
$-(\text{CH}_2)_3$		$\text{C}_2\text{H}_5$	agujas cristalinas incoloras	150,5-153
"		$\text{CH}_2\text{CH}_2$ 	"	163,5-164,5
$-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2-$		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	placas cristalinas incoloras	134,5-137,5
$-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2-$		$\text{CH}_3$	agujas cristalinas incoloras	188-190 (desc.)
$-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2$ 	H	"	192,5-193,5
$-(\text{CH}_2)_3$		H	"	122-124
"		$\text{CH}_3$	"	137-140

TABLA IX (cont. uación)

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
129	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -			cristales incoloros	78-81
130	6	H	"		H	cristales amarillentos pálidos	157-160
131	6	H	"		H	agujas cristalinas incoloras	105-109
132	6	H			CH <sub>3</sub>	"	180-182
133	6	H			H	"	201-203
134	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	"	127,5-129,5
135	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	cristales rómbicos incoloros	175-107
136	6	H	"		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	agujas cristalinas incoloras	166,5-168
137	6	H	"		(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	"	127-128,5

1

5

10

15

20

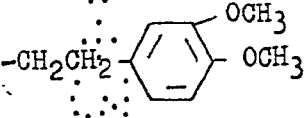

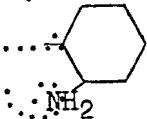
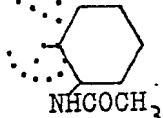
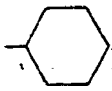
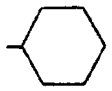
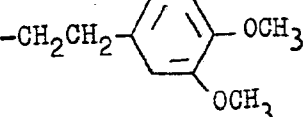

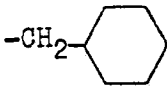
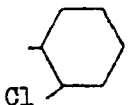
25

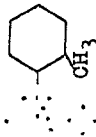
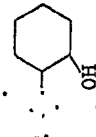
30

1 TABLA IX (continuación)

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>l</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	
5	129	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
	130	6	H	"	
10	131	6	H	"	
15	132	6	H		
	133	6	H		
20	134	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
25	135	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
	136	6	H	"	
30	137	6	H	"	

TABLA IX (continuación)

$(\text{CH}_2)_1 \overset{\text{R}^3}{\text{CH}} (\text{CH}_2)_n$	$\text{R}^4$	$\text{R}^5$	Forma cristalina	P.f. (°C)
$-(\text{CH}_2)_3-$			cristales incoloros	78-81
"		H	cristales amarillentos pálidos	157-160
"		H	agujas cristalinas incoloras	105-109
$-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2-$		$\text{CH}_3$	"	180-182
$-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2-$		H	"	201-203
$-(\text{CH}_2)_3-$		$\text{CH}_3$	"	127,5-129,5
$-(\text{CH}_2)_3-$	$-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$ 	$\text{C}_2\text{H}_5$	cristales rómbicos incoloros	105-107
"	$-\text{CH}_2-$ 	$\text{C}_2\text{H}_5$	agujas cristalinas incoloras	166,5-168
"		$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	"	127-128,5

Ej. n.º	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>   (CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
138	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	crisales incoloros	63,5-66,0
139	6	H	"		(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	"	86,0-89,5

1

5

10

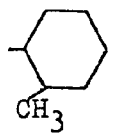
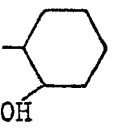
15

20

25

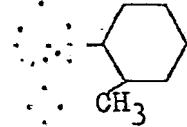
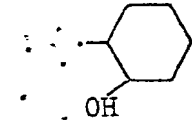
30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	$(CH_2)_1 \overset{R^3}{\underset{ }{CH}} (CH_2)_n$	R <sup>4</sup>
138	6	H	$-(CH_2)_3-$	
139	6	H	"	

U

C

$(\text{CH}_2)_1 \overset{\text{R}^3}{\text{CH}} (\text{CH}_2)_n$	$\text{R}^4$	$\text{R}^5$	Forma cristalina	P.f. (°C)
$-(\text{CH}_2)_3-$		$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	cristales incoloros	63,5-66,0
"		$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	"	86,0-89,5

EJEMPLO 140

Se repite el procedimiento del Ejemplo 77 empleando un material de partida adecuado para obtener 6-[3-[N-bencil-N-(2-3',4'-dimetoxifeniletíl)aminocarbonil]propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo. Este compuesto se identifica por las siguientes propiedades físicoquímicas.

Estado: aceite incoloro

Cromatografía en capa fina de gel de sílice:

(Gel de sílice: "Silica Gel 60 F-254" manufacturada por Merck & Co., Inc.)

Disolvente desarrollador: una mezcla de cloroformo-metanol 8:1 en volumen,  $R_f = 0,65$ .

Análisis elemental para  $C_{30}H_{34}N_2O_5$ :

Calculado : C, 71,69; H, 6,82; N, 5,57 %

Encontrado: C, 71,84; H, 6,75; N, 5,29 %

Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN):

$\delta$   $CDCl_3$ : 1,9-3,1 ppm (10H, m)  
3,4 ppm (2H, t),  
3,7-4,0 ppm (8H, m),  
4,4 ppm (2H, d),  
6,4-6,7 ppm (6H, m),  
6,9-7,3 ppm (7H, m),  
9,3 ppm (1H, ancha).

La señal 6,9-7,3 ppm se superpone a la señal del protón de  $CHCl_3$ .

Espectro de absorción infrarroja (IR):

$\nu_{\text{max}}$  película ( $cm^{-1}$ ): 3220, 3002, 2940, 2840, 1670, 1638, 1595, 1500, 1450, 1360, 1240, 1157, 1013, 960, 850, 800, 740.

EJEMPLO 141

Se añaden 5,0 g de 5-cloro-6-(3-carboxipropoxi)carbosti-

1 rilo y 2,97 ml de trietilamina a 100 ml de dimetilformamida,  
seguido de la adición gota a gota de 2,33 ml de cloroformia-  
to de isobutilo, y enfriando externamente con hielo y agitan-  
do mientras se mantiene la temperatura interna a 0-10°C. Des-  
5 pués de esta adición gota a gota, la mezcla se agita a la  
temperatura ambiente durante una hora, se añaden gota a gota  
2,8 g de N-n-butilciclohexilamina y se agita de nuevo a la  
temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la reacción,  
el disolvente se separa por destilación y el residuo se di-  
10 suelve en 600 ml de cloroformo, se lava con ácido clorhídri-  
co diluído, solución acuosa de carbonato potásico y agua,  
por este orden y después se seca sobre sulfato sódico anhidro.  
Después de separar la materia orgánica por filtración, el  
filtrado se concentra y el residuo se recristaliza de etanol,  
15 obteniéndose 2,5 g de 5-cloro-6-[3-(N-ciclohexil-N-butil-  
aminocarbonil)propoxi]carbostirilo en forma de agujas crista-  
linas incoloras, p.f. 178,5-179,5°C.

EJEMPLOS 142-179

20 Los compuestos indicados en la siguiente Tabla X se  
obtienen por un método similar al del Ejemplo 141. En la Tabla  
X, los respectivos compuestos están expresados por los símbo-  
los indicados en la siguiente fórmula general (1-3):

25

30

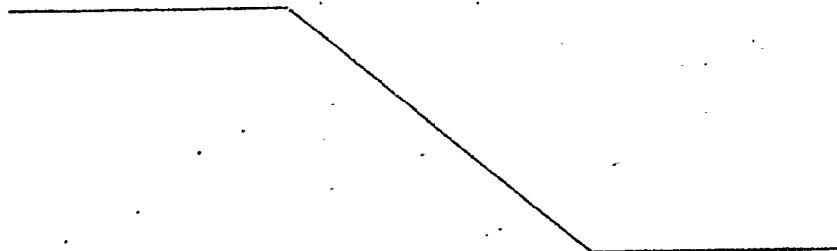
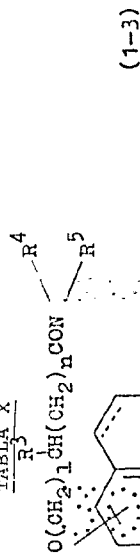


TABLA X



Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición del sustituyente R <sup>3</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
142	5	enlace sencillo	H	Br	8	-CH <sub>2</sub> -		H	agujas cristalinas incoloras	212-212,5
143	5	"	H	Br	"	"		"	"	258-259,5
144	5	"	H	Br	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	"	134-135
145	5	"	H	Br	"	"		H	"	260,5-261 (desc.)
146	5	"	H	I	"	"		H	"	190-191
147	5	"	H	(I) <sub>2</sub>	6	"		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	109,5-110,5
148	5	"	H	(Cl) <sub>2</sub>	6	"		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	crisales rón-bicos incoloros	130-132

1

5

10

15

20

25

30

1

5

10

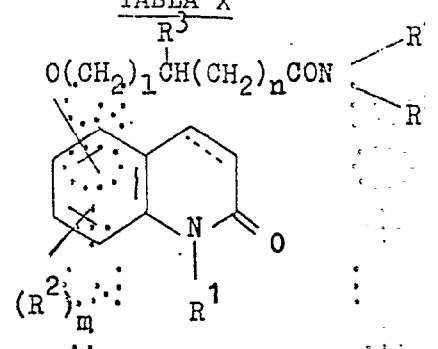
15

20

25

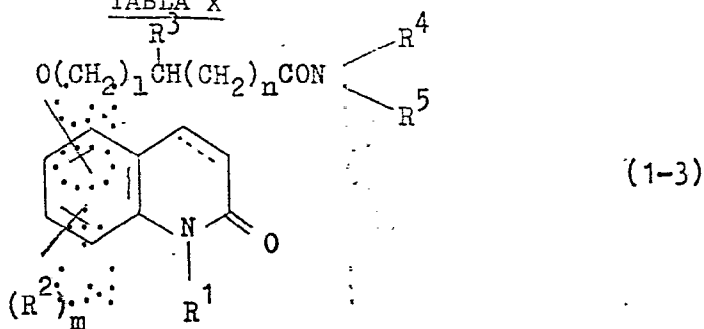
30

TABLA X



Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición del sustituyente R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>
142	5	enlace sencillo	H	Br	8	-CH <sub>2</sub> -
143	5	"	H	Br	"	"
144	5	"	H	Br	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
145	5	"	H	Br	"	"
146	5	"	H	I	"	" -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
147	5	"	H	(I) <sub>2</sub>	6 8	"
148	5	"	H	(Cl) <sub>2</sub>	6 8	"

TABLA X



en las posiciones 3 y 4	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición del susti- tuyente R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
sencillo	H	Br	β	-CH <sub>2</sub> -		H	agujas cristali- nas incoloras	212-212,5
"	H	Br	"	"		H	"	258-259,5
"	H	Br	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	"	134-135
"	H	Br	"	"		H	"	260,5-261 (desc.)
"	H	I	"	"		H	"	190-191
"	H	(I) <sub>2</sub>	6 8	"		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	109,5-110,5
"	H	(Cl) <sub>2</sub>	6 8	"		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	cristales róm- bicos incoloros	130-132

TABLA X (continuación)

Ej. n.º	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4		R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición del sustituyente R <sup>2</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P. f. °C
149	5	enlace sencillo	H	(Cl) <sub>2</sub>	5	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	agujas cristalinas incoloras	270-271 (desc.)
150	6	doble enlace	H	Cl	5	5	-CH <sub>2</sub> -		H	"	225-226
151	6	"	H	Cl	"	"	-CH <sub>2</sub> -		H	"	311,5-313 (desc.)
152	6	"	H	Cl	"	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	"	179-180,5
153	6	"	H	Cl	"	"	"		"	"	191,5-193
154	6	"	CH <sub>3</sub>	Cl	"	"	"		"	agujas cristalinas de color amarillo pálido	137-138
155	6	"	H	Cl	"	"	"		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	agujas cristalinas incoloras	134,5-136
156	8	enlace sencillo	H	(Cl) <sub>3</sub>	5 6 7	5 6 7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	"	131-132,5
157	5	"	H	OH	8	8	"		"	crisales incoloros	119-121

1

5

10

15

20

25

30

TABLA X (continuación)

1

5

10

15

20

25

30

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición del sustituyente R <sup>2</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>
149	5	enlace sencillo	H	(Cl) <sub>2</sub>	6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>
150	6	doble enlace	H	Cl	5	-CH <sub>2</sub> -
151	6	"	H	Cl	"	-CH <sub>2</sub> -
152	6	"	H	Cl	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>
153	6	"	H	Cl	"	"
154	6	"	CH <sub>3</sub>	Cl	"	"
155	6	"	H	Cl	"	"
156	8	enlace sencillo	H	(Cl) <sub>3</sub>	5 6 7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>
157	5	"	H	OH	8	"

TABLA X (continuación)

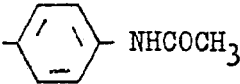
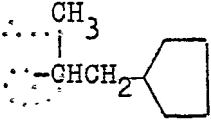
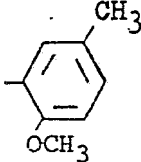
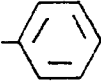
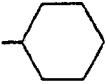
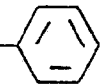
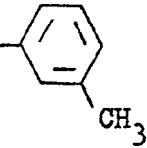
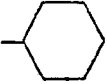





las po y 4	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición del susti- tuyente R <sup>2</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. °C
ililo	H	(Cl) <sub>2</sub>	6 8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	agujas cristali- nas incoloras	270-271 (desc.)
e	H	Cl	5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H	"	225-226
	H	Cl	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H	"	311,5-313 313 (desc.)
	H	Cl	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	"	179-180,5
	H	Cl	"	"		"	"	191,5-193
	CH <sub>3</sub>	Cl	"	"		"	agujas cristali- nas de color ama- rillo pálido	137-138
	H	Cl	"	"		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	agujas cristali- nas incoloras	134,5- 136
	H	(Cl) <sub>3</sub>	5 6 7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	"	131-132,5
	H	OH	8	"		"	cristales inco- loros	119-121

TABLA X (continuación)

1	158	5	enlace sencillo	H	OH	8	-CH <sub>2</sub> -3-		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	crisiales incolores	116-117
5	159	5	"	H	OCH <sub>2</sub> 	"	"		CH <sub>3</sub>	Prismas cristalinos incoloros	106,5-110
10	160	5	"	H	"	"	"		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	placas cristalinasin coloras	88-90,5

10

15

20

25

30

TABLA X (continuación)

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

158 5 enlace sencillo

H OH

8  $-(CH_2)_3-$



159 5 "

H  $OCH_2$

" "



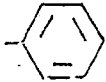



160 5 "

H "

" "



TABLA X (continuación)

H	OH	8	$(\text{CH}_2)_3^-$		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	cristales incoloros	116-117
H		"	"		$\text{CH}_3$	prismas cristalinos incoloros	106,5-110
H	"	"	"		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	placas cristalinas incoloras	88-90,5

EJEMPLO 161

1 Se disuelven 3,7 g de 6-[3-(p-nitrofenoxicarbonil)pro-  
poxi]carbostirilo en 40 ml de dimetilformamida y a la solu-  
ción se añaden 2,0 g de ciclohexilamina y se deja en reposo  
5 durante la noche a la temperatura ambiente. La solución  
reaccionante se concentra a presión reducida y se evapora a  
sequedad y el residuo obtenido se refina por cromatografía  
en columna de gel de sílice (gel de sílice: Wakogel C-200;  
eluyente: cloroformo) y después se recristaliza de etanol  
10 para obtener 1,5 g de 6-[3-(N-ciclohexilaminocarbonil)pro-  
poxi]carbostirilo en forma de agujas cristalinas incoloras  
con un punto de fusión de 251-252°C.

EJEMPLO 162

15 Se disuelven 3,8 g de 6-[3-(-nitrofenoxicarbonil)-2-  
metilpropoxi]carbostirilo en 40 ml de dimetilformamida, se-  
guido de la adición de 1,6 ml de N-metil-2-metilciclohexil-  
amina y 12 horas de agitación a 60-70°C. Una vez terminada  
la reacción, el disolvente se separa por destilación y el  
residuo obtenido se refina por cromatografía en columna de  
20 gel de sílice (gel de sílice: Wakogel C-200; eluyente; clo-  
roformo/metanol 20:1 en volumen) y los cristales crudos se  
recristalizan de benceno-ligroína para obtener 1,6 g de 6-  
[3-[N-metil-N-(2-metilciclohexil)aminocarbonil]-2-metilpropoxi]  
carbostirilo en forma de agujas cristalinas incoloras con  
25 un punto de fusión de 146-149°C.

EJEMPLOS 163-204

Los compuestos de las Tablas XI a XIII dadas a continua-  
ción se obtienen por el procedimiento de los Ejemplos 161 y  
162.

30 Los respectivos compuestos de las Tablas XI, XII y XIII

1 están expresados por los símbolos dados en las fórmulas  
generales mostradas (1-1), (1-2) y (1-3) respectivamente.

5

10

15

20

25

30

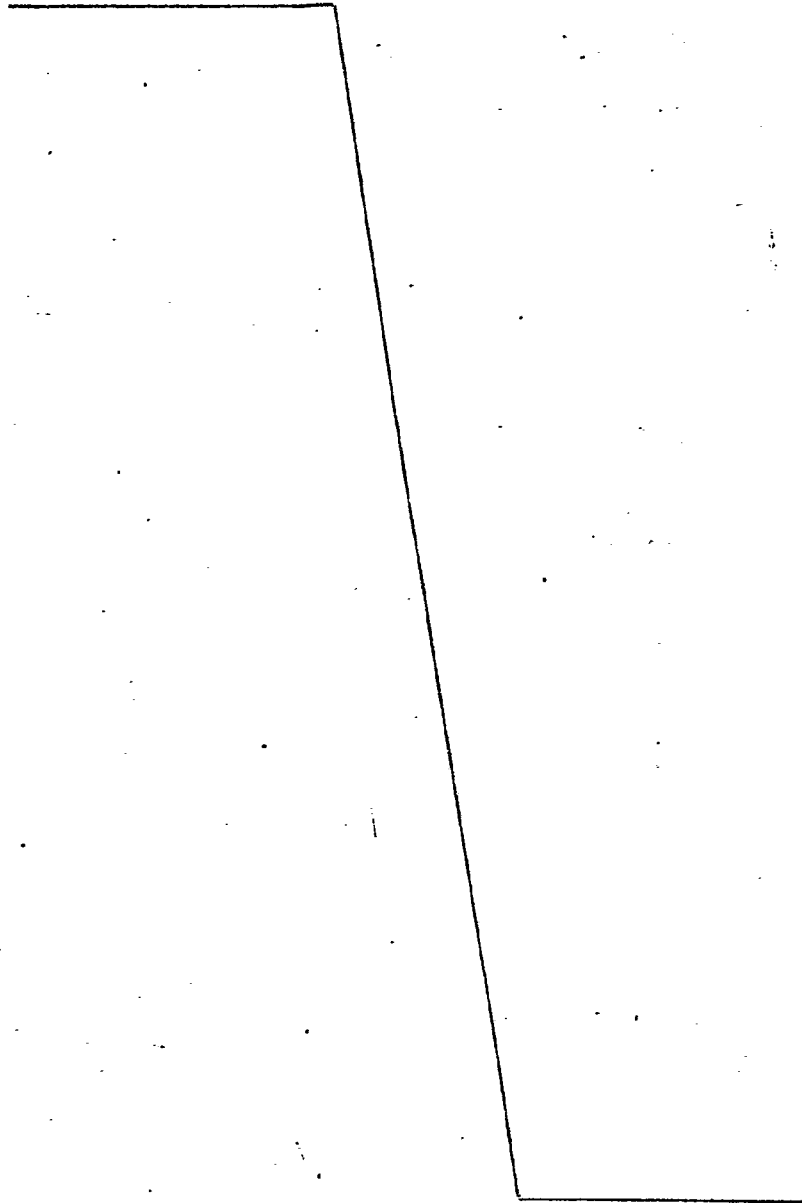
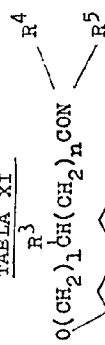
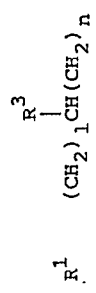


TABLA XI



(1-1)

Posición de la  
cadena lateral  
sustituída



Forma cristalina

P.f. (°C)

163	5	H	-CH <sub>2</sub> -		H	cris- tales amaril- los pálidos	286-288,5 (desc.)
164	5	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>   -CH-		H	agu- jas crista- lina- s inco- loras	141,5-142
165	5	H	"		H	co- pos crista- lina- s inco- loros	211-212
166	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	agu- jas crista- lina- s inco- loras	207-208,5
167	5	H	CH <sub>3</sub>   -CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	114-115,5
168	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -			"	49-52
169	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	"	211,5-213
170	6	CH <sub>3</sub>	"		CH <sub>3</sub>	"	104,5-106,5
171	6	H	"		"	cris- tales inco- loros	31-35

1

5

10

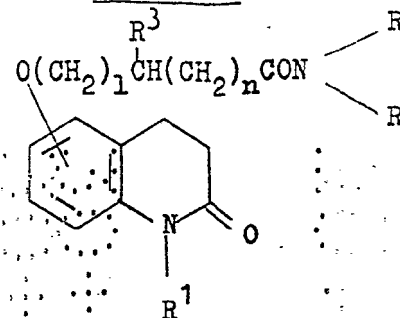
15

20

25

30

TABLA XI



1

5

Ej.  
n°

Posición de la  
cadena lateral  
sustituída

R<sup>1</sup>

(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>  
R<sup>3</sup>

R<sup>4</sup>

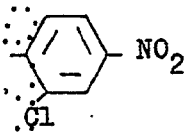
10

163

5

H

-CH<sub>2</sub>-

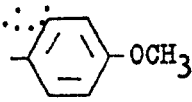


164

5

CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

CH<sub>3</sub>  
|  
-CH-



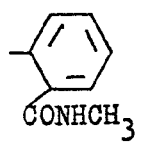
15

165

5

H

"

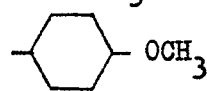


166

5

H

-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-



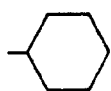
20

167

5

H

CH<sub>3</sub>  
|  
-CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-

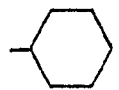


168

5

H

-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-



-CH<sub>2</sub>-

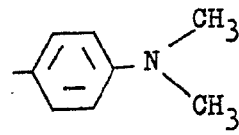
25

169

6

H

-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-

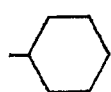


170

6

CH<sub>3</sub>

"



30

171

6

H

"

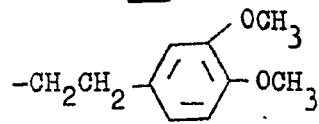
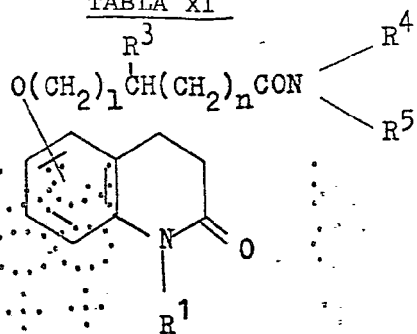
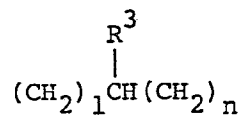


TABLA XI



(1-1)



R<sup>4</sup>

R<sup>5</sup>

Forma cristalina

P.f. (°C)

-CH <sub>2</sub> -		H	cristales amarillentos pálidos	286-288,5 (desc.)
$\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -CH- \end{array}$		H	agujas cristalinas incoloras	141,5-142
"		H	copos cristalinos incoloros	211-212
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	agujas cristalinas incoloras	207-208,5
$\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -CH_2CHCH_2- \end{array}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	114-115,5
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -			"	49-52
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	"	211,5-213
"		CH <sub>3</sub>	"	104,5-106,5
"		"	cristales incoloros	31-35

TABLA XI (continuación)










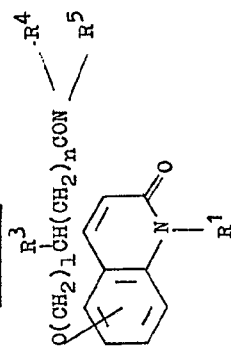
1	172	6	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		H	agujas cristalinas incoloras	104-105,5 182,5-183
	173	7	H			H	"	
5	174	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	crisales rómbicos incoloras	133-134
	175	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	agujas cristalinas incoloras	105-107
10	176	6	H	"			"	182-184
	177	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	109,5-111,5
15	178	6	H	"		H	"	183-184,5

TABLA XII






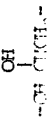

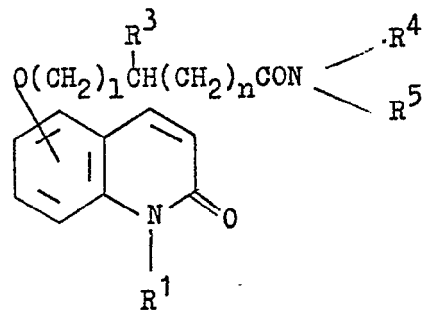
Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P. f. (°C)
179	5	CH <sub>3</sub>			H	H	agujas cristalinas incoloras	189-190
180	5	H	-CH <sub>2</sub> -		H	H	"	202-204,5
191	6	H			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	188-190 (desc.)

TABLA XI (continuación)

1	172	6	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		
	173	7	H	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ -\text{CH}- \end{matrix}$		
5	174	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		
	175	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-C
10	176	6	H	"		
	177	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		
15	178	6	H	"		

TABLA XII



Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	$\begin{matrix} \text{R}^3 \\   \\ (\text{CH}_2)_1\text{CH}(\text{CH}_2)_n \end{matrix}$	R <sup>4</sup>	
179	5	CH <sub>3</sub>	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{matrix}$		F
180	5	H	-CH <sub>2</sub> -	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CHCH}_2 \end{matrix}$	F
181	6	H	$\begin{matrix} \text{OH} \\   \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_2- \end{matrix}$		CH <sub>2</sub>

TABLA XI (continuación)

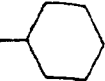
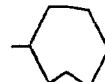
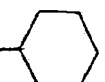
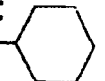


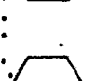
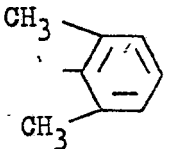
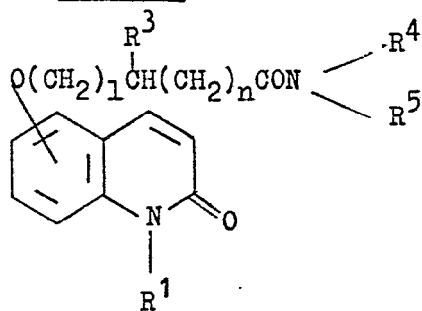



$=CH_2$	$-(CH_2)_6-$		H	agujas cristalinas incoloras	104-105,5
	$\begin{array}{c} C_2H_5 \\   \\ -CH- \end{array}$		H	"	182,5-183
	$-(CH_2)_3-$		$CH_3$	cristales rómicos incoloros	133-134
	$-(CH_2)_3-$		$-CH_2-CH=CH_2$	agujas cristalinas incoloras	105-107
	"			"	182-184
	$-(CH_2)_4-$		$-(CH_2)_3CH_3$	"	109,5-111,5
	"		H	"	183-184,5

TABLA XII



$(CH_2)_1 \overset{R^3}{\underset{ }{CH}} (CH_2)_n$	$R^4$	$R^5$	Forma cristalina	P.f. (°C)
$\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -CH- \end{array}$		H	agujas cristalinas incoloras	189-190
$-CH_2-$	$\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -CHCH_2- \end{array}$ 	H	"	202-204,5
$\begin{array}{c} OH \\   \\ -CH_2CHCH_2- \end{array}$		$CH_3$	"	188-190 (desc.)

1 TABLA XII (continuación)

1	182	6	H	$-(CH_2)_3-$		CH <sub>3</sub>	187-190	cristales incoloros
5	183	6	H	$-(CH_2)_3-$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	150,5-153	agujas cristalin incoloras
	184	6	H	"			163,5-164,5	"
	185	6	H	"		H	255-257	"
10	186	6		"		CH <sub>3</sub>	107,5-108,5	"
	187	6	H	"		"	199-201	"
15	188	6	H	"		H	202,5-206	cristales incoloros
	189	6	CH <sub>3</sub>	"		CH <sub>3</sub>	118,5-119,5	agujas cristalin incoloras
20	190	6	H	$-(CH_2)_3-$			185,5-187	"
	191	6	H			CH <sub>3</sub>	172-176	placas cristalin incoloras
	192	8	H	$-CH_2-$		H	192,5-193,5	agujas cristalin incoloras
25	193	6	H	$-(CH_2)_3-$			180-181,5	"
	194	6	H	"		$(CH_2)_3CH_3$	159-160	"

TABLA XII (continuación)

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

182	6	H	$-(CH_2)_3^-$		OCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	cris
183	6	H	$-(CH_2)_3^-$			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	agujir
184	6	H	"			CH <sub>3</sub>	
185	6	H	"			H	
186	6		"			CH <sub>3</sub>	
187	6	H	"			OH	
188	6	H	"			OCH <sub>3</sub>	H cris
189	6	CH <sub>3</sub>	"			CH <sub>3</sub>	aq
190	6	H	$-(CH_2)_3^-$				
191	6	H	$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ -CH- \end{matrix}$			CH <sub>3</sub>	p
192	8	H	$-CH_2^-$			H	a
193	6	H	$-(CH_2)_3^-$				
194	6	H	"			$(CH_2)_3CH_3$	

TABLA XII (continuación)




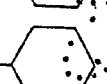

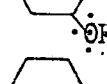
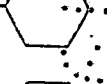
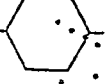
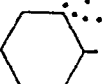
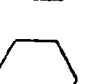
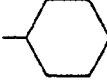

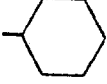
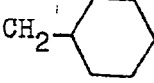
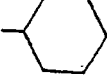

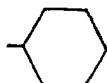
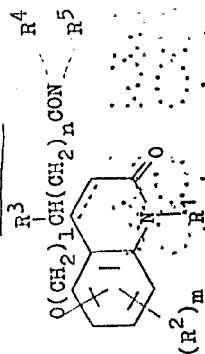
$-(CH_2)_3^-$		$CH_3$	cristales incoloros	187-190
$-(CH_2)_3^-$		$C_2H_5$	agujas cristalinas incoloras	150,5-153
"		$CH_3$	"	163,5-164,5
"			"	255-257
"		H	"	107,5-108,5
"		$CH_3$	"	199-201
"		"	"	202,5-206
"		H	cristales incoloros	118,5-119,5
"		$CH_3$	agujas cristalinas incoloras	185,5-187
$-(CH_2)_3^-$			"	172-176
$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ -CH- \end{matrix}$		$CH_3$	placas cristalinas incoloras	192,5-193,5
$-CH_2^-$		H	agujas cristalinas incoloras	180-181,5
$-(CH_2)_3^-$			"	159-160
"		$(CH_2)_3CH_3$	"	

TABLA XIII



Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición del grupo R <sup>3</sup> sustituido	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
195	5	enlace sencillo	H	Br	8	-CH <sub>2</sub> -		H	agujas cristalinas incoloras	212-212,5
196	5	"	H	(I) <sub>2</sub>	6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	109,5-110,5
197	8	"	H	(Cl) <sub>3</sub>	5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	"	131-132,5
198	5	"	H	(Cl) <sub>2</sub>	6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	cristales rómbicos incoloros	130-132
199	5	"	H	OCH <sub>2</sub> -	8	"		CH <sub>3</sub>	prismas cristalinos incoloros	106,5-110
200	6	doble enlace	H	Cl	5	-CH <sub>2</sub> -		H	agujas cristalinas incoloras	225-226
201	6	"	H	Cl	"	"		H	"	311,5-313 (desc.)
202	6	"	H	Cl	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	"	191,5-193
203	6	"	CH <sub>3</sub>	Cl	"	"		"	agujas cristalinas de color amarillo pálido	137-138
204	5	enlace sencillo	H	OH	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	cristales incoloros	116-117

1

5

10

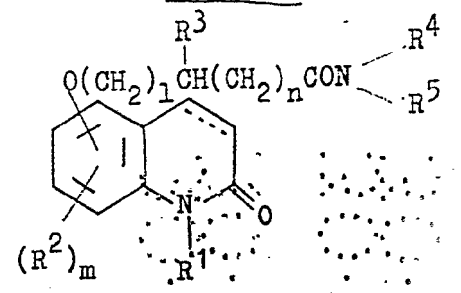
15

20

25

30

TABLA XIII



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30


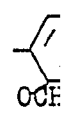



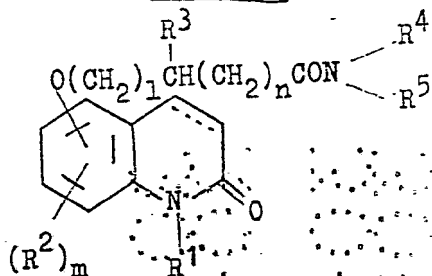
Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición del grupo R <sup>2</sup> sustituido	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	
195	5	enlace sencillo	H	Br	8	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub>
196	5	"	H	(I) <sub>2</sub>	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-
197	8	"	H	(Cl) <sub>3</sub>	5 6 7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Y
198	5	"	H	(Cl) <sub>2</sub>	6 8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Y
199	5	"	H	OCH <sub>2</sub> - 	8	"	Y
200	6	doble enlace	H	Cl	5	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>   -CHCH <sub>2</sub>
201	6	"	H	Cl	"	"	 OCF
202	6	"	H	Cl	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
203	6	"	CH <sub>3</sub>	Cl	"	"	
204	5	enlace sencillo	H	OH	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	

TABLA XIII



(1-3)

R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición del grupo R <sup>2</sup> sustituido	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
H	Br	8	-CH <sub>2</sub> -		H	agujas cristalinas incoloras	212-212,5
H	(I) <sub>2</sub>	6 8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	109,5-110,5
H	(Cl) <sub>3</sub>	5 6 7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	"	131-132,5
H	(Cl) <sub>2</sub>	6 8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	cristales rómbicos incoloros	130-132
H	OCH <sub>2</sub>	8	"		CH <sub>3</sub>	prismas cristalinos incoloros	106,5-110
H	Cl	5	-CH <sub>2</sub> -		H	agujas cristalinas incoloras	225-226
H	Cl	"	"		H	"	311,5-313 (desc.)
H	Cl	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	"	191,5-193
CH <sub>3</sub>	Cl	"	"		"	agujas cristalinas de color amarillo pálido	137-138
H	OH	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	cristales incoloros	116-117

EJEMPLO 205

1 Se añaden 2,5 g de 6-(3-carboxi)propoxycarbostirilo  
y 1,2 g de N-metilciclohexilamina a una mezcla disolvente  
de 20 ml de dioxano y 20 ml de cloruro de metileno y a esta  
5 mezcla se añade gota a gota una solución de 2,1 g de N,N'-  
diciclohexilcarbodiimida en 5 ml de cloruro de metileno,  
mantenida a 10-20°C bajo refrigeración externa y agitación,  
seguida de 3,5 horas adicionales de agitación a la misma  
temperatura. Los cristales precipitados se separan por fil-  
10 tración y el filtrado se concentra a presión reducida y se  
evapora a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en 100  
ml de cloruro de metileno y la capa orgánica se lava con una  
solución acuosa al 5 % de ácido clorhídrico, una solución  
acuosa al 5 % de carbonato sódico y agua, en este orden y  
15 después se seca con sulfato sódico anhidro. Después de des-  
tillar el disolvente a presión reducida, el residuo se re-  
cristaliza de cloroformo-etanol para obtener 1,9 g de 6-[3-  
(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo en  
forma de agujas cristalinas incoloras con un punto de fu-  
20 sión de 184,5-186°C.

EJEMPLO 206

A una solución de 2,9 g de 5-(6-carboxihexiloxi)-3,4-  
dihidrocarbostirilo y 1,9 g de N-bencilciclohexilamina en  
100 ml de dimetilformamida se añade gradualmente gota a  
25 gota una solución de 2,1 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida  
en 10 ml de dimetilformamida, a la temperatura ambiente y  
agitando. Después de la adición, la mezcla se continúa agi-  
tando a la temperatura ambiente durante 5 horas. Una vez  
terminada la reacción la materia insoluble se separa por  
30 filtración y el filtrado se concentra. El residuo se disuelve

1 en cloroformo y se somete a cromatografía en capa fina de  
gel de sílice (disolvente: cloroformo-metanol 8:1), re-  
cogiéndose la porción con un valor de Rf de 0,8. El gel de  
5 sílice se extrae con cloroformo y después de separar este  
último por destilación, el residuo se recristaliza en ben-  
ceno-ligroína para obtener 1,1 g de 5-[6-(N-ciclohexil-N-  
bencilaminocarbonil)hexiloxi]-3,4-dihidrocarbostirilo en  
forma de agujas cristalinas incoloras con un punto de fusión  
de 49-52°C.

10

EJEMPLOS 207-243

Los compuestos de las Tablas XIV a XVI se obtienen  
siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 205 y 206. Los  
respectivos compuestos de las Tablas XIV, XV y XVI están  
expresados por los símbolos dados en las fórmulas generales  
15 (1-1), (1-2) y (1-3), respectivamente.

20

25

30

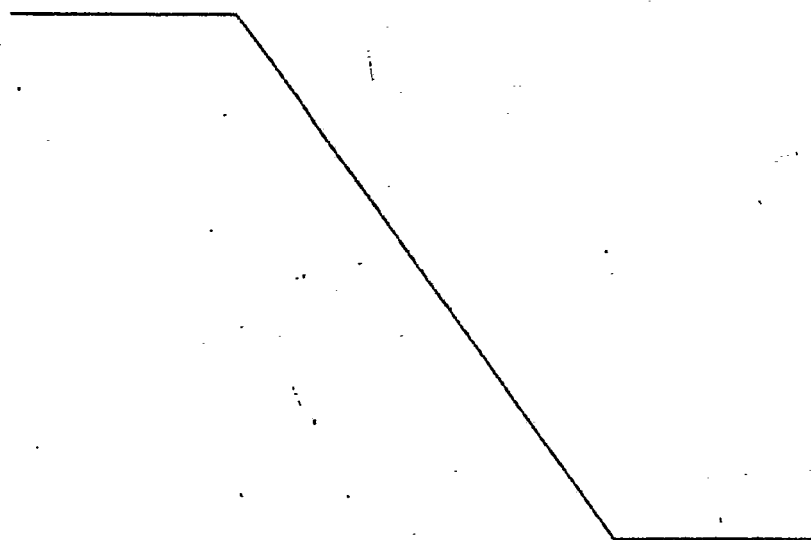
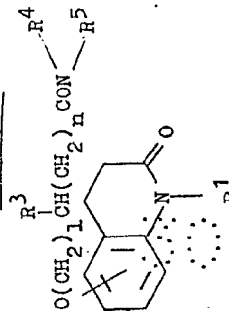


TABLA XIV



Ej. n°	Posición de la cadena sustituida	R <sup>1</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(R <sup>3</sup> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
207	5	H	-CH <sub>2</sub> -		H	crisales de color ama rillento pálido	286-288,5 (desc.)
208	5	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>			H	agujas cristalinas incoloras	141,5-142
209	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	"	207-208,5
210	5	H			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	114-115,5
211	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	crisales incoloras	31-35
212	6	CH <sub>3</sub>	"		CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas incoloras	104,5-106,5
213	6	H	"		H	"	211,5-213
214	6	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		H	"	104-105,5
215	7	H			H	"	182,5-183
216	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	"	105-107

1

5

10

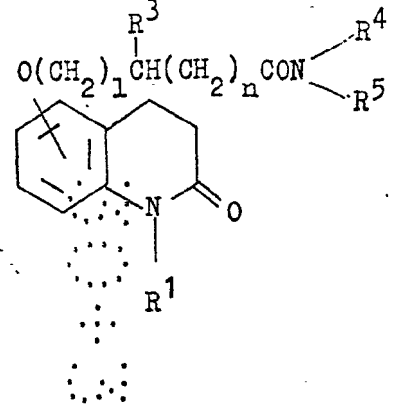
15

20

25

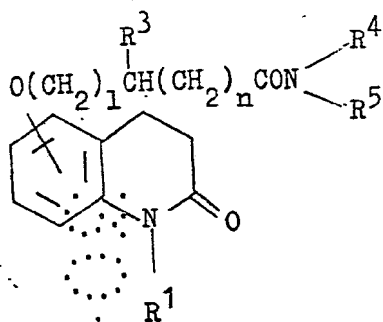
30

TABLA XIV



Ej. n°	Posición de la cadena sustituida	R <sup>1</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> <sup>R<sup>3</sup></sup>	R <sup>4</sup>	
207	5	H	-CH <sub>2</sub> -		H
208	5	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>			H
209	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H
210	5	H			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
211	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>
212	6	CH <sub>3</sub>	"		CH <sub>3</sub>
213	6	H	"		H
214	6	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		H
215	7	H			H
216	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

TABLA XIV



(1-1)

$\text{H}_2)_1 \text{CH}(\text{CH}_2)_n$	$\text{R}^4$	$\text{P}^5$	Forma cristalina	P.f. (°C)
$\text{CH}_2^-$		H	cristales de color amarillento pálido.	286-288,5 (desc.)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}- \end{array}$		H	agujas cristalinas incoloras	141,5-142
$-(\text{CH}_2)_3^-$		H	"	207-208,5
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_2^- \end{array}$		$\text{C}_2\text{H}_5$	"	114-115,5
$-(\text{CH}_2)_3^-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3$	cristales incoloros	31-35
"		$\text{CH}_3$	agujas cristalinas incoloras	104,5-106,5
"		H	"	211,5-213
$-(\text{CH}_2)_6^-$		H	"	104-105,5
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$		H	"	182,5-183
$-(\text{CH}_2)_3^-$		$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	"	105-107

TABLA XIV (continuación)



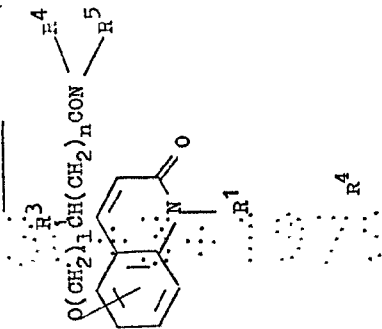




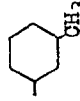


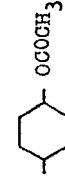
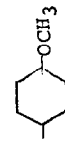
217 6 H  $-(CH_2)_3-$    agujas cristalinas incoloras 182-184

TABLA XV



Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> $(CH_2)_1CH(CH_2)_n$	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
218	5	CH <sub>3</sub>	$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ -CH- \end{matrix}$		H	aguas cristalinas incoloras	189-190
219	5	H	$-CH_2-$		H	"	202-204,5
220	8	H	"	$-CH_2-$ 	H	"	192,5-193,5
221	6	H	$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ -CH- \end{matrix}$		CH <sub>3</sub>	aguas cristalinas incoloras	172-176
222	6	H	$-(CH_2)_3-$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	aguas cristalinas incoloras	150,5-153
223	6		"		CH <sub>3</sub>	"	107,5-108,5
224	6	H	"		CH <sub>3</sub>	cristales incoloros	187-190
225	6	H	"		H	cristales incoloros	202,5-206

1

5

10

15

20

25

30

TABLA XIV (continuación)



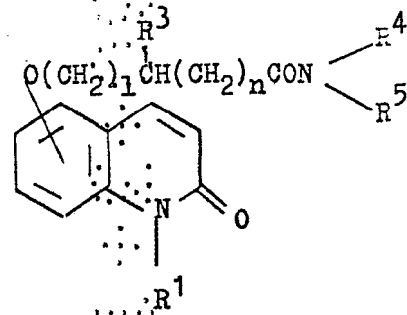
1	217	6	H	$-(CH_2)_3-$		
---	-----	---	---	--------------	---	---

TABLA XV




10

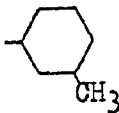
Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	$(CH_2)_1 \overset{R^3}{\underset{ }{CH}} (CH_2)_n$	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
--------	--	----------------	---	----------------	----------------

15	218	5	CH <sub>3</sub>	$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ -CH- \end{matrix}$		I
----	-----	---	-----------------	---	---	---

	219	5	H	$-CH_2-$	$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ -CHCH_2- \end{matrix}$ 	I
--	-----	---	---	----------	---	---

	220	8	H	"	$-CH_2-$ 	I
--	-----	---	---	---	--	---

	221	6	H	$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ -CH- \end{matrix}$		(
--	-----	---	---	---	---	---

	222	6	H	$-(CH_2)_3-$		(
--	-----	---	---	--------------	---	---

25	223	6		"		(
----	-----	---	---	---	---	---

	224	6	H	"		(
--	-----	---	---	---	---	---

30	225	6	H	"		(
----	-----	---	---	---	---	---

TABLA XIV (continuación)



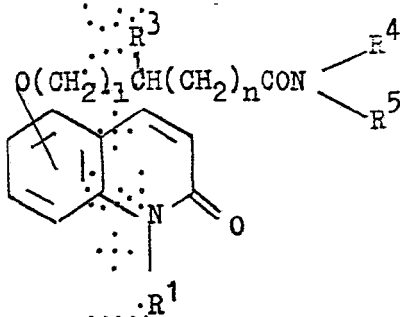
$-(CH_2)_3-$			agujas cristalinas incoloras	182-184
--------------	---	---	---------------------------------	---------

TABLA XV



(1-2)

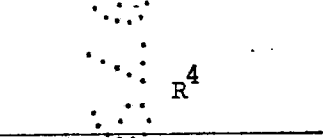


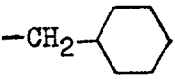

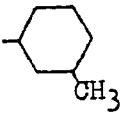

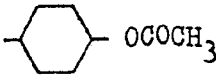
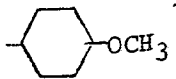
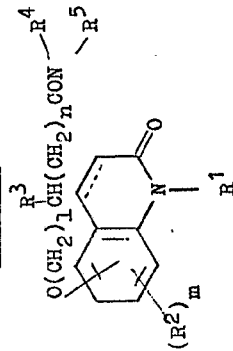
$H_2C-CH(CH_2)_n$   R <sup>3</sup>		R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ -CH- \end{matrix}$		H	agujas cristalinas incoloras	189-190
$-CH_2-$	$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ -CHCH_2- \end{matrix}$ 	H	"	202-204,5
"	$-CH_2-$ 	H	"	192,5-193,5
$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ -CH- \end{matrix}$		CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas incoloras	172-176
$-(CH_2)_3-$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	agujas cristalinas incoloras	150,5-153
"		CH <sub>3</sub>	"	107,5-108,5
"		CH <sub>3</sub>	cristales incoloros	187-190
"		H	cristales incoloros	202,5-206

TABLA XV (continuación)

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición del grupo R <sup>3</sup> sustituido	(CH <sub>2</sub> ) <sub>l</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
226	6	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -				CH <sub>3</sub>		agujas cristalinas incolores	118,5-119,5
227	6	H	"						"	185,5-187
228	6	H	"						"	163,5-164,5
229	6	H	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -				CH <sub>3</sub>		"	146-149
230	6	H	-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -				CH <sub>3</sub>		"	188-190 (desc.)
231	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -				CH <sub>3</sub>		"	143-143,5
232	6	H	"						"	180-181,5
233	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -				-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		"	151-153,5

TABLA XVI

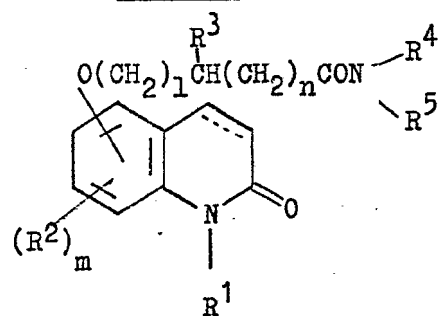


Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición del grupo R <sup>3</sup> sustituido	(CH <sub>2</sub> ) <sub>l</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
234	5	enlace sencillo	H	Br	8	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> -	H	agujas cristalinas incolores	212-212,5
235	5	"	"	(I) <sub>2</sub>	6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	109,5-110,5

TABLA XV (continuación)

1	226	6	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>		CH
	227	6	H	"		CH <sub>2</sub>
5	228	6	H	"		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	229	6	H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2- \end{matrix}$		CH
10	230	6	H	$\begin{matrix} \text{OH} \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2- \end{matrix}$		CH
	231	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>		CH
	232	6	H	"		
15	233	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> <sup>-</sup>		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>

TABLA XVI

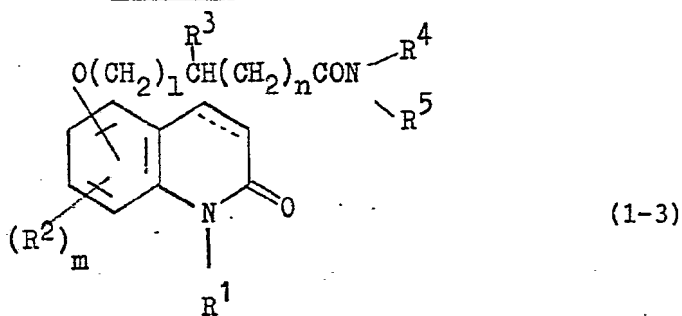


Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición del grupo R <sup>2</sup> sustituido	$\begin{matrix} \text{R}^3 \\   \\ (\text{CH}_2)_1\text{CH}(\text{CH}_2)_n \end{matrix}$	
234	5	enlace sencillo	H	Br	8	-CH- 2	CH
30	235	5	"	(I) <sub>2</sub>	6 8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>	

TABLA XV (continuación)




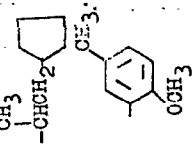




$-(CH_2)_3-$		$CH_3$	agujas cristalinas incoloras	118,5-119,5
"		$CH_2$ -	"	185,5-187
"		$CH_2-CH_2$ -	"	163,5-164,5
$-\overset{CH_3}{\underset{ }{CH}}CH_2-$		$CH_3$	"	146-149
$-\overset{OH}{\underset{ }{CH}}CH_2-$		$CH_3$	"	188-190 (desc.)
$-(CH_2)_3-$		$CH_3$	"	143-143,5
"			"	180-181,5
$-(CH_2)_4-$		$-(CH_2)_3CH_3$	"	151-153,5

TABLA XVI



n las es	$R^1$	$(R^2)_m$	Posición del grupo $R^2$ sus- tituido	$\overset{R^3}{\underset{ }{(CH_2)_1-CH-(CH_2)_n}}$	$R^4$	$R^5$	Forma cris- talina	P.f. (°C)
illo	H	Br	8	$-CH_2-$	$CH_2$ -	H	agujas cristali- nas incoloras	212-212,5
"	"	(I) <sub>2</sub>	6 8	$-(CH_2)_3-$		$(CH_2)_3CH_3$	"	109,5-110,5

TABLA XVI (continuación)

236	8	enlace sencillo	H	(Cl) <sub>3</sub>	5 6 7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas incolores	131-132,5
237	5	"	H	(Cl) <sub>2</sub>	6 8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	crisales rómbicos incolores	130-132
238	5	"	H	OCH <sub>2</sub>	8	"		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	placas cristalinas incolores	88-90,5
239	6	doble enlace	H	Cl	5	-CH <sub>2</sub> -		H	agujas cristalinas incolores	225-226
240	6	"	H	Cl	"	"		H	"	311,5-313 (desc.)
241	6	"	H	Cl	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	"	191,5-193
242	6	"	CH <sub>3</sub>	Cl	"	"		"	agujas cristalinas de color amarillo pálido	137-138
243	5	enlace sencillo	H	OH	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	crisales incolores	119-121

1

5

10

15

20

25

30

TABLA XVI (continuación)





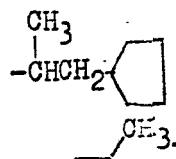
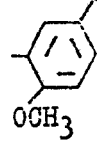







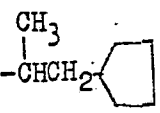
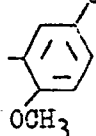



1								
	236	8	enlace sencillo	H	(Cl) <sub>3</sub>	5 6 7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>	
	237	5	"	H	(Cl) <sub>2</sub>	6 8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>	
5	238	5	"	H	OCH <sub>2</sub> 	8	"	
	239	6	doble enlace	H	Cl	5	-CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
10	240	6	"	H	Cl	"	"	
	241	6	"	H	Cl	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>	
15	242	6	"	CH <sub>3</sub>	Cl	"	"	
	243	5	enlace sencillo	H	OH	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>	
20								
25								
30								

TABLA XVI (continuación)

(Cl) <sub>3</sub>	5 6 7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas incoloras	131-132,5
(Cl) <sub>2</sub>	6 8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	cristales rómbicos incoloros	130-132
OCH <sub>2</sub> - 	8	"		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	placas cristalinas incoloras	88-90,5
Cl	5	-CH <sub>2</sub> -		H	agujas cristalinas incoloras	225-226
Cl	"	"		H	"	311,5-313 (desc.)
Cl	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	"	191,5-193
Cl	"	"		"	agujas cristalinas de color amarillo pálido	137-138
OH	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	cristales incoloros	119-121

EJEMPLO 244

Se añaden 2,7 g de 6-(3-etoxicarbonil-2-metilpropoxi)-carbostirilo, 0,5 g de etóxido sódico y 5 ml de N-metil-2-metilciclohexilamina a 100 ml de etanol y la mezcla se hace reaccionar en un autoclave bajo 110 atmósferas a 140-150°C, durante 6 horas. Después de enfriar, la solución reaccionante se concentra a presión reducida y el residuo se disuelve en 200 ml de cloroformo, se lava con una solución acuosa al 1% de carbonato potásico, ácido clorhídrico diluido y agua, por este orden y después se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa por destilación y el residuo se refina por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice:Wakogel C-200; eluyente: cloroformo/metanol 20:1 en volumen) y los cristales crudos obtenidos se recristalizan de benceno-ligroína, obteniéndose 1,0 g de 6-[3-[N-metil-N-(2-metilciclohexil)aminocarbonil]-2-metilpropoxi]carbostirilo en forma de agujas cristalinas incoloras, con un punto de fusión de 146-149°C.

EJEMPLOS 245-283

Los compuestos de las Tablas XVII a XIX dadas a continuación se obtienen repitiendo el proceso de reacción del Ejemplo 244. Los respectivos compuestos de las Tablas XVII, XVIII y XIX están expresados por los símbolos dados en las fórmulas (1-1), (1-2) y (1-3), respectivamente.

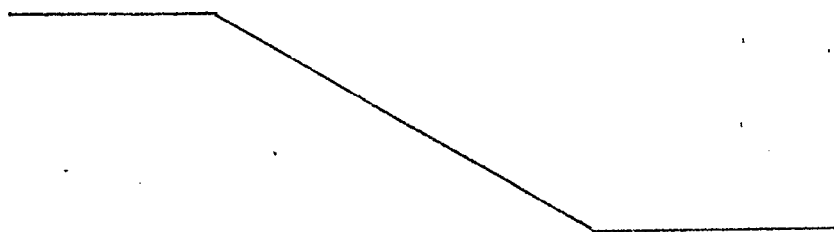
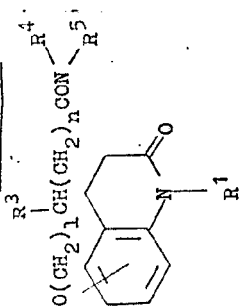


TABLA XVII



(1-1)

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
245	5	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>   -CH-		H	agujas cristalinas incoloras	141,5-142
246	5	H	"		H	copos cristalinos incoloros	211-212
247	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	agujas cristalinas incoloras	207-208,5
248	5	H	CH <sub>3</sub>   -CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	114-115,5
249	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	cristales incoloros	31-35
250	6	CH <sub>3</sub>	"		"	agujas cristalinas incoloras	104,5-106,5
251	6	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		H	"	104-105,5
252	7	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   -CH-		H	"	182,5-183
253	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -			"	49-52

1

5

10

15

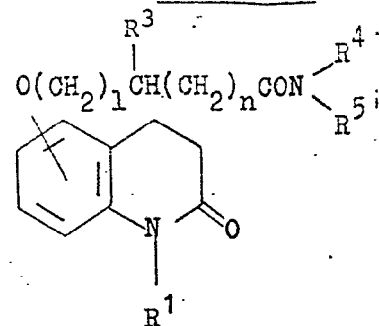
20

25

30

1

TABLA XVII



5

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(R <sup>3</sup> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	
245	5	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$		
246	5	H	"		
247	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		
248	5	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_2- \end{array}$		C <sub>2</sub> H
249	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH
250	6	CH <sub>3</sub>	"		"
251	6	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		
252	7	H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$		
253	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		CH <sub>2</sub> -

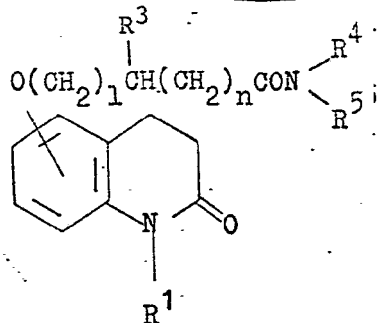
15

20

25

30

TABLA XVII



(1-1)

$\begin{matrix} R^3 \\   \\ \text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CH}(\text{CH}_2)_n \end{matrix}$	$R^4$	$R^5$	Forma cristalina	P.f. (°C)
H <sub>3</sub> H-		H	agujas cristalinas incoloras	141,5-142
		H	copos cristalinos incoloros	211-212
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>		H	agujas cristalinas incoloras	207-208,5
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{CHCH}_2^- \end{matrix}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	114-115,5
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>		CH <sub>3</sub>	cristales incoloros	31-35
"		"	agujas cristalinas incoloras	104,5-106,5
(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> <sup>-</sup>		H	"	104-105,5
$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}^- \end{matrix}$		H	"	182,5-183
(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> <sup>-</sup>		CH <sub>2</sub> -	"	49-52

TABLA XVII (continuación)








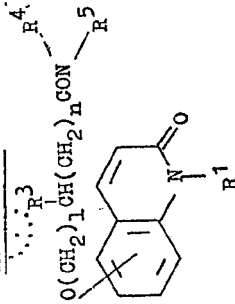
1	254	H	5	H	$-(CH_2)_3-$		$-CH_2CH=CH_2$	agujas cristalinas incolores	116,5-118
5	255	H	6	H	"		CH <sub>3</sub>	"	144-146
	256	H	6	H	$-(CH_2)_3-$			"	201-205
	257	H	5	H	"		H	"	211-212,5
10	258	H	6	H	"			"	182-184

TABLA XVIII



(1-2)

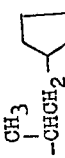
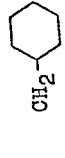
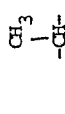
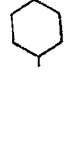
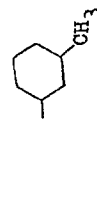
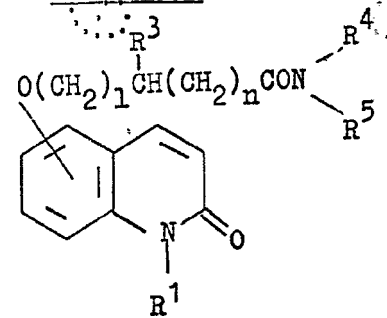
Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> $(CH_2)_1CH(CH_2)_n$	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P. f. (°C)
259	5	H	$-CH_2-$		H	agujas cristalinas incolores	202-204,5
260	8	H	"		H	"	192,5-193,5
261	6	H			CH <sub>3</sub>	placas cristalinas incolores	172-176
262	6	H	$-(CH_2)_3-$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	agujas cristalinas incolores	150,5-153

TABLA XVII (continuación)

1	254	5	H	$-(CH_2)_3-$		-
	255	6	H	"		-
5	256	6	H	$-(CH_2)_3-$		-
	257	5	H	"		-
10	258	6	H	"		-

TABLA XVIII

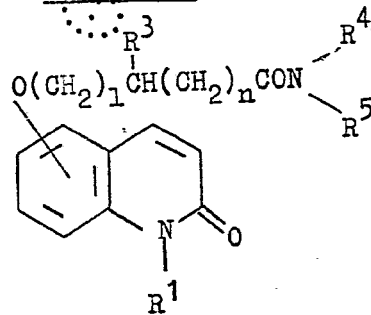


20	Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> $(CH_2)_1 \overset{\overset{R^3}{ }}{CH} (CH_2)_n$	R <sup>4</sup>	1
	259	5	H	$-CH_2-$		H
25	260	8	H	"		H
	261	6	H	$\overset{\overset{CH_3}{ }}{CH}-$		C
30	262	6	H	$-(CH_2)_3-$		C

TABLA XVII (continuación)

	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	agujas cristalinas incoloras	116,5-118
	$\text{CH}_3$	"	144-146
		"	201-205
	H	"	211-212,5
		"	182-184

TABLA XVIII



(1-2)

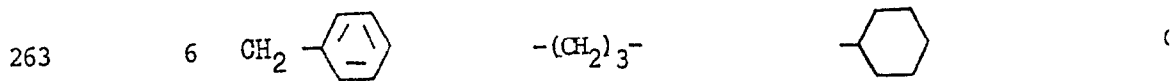
$\text{R}^3$ $(\text{CH}_2)_1\overset{ }{\text{CH}}(\text{CH}_2)_n$	$\text{R}^4$	$\text{R}^5$	Forma cristalina	P.f. (°C)
$-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3$ $-\text{CHCH}_2$	H	agujas cristalinas incoloras	202-204,5
"	$\text{CH}_2$	H	"	192,5-193,5
$\text{CH}_3$ $ \text{CH}-$		$\text{CH}_3$	placas cristalinas incoloras	172-176
$-(\text{CH}_2)_3-$		$\text{C}_2\text{H}_5$	agujas cristalinas incoloras	150,5-153

TABLA XVIII (continuación)

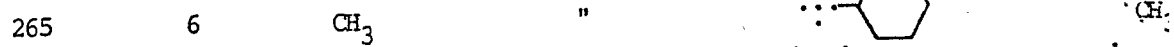
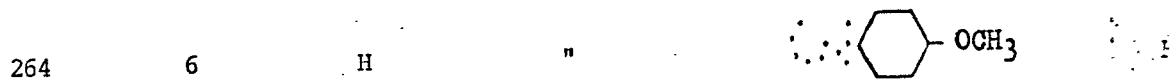
1	263	6		$-(CH_2)_3-$		$CH_3$	agujas cristalinas incoloras	107,5-108,5
5	264	6	H	"		H	cristales incoloros	202,5-206
	265	6	$CH_3$	"		$CH_3$	agujas cristalinas incoloras	118,5-119,5
10	266	6	H	"			"	185,5-187
	267	6	H	"		$CH_2CH_2$ 	"	163,5-164,5
	268	6	H	$-CH_2CH(OH)CH_2-$		$CH_3$	"	188-190 (desc.)
15	269	6	H	$-(CH_2)_3-$		H	"	251-252
	270	6	H	$-(CH_2)_3-$		$CH_3$	"	184,5-186
20	271	6	H	"		$-(CH_2)_3CH_3$	"	159-160
	272	6	H	"		$C_2H_5$	"	115,5-117
	273	6	H	"		H	"	222,5-224

TABLA XVIII (continuació)

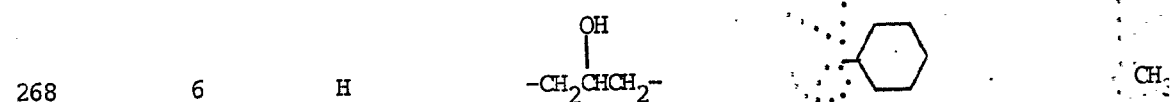
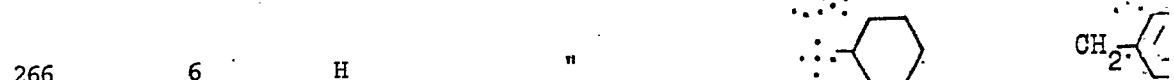
1



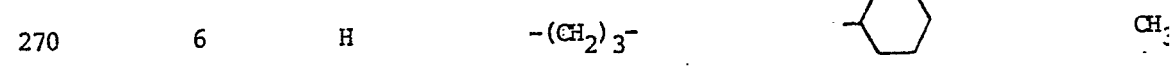
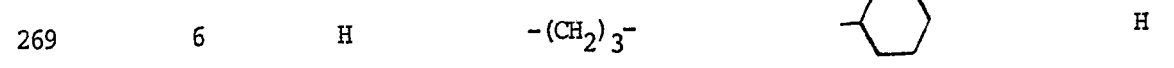
5



10



15



20



25



30

TABLA XVIII (continuación)


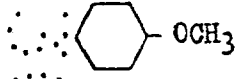
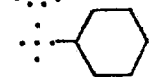
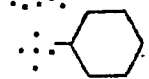









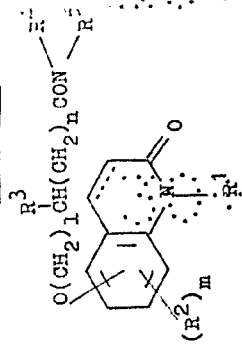
$-(CH_2)_3-$		$CH_3$	agujas cristalinas incoloras	107,5-108,5
"		H	cristales incoloros	202,5-206
"		$CH_3$	agujas cristalinas incoloras	118,5-119,5
"		$CH_2-$ 	"	185,5-187
"		$CH_2CH_2-$ 	"	163,5-164,5
$-CH_2-\overset{OH}{\underset{ }{CH}}-CH_2-$		$CH_3$	"	188-190 (desc.)
$-(CH_2)_3-$		H	"	251-252
$-(CH_2)_3-$		$CH_3$	"	184,5-186
"		$-(CH_2)_3CH_3$	"	159-160
"		$C_2H_5$	"	115,5-117
"		H	"	222,5-224

TABLA XIX



Posición de la cadena lateral sustituida

Enlace en las posiciones 3 y 4

Posición  $R^1$

Posición  $R^2$  grupo sustituido

Posición  $R^3$  grupo  $(CH_2)_n CON R^1$

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	Posición $R^1$	Posición $R^2$ grupo sustituido	Posición $R^3$ grupo $(CH_2)_n CON R^1$	$R^4$	$R^5$	Forma cristalina	P.f. (°C)
274	5	enlace sencillo	H	Br	$-(CH_2)_8-$		H	agujas cristalinas incoloras	212-212,5
275	5	"	H	$(I)_2$	$-(CH_2)_8-$		$(CH_2)_3CH_3$	"	109,5-110,5
276	8	"	H	$(Cl)_3$	"		$CH_3$	"	131-132,5
277	8	"	H	$(Cl)_2$	$-(CH_2)_3-$		$C_2H_5$	crisales rómbicos incolores	130-132
278	5	"	H	$OCH_2$	"		$CH_3$	prismas cristalinos incolores	106,5-110
279	6	doble enlace	H	Cl	$-(CH_2)-$		H	agujas cristalinas incolores	225-226
280	6	"	"	Cl	"		H	"	311,5-313 (desc.)
281	6	"	H	Cl	$-(CH_2)_3-$		$CH_3$	"	191,5-193

1

5

10

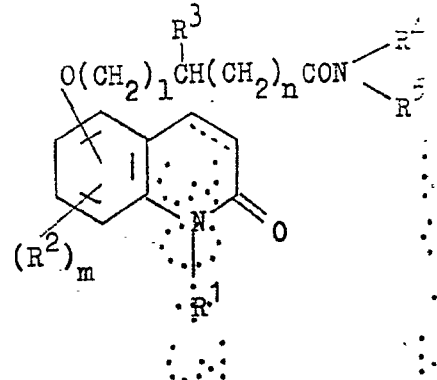
15

20

25

30

TABLA XIX



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30


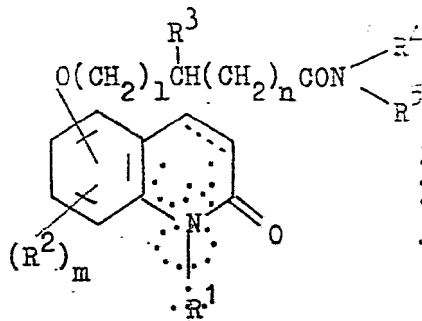


Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición al grupo R <sup>2</sup> sustituido	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	
274	5	enlace sencillo	H	Br	8	-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -
275	5	"	H	(I) <sub>2</sub>	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-
276	8	"	H	(Cl) <sub>3</sub>	5 6 7	"	-
277	8	"	H	(Cl) <sub>2</sub>	6 8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-
278	5	"	H	OCH <sub>2</sub> - 	8	"	-
279	6	doble enlace	H	Cl	5	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>   -CHCH-
280	6	"	"	Cl	"	"	-
281	6	"	H	Cl	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-

TABLA XIX



en las iones 4	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición al grupo R <sup>2</sup> sustituído	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
encillo	H	Br	8	-CH <sub>2</sub>		H	agujas cristalinas incoloras	212-212,5
	H	(I) <sub>2</sub>	6 8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	109,5-110,5
	H	(Cl) <sub>3</sub>	5 6 7	"		CH <sub>3</sub>	"	131-132,5
	H	(Cl) <sub>2</sub>	6 8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	cristales rómbicos incoloros	130-132
	H		8	"		CH <sub>3</sub>	prismas cristalinos incoloros	106,5-110
ace	H	Cl	5	-CH <sub>2</sub> -		H	agujas cristalinas incoloras	225-226
	"	Cl	"	"		H	"	311,5-313 (desc.)
	H	Cl	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	"	191,5-193

TABLA XIX (continuación)

282	6	doble enlace	CH <sub>3</sub>	Cl	5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	agujas cristali- nas de color amaril- lento pálido 137-138
283	5	enlace sencillo	H	OH	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	cristales incoloros 119-121

1

5

10

15



20

25

30



TABLA XIX (continuación)

alace	CH <sub>3</sub>	Cl	5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	agujas cristali- nas de color ama- rillento pálido	137-138
sencillo	H	OH	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	cristales incoloros	119-121

EJEMPLO 284

1 Se suspenden 2,5 g de 6- (3-carboxipropoxi) carbostirilo  
en 200 ml de cloroformo, seguido de la adición de 1,5 ml de  
5 trietilamina y después se añaden gota a gota a la solución  
agitada 1,2 g de cloruro de tionilo mientras se mantiene  
la temperatura interna a 0-20°C. Después de esta adición,  
la mezcla se agita a la misma temperatura durante una hora  
y después se agregan gota a gota 2 ml de N-metilciclohexil-  
amina, seguido de 3 horas más de agitación a la temperatura  
10 ambiente. La solución reaccionante se lava bien con solu-  
ción acuosa de carbonato potásico al 5 % y después con agua  
y ácido clorhídrico diluido y a continuación se seca sobre  
sulfato sódico anhidro. Después de separar el disolvente por  
15 destilación, el residuo se refina por cromatografía en colum-  
na de gel de sílice (gel de sílice: Wakogel C-200; eluyente:  
cloroformo-metanol 10:1 en volumen) y después se recristali-  
za de cloroformo-metanol para obtener 0,4 g de 6-[3-(N-metil-  
N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo con un punto  
de fusión de 184,5-186°C.

EJEMPLO 285

20 Se suspenden 2,6 g de 5-(3-carboxi-2-metilpropoxi)-3,4-  
dihidrocarbostirilo en 200 ml de cloruro de metileno, segui-  
do de adición de 2 ml de piridina. Después se añaden gota a  
gota a esta solución 1,4 g de cloruro de tionilo mientras se  
25 mantiene la temperatura interna a 0-20°C. Una vez terminada  
la adición, la mezcla se agita de nuevo a la misma tempera-  
tura durante una hora y después se agregan gota a gota 2 ml  
de N-etilciclohexilamina, seguido de 4 horas más de agita-  
ción a la temperatura ambiente. La solución reaccionante se  
30 lava bien con una solución acuosa de carbonato potásico y

1 después con agua y ácido clorhídrico diluído y a continua-  
ción se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después se destila  
el disolvente y el residuo resultante se aísla y refina por  
5 cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice:  
Wakogel C-200; eluyente: cloroformo-metanol 20:1 en volumen)  
y después se recristaliza de ligrofna-benceno para dar 0,6 g  
de 5-[3-(N-ciclohexil-N-étilaminocarbonil)-2-metilpropoxi]-  
3,4-dihidrocarbostirilo en forma de agujas cristalinas inco-  
loras, p.f. 114-115,5°C.

10

EJEMPLOS 286-316

15

Los compuestos indicados en las Tablas XX a XXII dadas a  
continuación se obtienen por un método similar al de los Ejem-  
plos 284 y 285. Los respectivos compuestos de las Tablas XX,  
XXI y XXII están expresados por los símbolos dados en las  
fórmulas generales (1-1), (1-2) y (1-3), respectivamente.

20

25

30

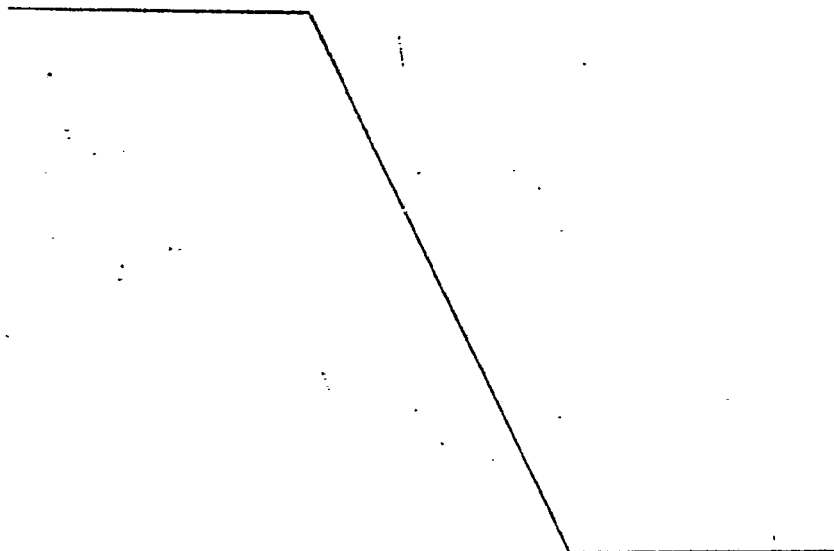
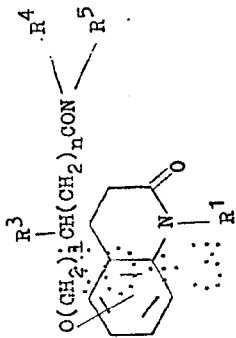


TABLA XX



Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
286	5	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -		H	crisales amarillentos pálidos	286-288,5 (desc.)
287	5	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>			H	H	agujas cristalinas incoloras	141,5-142
288	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	H	"	207-208,5
289	6	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		H	H	"	104-105,5
290	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -				"	49-52
291	6	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	104,5-106,5
292	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		"	"	crisales incoloros	31-35
293	7	H			H	H	agujas cristalinas incoloras	182,5-183
294	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -				"	182-184

1

5

10

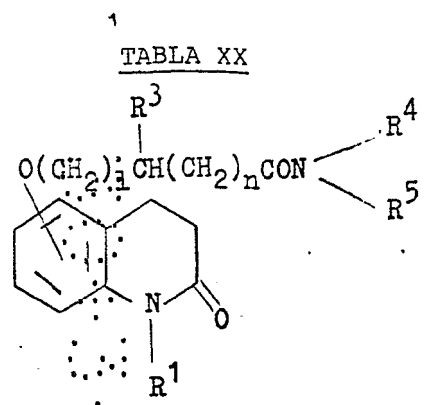
15

20

25

30

TABLA XX



1

5

10

15

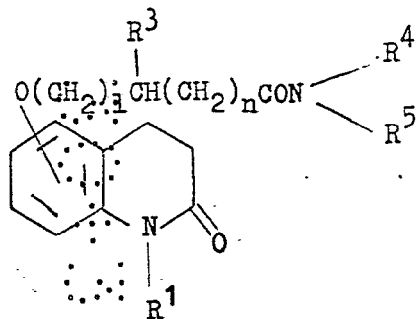
20

25

30

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> <sup>R<sup>3</sup></sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	
286	5	H	-CH <sub>2</sub> -		H	cr
287	5	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>			H	ag
288	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	
289	6	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		H	
290	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -			
291	6	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	
292	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		"	cl
293	7	H			H	α
294	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -			

TABLA XX



(1-1)

$\begin{array}{c} R^3 \\   \\ \text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CH}(\text{CH}_2)_n \\   \\ \text{I}_2 \end{array}$	$R^4$	$R^5$	Forma cristalina	P.f. (°C)
$-\text{CH}_2^-$		H	cristales amarillentos pálidos	286-288,5 (desc.)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}- \end{array}$		H	agujas cristalinas incolores	141,5-142
$-(\text{CH}_2)_3^-$		H	"	207-208,5
$-(\text{CH}_2)_6^-$		H	"	104-105,5
$-(\text{CH}_2)_6^-$		$\text{CH}_2$	"	49-52
$-(\text{CH}_2)_3^-$		$\text{CH}_3$	"	104,5-106,5
$-(\text{CH}_2)_3^-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2$	"	cristales incoloros	31-35
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}- \end{array}$		H	agujas cristalinas incolores	182,5-183
$-(\text{CH}_2)_3^-$			"	182-184

TABLA XX (continuación)


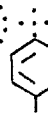
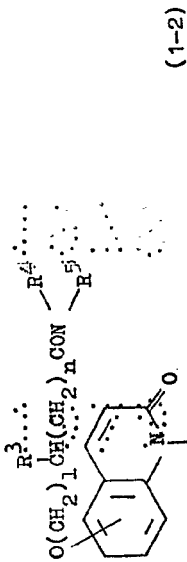








295	6	H	$-(CH_2)_3-$		$(CH_2)_3CH_3$	cristales rómbicos incoloros	108-110
296	6	H	"		$CH_3$	agujas cristalinas incoloras	144-146

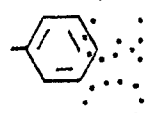
TABLA XXI



	Posición de la Et. cadena lateral nº sustituida	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> $(CH_2)_1CH(CH_2)_n$	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P. f. (°C)
297	8	H	$-CH_2-$		H	agujas cristalinas incoloras	192,5-193,5
298	6	H	$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ -CH- \end{matrix}$		$CH_3$	placas cristalinas incoloras	172-176
299	6	H	$-(CH_2)_3-$		$C_2H_5$	"	150,5-153
300	6	H	"		$-CH_2CH_2-$ 	"	163,5-164,5
301	6	H	$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ -CH_2CHCH_2- \end{matrix}$		$CH_3$	agujas cristalinas incoloras	146-149
302	6	$CH_2-$ 	$-(CH_2)_3-$		"	"	107,5-108,5

1

TABLA XX (continuación)

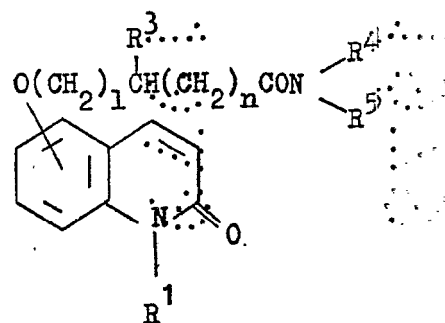
295 6 H  $-(CH_2)_3-$    $(CH_2)_3CH$

5

296 6 H "   $CH_3$

TABLA XXI

10



15

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> $(CH_2)_1CH(CH_2)_n$	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
--------	--	----------------	--	----------------	----------------

297 8 H  $-CH_2-$   H

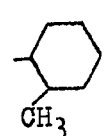
20

298 6 H  $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ -CH- \end{matrix}$    $CH_3$

299 6 H  $-(CH_2)_3-$    $C_2H_5$

25

300 6 H "   $-CH_2CH_2-$  

301 6 H  $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ -CH_2CHCH_2- \end{matrix}$    $CH_3$

30


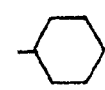

302 6  $CH_2$    $-(CH_2)_3-$   H

TABLA XX (continuación)

$-(CH_2)_3-$    $(CH_2)_3CH_3$  cristales rómbicos  
incoloros 108-110


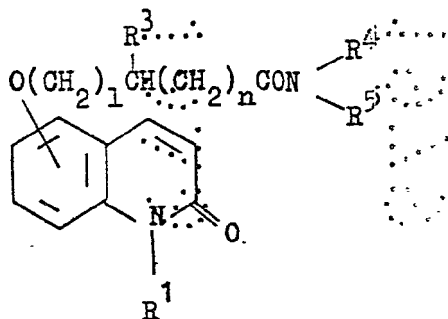
"   $CH_3$  agujas cristalinas  
incoloras 144-146

TABLA XXI



(1-2)



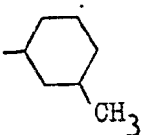


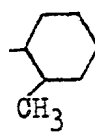

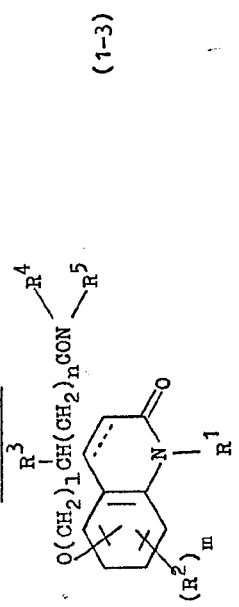
$R^3$   $CH(CH_2)_n$	$R^4$	$R^5$	Forma cristalina	P.f. (°C)
$i_2-$	$-CH_2-$ 	H	agujas cristalinas incoloras	192,5-193,5
$i_3$ I-		$CH_3$	placas cristalinas incoloras	172-176
$(CH_2)_3-$		$C_2H_5$	"	150,5-153
"		$-CH_2CH_2-$ 	"	163,5-164,5
$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ H_2CHCH_2- \end{matrix}$		$CH_3$	agujas cristalinas incoloras	146-149
$(CH_2)_3-$		"	"	107,5-108,5

TABLA XXI (continuación)

303	6	H	$-(CH_2)_3-$		H	cristales incoloros	202,5-206
304	6	CH <sub>3</sub>	"		CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas incoloras	118,5-119,5
305	6	H	"			"	185,5-187
306	5	CH <sub>3</sub>	$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ -CH- \end{matrix}$		H	"	189-190
307	5	H	$-CH_2-$		H	"	202-204,5

TABLA XXII



Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición del grupo R <sup>3</sup> sustituido	(CH <sub>2</sub> ) <sub>l</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P. f. (°C)
308	5	enlace sencillo	H	Br	8	$-CH_2-$		H	agujas cristalinas incoloras	212-212,5
309	5	"	H	(I) <sub>2</sub>	6 8	$-(CH_2)_3-$		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	109,5-110,5
310	8	"	H	(Cl) <sub>3</sub>	5 6 7	"		CH <sub>3</sub>	"	131-132,5
311	5	"	H	(Cl) <sub>2</sub>	6 8	$-(CH_2)_3-$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	cristales rómbicos incoloros	130-132

1

5

10

15

20

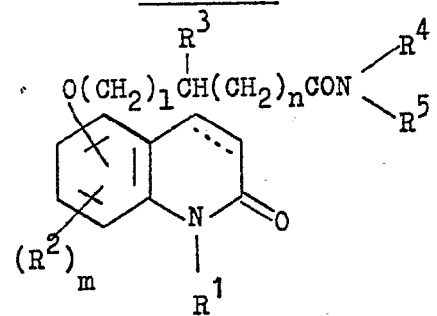
25

30

TABLA XXI (continuación)

1	303	6	H	$-(CH_2)_3-$		H
5	304	6	CH <sub>3</sub>	"		CH <sub>3</sub>
	305	6	H	"		CH <sub>2</sub> -
10	306	5	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -CH- \end{array}$		H
	307	5	H	$-CH_2-$	$\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -CHCH_2- \end{array}$	H

TABLA XXII



20	Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición del grupo R <sup>3</sup> sustituido	$\begin{array}{c} R^3 \\   \\ (CH_2)_1 CH(CH_2)_n \end{array}$
	308	5	enlace sencillo	H	Br.	8	$-CH_2-$ CH <sub>2</sub>
25	309	5	"	H	(I) <sub>2</sub>	6 8	$-(CH_2)_3-$
	310	8	"	H	(Cl) <sub>3</sub>	5 6 7	"
30	311	5	"	H	(Cl) <sub>2</sub>	6 8	$-(CH_2)_3-$

TABLA XXI (continuación)


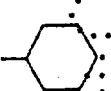
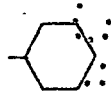

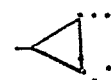
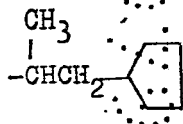
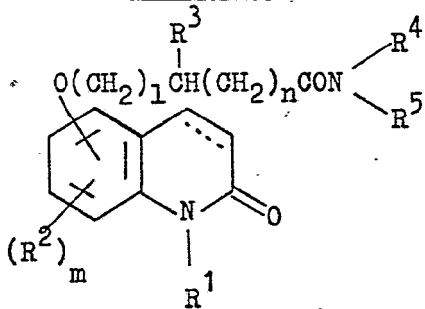
$(\text{CH}_2)_3^-$		H	cristales incoloros	202,5-206
"		$\text{CH}_3$	agujas cristalinas incoloras	118,5-119,5
"		$\text{CH}_2$ - 	"	185,5-187
$\text{H}_3$		H	"	189-190
$\text{H}_2^-$		H	"	202-204,5

TABLA XXII



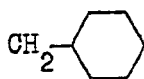



as	$\text{R}^1$	$(\text{R}^2)_m$	Posición del grupo $\text{R}^3$ sus tituido	$(\text{CH}_2)_1\overset{\text{R}^3}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_n$	$\text{R}^4$	$\text{R}^5$	Forma cristalina	P.f. (°C)
lo	H	Br.	8	$-\text{CH}_2^-$		H	agujas cristalinas incoloras	212-212,5
	H	$(\text{I})_2$	6 8	$-(\text{CH}_2)_3^-$		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	"	109,5-110,5
	H	$(\text{Cl})_3$	5 6 7	"		$\text{CH}_3$	"	131-132,5
	H	$(\text{Cl})_2$	6 8	$-(\text{CH}_2)_3^-$		$\text{C}_2\text{H}_5$	cristales rómbicos incoloros	130-132

TABLA XXII (continuación)

Posición de la Etl. cadena lateral n° sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	R <sup>1</sup> (R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición del grupo R <sup>3</sup> sustituido	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
312	enlace sencillo	H OCH <sub>2</sub>	8		CH <sub>3</sub>	prismas cristalinos incoloros	106,5-110
313	doble enlace	H Cl	5		H	agujas cristalinas incoloras	225-226
314	"	H Cl	"		H	"	311,5-313 (desc.)
315	"	H Cl	"		CH <sub>3</sub>	"	191,5-193
316	"	CH <sub>3</sub> Cl	"		"	agujas cristalinas de color amarillento pálido	137-138

1

5

10

15

20

25

80

TABLA XXII (continuación)

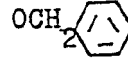
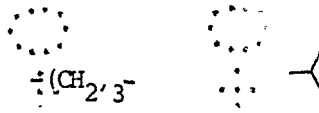
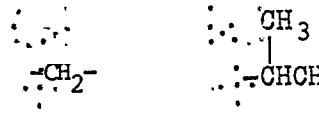







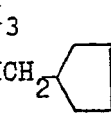

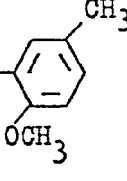


1	Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición del grupo R <sup>2</sup> sustituido	$(CH_2)_1 \overset{R^3}{\underset{R^2}{CH}} (CH_2)_n$
5	312	5	enlace sencillo	H		8	
	313	6	doble enlace	H	Cl	5	
10	314	6	"	H	Cl	"	
	315	6	"	H	Cl	"	
15	316	6	"	CH <sub>3</sub>	Cl	"	
20							
25							
30							

TABLA XXII (continuación)

as	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posición del grupo R <sup>2</sup> sustituido	R <sup>3</sup> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> -CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
llo	H	OCH <sub>2</sub> - 	8	 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2,3</sub> -		CH <sub>3</sub>	prismas cristalinos incoloros	106,5-110
	H	Cl	5	 -CH <sub>2</sub> -		H	agujas cristalinas incoloras	225-226
	H	Cl	"	 "		H	"	311,5-313 (desc.)
	H	Cl	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	"	191,5-193
	CH <sub>3</sub>	Cl	"	"		"	agujas cristalinas de color amarillento pálido	137-138



EJEMPLO 319

1 Se añaden 1,6 g de 6-hidroxicarboestirilo, 0,7 g de  
etóxido sódico, 1,6 g de yoduro sódico y 2,4 g de N-metil-N-  
5 (4-clorobutiril)anilina a 30 ml de etanol y se calienta a  
reflujo con agitación durante 6 horas. Una vez terminada  
la reacción, la solución se vierte en 200 ml de solución  
saturada de cloruro sódico y los cristales precipitados se  
separan por filtración y se lavan con agua. Los cristales  
10 crudos obtenidos se recristalizan de cloroformo-éter de pe-  
tróleo para dar 1,3 g de 6-[3-(N-metilanilino-carbonil)pro-  
poxi]carboestirilo en forma de agujas cristalinas incoloras  
con un punto de fusión de 187-189°C.

EJEMPLO 320

15 Se disuelven 0,5 g de sodio metálico en 50 ml de meta-  
nol mientras se enfría con hielo y a esta solución se añ-  
den 3,2 g de 6-hidroxi-3,4-dihidrocarboestirilo, 3,2 g de  
yoduro sódico y 4,6 g de N-(4-clorobutiril)ciclohexilamina,  
seguido de 5 horas a reflujo con agitación. Una vez termina-  
da la reacción, la solución se vierte en 400 ml de solución  
20 saturada de NaCl y los cristales precipitados se separan por  
filtración y se lavan con agua. Los cristales crudos resul-  
tantes se recristalizan de metanol para obtener 3,1 g de  
6-[3-(N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarboesti-  
rilo en forma de agujas cristalinas incoloras con un punto  
25 de fusión de 220-221°C.

EJEMPLO 321

30 Se añaden 1,6 g de 6-hidroxicarboestirilo, 1,4 g de car-  
bonato potásico, 1,6 g de yoduro sódico y 0,5 g de N-metil-N-  
(4-clorobutiril)ciclohexilamina a 30 ml de dimetilformamida  
y la mezcla se agita a 70-80°C durante 4 horas. Una vez ter-

1 minada la reacción, la solución se vierte en 200 ml de solu-  
ción saturada de NaCl y los cristales precipitados se separan  
por filtración y se lavan con agua. Los cristales crudos re-  
sultantes se recrystalizan de cloroformo-etanol para obtener  
5 1,5 g de 6-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi]car-  
bostirilo en forma de agujas cristalinas incoloras con un  
punto de fusión de 184,5-186°C.

EJEMPLOS 322-384

10 Los compuestos indicados en la siguiente Tabla XXIII  
se obtienen de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos  
317 a 321.

15

20

25

30

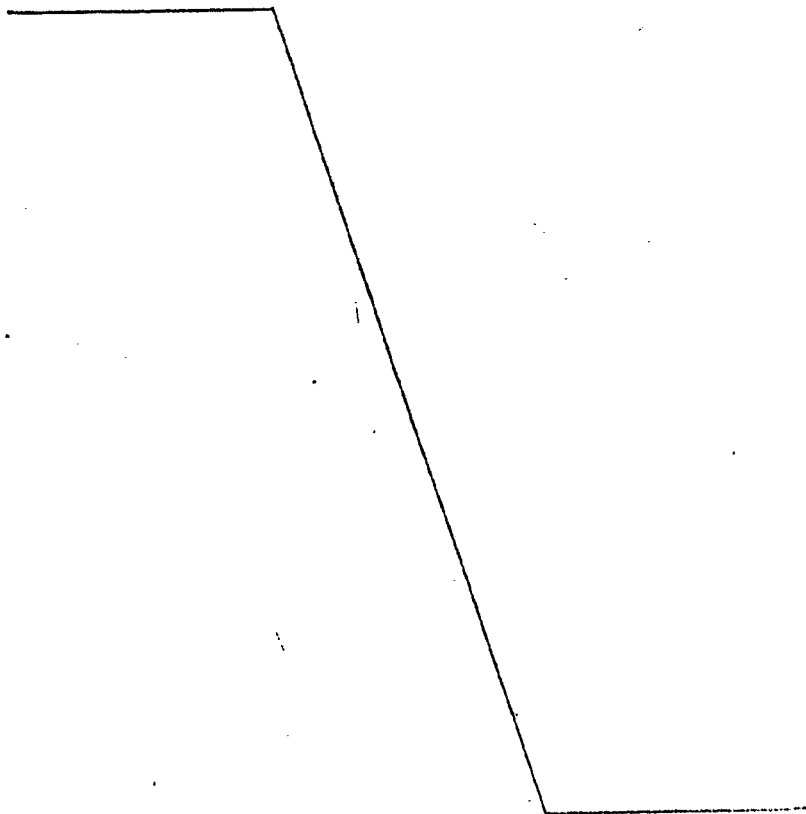
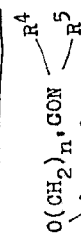


TABLA XXIII



Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
322	5	enlace sencillo	3		-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	agujas cristalinas incoloras	116,5-118
323	5	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	179,5-180,5
324	5	"	3		H	"	211-212,5
325	5	doble enlace	3		-CH <sub>3</sub>	"	172,5-174
326	5	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	216,5-218,5
327	5	enlace sencillo	4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	121-123,5
328	6	"	1		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	crisales rómicos incoloros	133-135
329	6	"	1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	111-113
330	6	"	1		H	agujas cristalinas incoloras	197-198
331	6	"	1		H	"	191,5-192,5

1

5

10

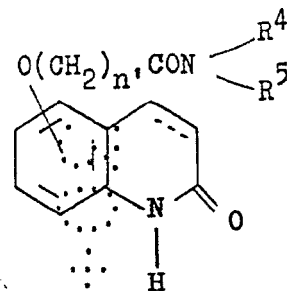
15

20

25

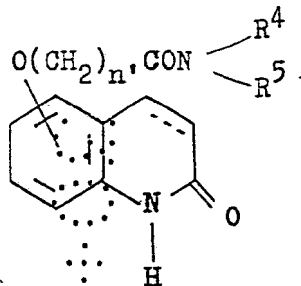
80

TABLA XXIII



Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
322	5	enlace sencillo	3		-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
323	5	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
324	5	"	3		H
325	5	doble enlace	3		-CH <sub>3</sub>
326	5	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
327	5	enlace sencillo	4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
328	6	"	1		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
329	6	"	1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
330	6	"	1		H
331	6	"	1		H

TABLA XXIII



n'	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
llo 3		-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	agujas cristalinas incoloras	116,5-118
3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	179,5-180,5
3		H	"	211-212,5
3		-CH <sub>3</sub>	"	172,5-174
3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	216,5-218,5
llo 4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	121-123,5
1		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	cristales rómbicos incoloros	133-135
1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	111-113
1		H	agujas cristalinas incoloras	197-198
1		H	"	191,5-192,5

TABLA XXIII (continuación)














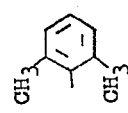

1	332	6	6	enlace sencillo	3		-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	agujas cristalin incoloras	105-107
5	333	6	6	"	3			"	182-184
10	334	6	6	"	3		H	placas cristalin incoloras	186-187
10	335	6	6	"	3		-CH <sub>3</sub>	agujas cristalin incoloras	129,5-131,5
10	336	6	6	"	3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	cristales rómbicos incoloros	108-110
15	337	6	6	"	3			agujas cristalin incoloras	201-205
15	338	6	6	"	3		H	"	186-187,5
20	339	6	6	"	3		H	"	265-266 (desc.)
20	340	6	6	"	3		H	cristales rómbicos incoloros	214-215 (desc.)
25	341	6	6	"	4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	agujas cristalin incoloras	109,5-111,5
25	342	6	6	"	4		-CH <sub>3</sub>	cristales rómbicos incoloros	129,5-131
80	343	6	6	"	4		H	agujas cristalin incoloras	183-184,5
80	344	6	6	doble enlace	3		H	"	251-252

TABLA XXIII (continuación)

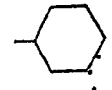
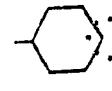

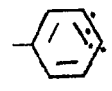
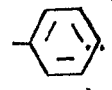

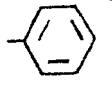
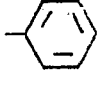

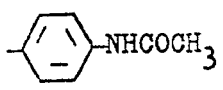
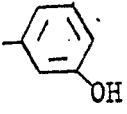
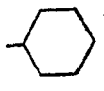
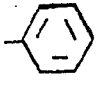
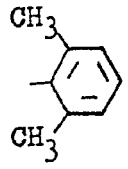
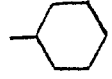
1						
	332	6	enlace sencillo	3		-CH <sub>2</sub> CH=CH
5	333	6	"	3		
	334	6	"	3		H
10	335	6	"	3		-CH <sub>3</sub>
	336	6	"	3		-(CH <sub>2</sub> )
	337	6	"	3		
15	338	6	"	3		H
	339	6	"	3		H
20	340	6	"	3		H
	341	6	"	4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH
25	342	6	"	4		-CH <sub>3</sub>
	343	6	"	4		H
30	344	6	doble enlace	3		H

TABLA XXIII (continuación)










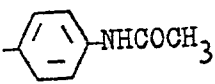
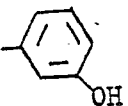


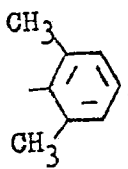



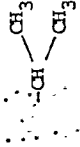





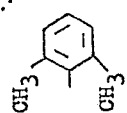


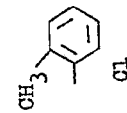

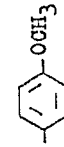

llo	3		$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	agujas cristalinas incoloras	105-107
	3			"	182-184
	3		H	placas cristalinas incoloras	186-187
	3		$-\text{CH}_3$	agujas cristalinas incoloras	129,5-131,5
	3		$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	cristales rómbicos incoloros	108-110
	3			agujas cristalinas incoloras	201-205
	3		H	"	186-187,5
	3		H	"	265-266 (desc.)
	3		H	cristales rómbicos incoloros	214-215 (desc.)
	4		$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	agujas cristalinas incoloras	109,5-111,5
	4		$-\text{CH}_3$	cristales rómbicos incoloros	129,5-131
	4		H	agujas cristalinas incoloras	183-184,5
ace	3		H	"	251-252

TABLA XXIII (continuación)

345	6	6	doble enlace	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	agujas cristalinas incoloras	167,5-169
346	6	6	"	3			"	174-175
347	6	6	"	3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	159-160
348	6	6	"	3			"	228,5-230,5
349	6	6	"	3			"	180-181,5
350	6	6	"	3		H	"	251,5-253
351	6	6	"	3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	115,5-117
352	6	6	"	3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	159-160,5
353	6	6	"	3		-CH <sub>3</sub>	"	143-143,5
354	6	6	"	3		H	"	222,5-224
355	6	6	"	3		H	"	236-237
356	6	6	"	4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	151-153,5

1

5

10

15

20

25

30

TABLA XXIII (continuación)

1

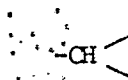
345 6 doble enlace 3



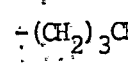
-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

5

346 6 " 3

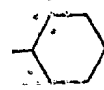


347 6 " 3



10

348 6 " 3

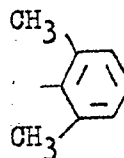


349 6 " 3



15

350 6 " 3



H

351 6 " 3



-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

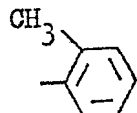
20

352 6 " 3



-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

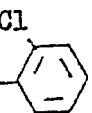
353 6 " 3



-CH<sub>3</sub>

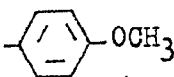
25

354 6 " 3



H

355 6 " 3



H

356 6 " 4



-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>

30

TABLA XXIII (continuación)



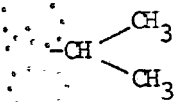
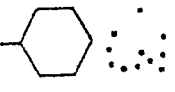
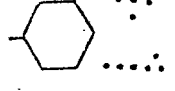



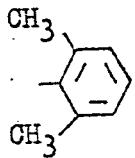


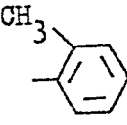
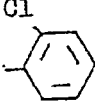
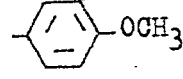






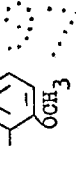


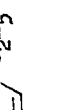

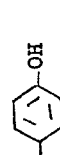

3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	agujas cristalinas incoloras	167,5-169
3			"	174-175
3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	159-160
3			"	228,5-230,5
3			"	180-181,5
3		H	"	251,5-253
3		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	115,5-117
3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	159-160,5
3		-CH <sub>3</sub>	"	143-143,5
3		H	"	222,5-224
3		H	"	236-237
4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	151-153,5

TABLA XXIII (continuación)

357	5	enlace sencillo	3		H	agujas cristalinas incoloras	241,5-242
358	5	"	3		H	"	206-207
359	5	"	6		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	placas cristalinas incoloras	129-131,5
360	5	doble enlace	3		CH <sub>3</sub>	copos cristalinos incoloros	223-225 (desc.)
361	5	"	3		H	placas cristalinas incoloras	171-175
362	5	"	3		H	agujas cristalinas incoloras	241-242 (desc.)
363	6	enlace sencillo	1		H	"	202,5-204
364	6	enlace doble	1		CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas de CO <sub>2</sub> por amarillento pálido	131-133,5
365	6	enlace sencillo	3		CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas incoloras	108-112
366	6	"	3		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	110-111,5
367	6	doble enlace	3		H	"	209-210
368	6	"	3		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	182-184,5

1

5

10

15

20

25

30

TABLA XXIII (continuación)

1

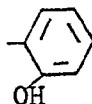
357 5 enlace sencillo 3



H

5

358 5 " 3



H

359 5 " 6



C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

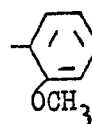
360 5 doble enlace 3



CH<sub>3</sub>

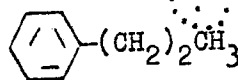
10

361 5 " 3



H

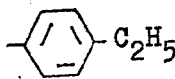
362 5 " 3



H

15

363 6 enlace sencillo 1



H

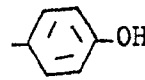
364 6 enlace doble 1



CH<sub>3</sub>

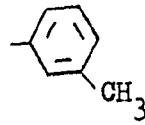
20

365 6 enlace sencillo 3



CH<sub>3</sub>

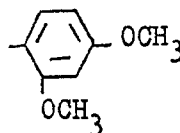
366 6 " 3



C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

25

367 6 doble enlace 3



H

368 6 " 3



CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

30

TABLA XXIII (continuación)


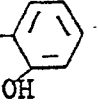


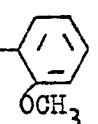
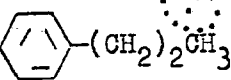
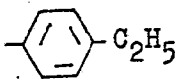

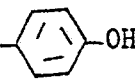
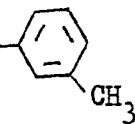
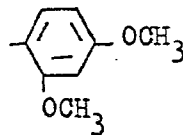





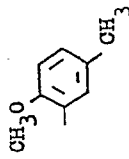


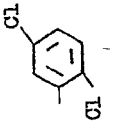




3		H	agujas cristalinas incoloras	241,5-242
3		H	"	206-207
6		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	placas cristalinas incoloras	129-131,5
3		CH <sub>3</sub>	copos cristalinos incoloros	223-225 (desc.)
3		H	placas cristalinas incoloras	171-175
3		H	agujas cristalinas incoloras	241-242 (desc.)
1		H	"	202,5-204
1		CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas de co lor amarillento pálido	131-133,5
3		CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas incoloras	108-112
3		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	110-111,5
3		H	"	209-210
3		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	182-184,5

TABLA XXIII (continuación)

369	6	6	doble enlace	4		$(CH_2)_3CH_3$	agujas cristalinas incoloras	151-153,5
370	6	6	enlace sencillo	6		$C_2H_5$	"	111-112,5
371	6	6	"	6		$CH_2CH_2CH_3$	"	90,5-92
372	7	3	"	3		$CH_3$	cristales rómbicos incoloros	114,5-117
373	8	1	doble enlace	1		H	agujas cristalinas incoloras	235-236
374	8	1	"	1		$CH_3$	cristales rómbicos incoloros	176-178
375	8	3	enlace sencillo	3		$CH_3$	"	141-142
376	8	3	"	3		H	"	193-195,5
377	6	3	doble enlace	3		$C_2H_5$	agujas cristalinas incoloras	150-152
378	6	3	"	3		"	"	158-160
379	6	3	"	3		"	"	145-147
380	6	3	"	3		"	"	143-144,5

1

5

10

15

20

25

30

TABLA XXIII (continuación)

1

5

10

15

20

25

30

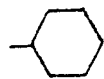
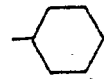

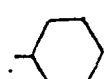
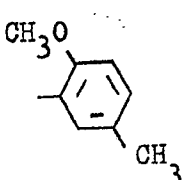
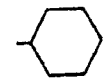
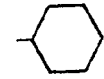
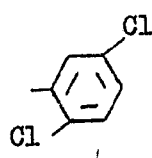




369	6	doble enlace	4		$(CH_2)_3CH_3$	ag
370	6	enlace sencillo	6		$C_2H_5$	
371	6	"	6		$CH_2CH_2CH_3$	
372	7	"	3		$CH_3$	cr
373	8	doble enlace	1		H	ag
374	8	"	1		$CH_3$	cr
375	8	enlace sencillo	3		$CH_3$	
376	8	"	3		H	
377	6	doble enlace	3		$C_2H_5$	agu
378	6	"	3		"	
379	6	"	3		"	
380	6	"	3		"	

TABLA XXIII (continuación)

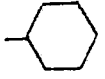
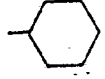
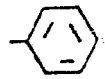
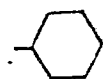
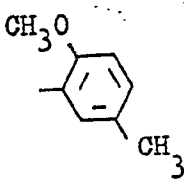
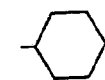
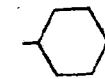
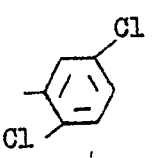


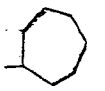
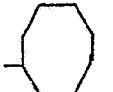




4		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	agujas cristalinas incoloras	151-153,5
6		$\text{C}_2\text{H}_5$	"	111-112,5
6		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	"	90,5-92
3		$\text{CH}_3$	cristales rómbicos incoloros	114,5-117
1		H	agujas cristalinas incoloras	235-236
1		$\text{CH}_3$	cristales rómbicos incoloros	176-178
3		$\text{CH}_3$	"	141-142
3		H	"	193-195,5
3		$\text{C}_2\text{H}_5$	agujas cristalinas incoloras	150-152
3		"	"	158-160
3		"	"	145-147
3		"	"	143-144,5

TABLA XXIII (continuación)

381	6	doble enlace	3		$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	agujas cristalinas incolores	156,5-157,5
382	6	"	3		$(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	"	129-132
383	6	"	3		$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	crisales incoloros	100-103
384	6	enlace sencillo	3		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	crisales rómbicos incolores	142-143,5

1

5

10

15

20

25

30

TABLA XXIII (continuación)

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30









381	6	doble enlace	3		$(CH_2)_4CH_3$
382	6	"	3		$(CH_2)_5CH_3$
383	6	"	3		$(CH_2)_7CH_3$
384	6	enlace sencillo	3		$(CH_2)_3CH_3$

TABLA XXIII (continuación)

3		$(CH_2)_4CH_3$	agujas cristalinas incoloras	156,5-157,5
3		$(CH_2)_5CH_3$	"	129-132
3		$(CH_2)_7CH_3$	crisales incoloros	100-103
3		$(CH_2)_3CH_3$	crisales r6mbicos incoloros	142-143,5

EJEMPLO 385

Se añaden 1,6 g de 6-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo, 1,4 g de carbonato potásico, 1,6 g de yoduro sódico y 2,7 g de N-(4-clorobutiril)-2-ciclopentil-1-metiletilamina a 30 ml de dimetilformamida y la mezcla se agita a 70-80°C durante 3,5 horas. Una vez terminada la reacción, la solución se vierte en 200 ml de solución saturada de NaCl y los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con agua. Los cristales resultantes se recristalizan de cloroformo-éter de petróleo para dar 3,4 g de 6-[3-[N-(2-ciclopentil-1-metiletilaminocarbonil] propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo en forma de agujas cristalinas incoloras con un punto de fusión de 138-139,5°C.

EJEMPLOS 386-388

Los compuestos de la siguiente Tabla XXIV se obtienen de la misma forma que en el Ejemplo 385.

20

25

30

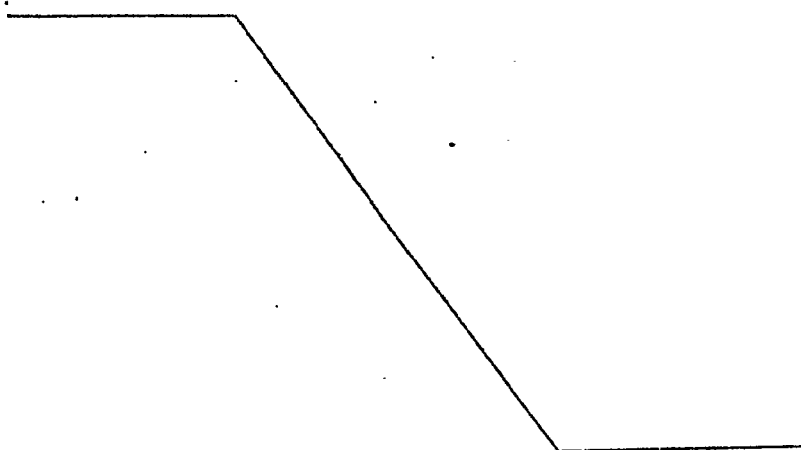
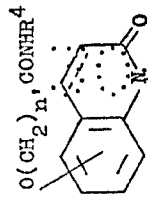


TABLA XXIV



Ej. n°	Enlace en las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
386	enlace sencillo	3		agujas cristalinas incoloras	170-172
387	"	1		"	174,5-176
388	doble enlace	3		"	173-175

1

5

10

15

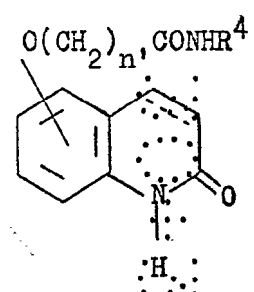
20

25

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

TABLA XXIV



Ej. nº	Enlace en las posiciones 3 y 4	n'	R <sup>4</sup>		
386	enlace sencillo	3	$-CH_2-$		
387	"	1	$-CH_2-$		
388	doble enlace	3	$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ -CHCH_2- \end{matrix}$		

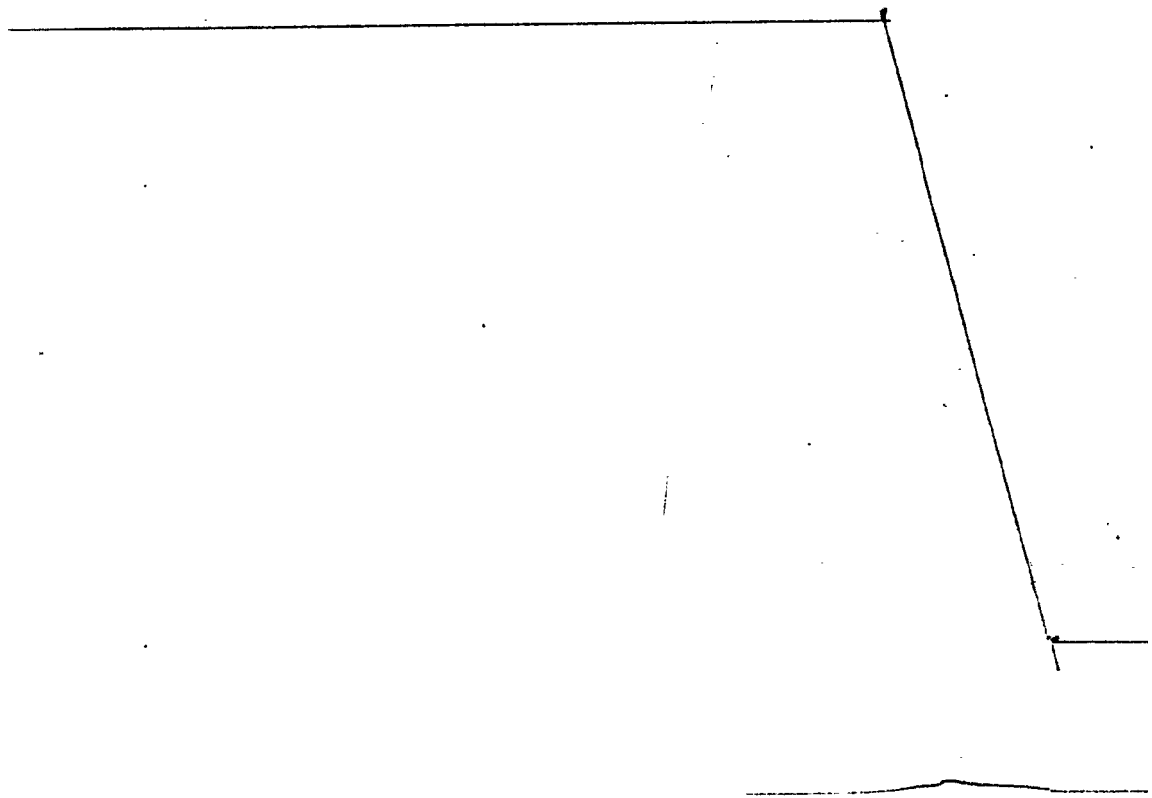
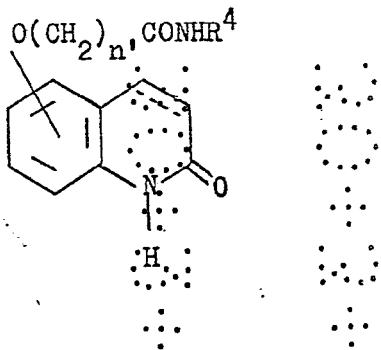


TABLA XXIV



$n'$	$R^4$	Forma cristalina	P.f. (°C)
3		agujas cristalinas incoloras	170-172
1		"	174,5-176
3		"	173-175

EJEMPLO 389

1 Se añaden 1,75 g de 1-metil-6-hidroxicarboestirilo,  
1,8 g de carbonato potásico y 0,5 g de yoduro potásico a  
50 ml de dimetilformamida y después se agregan gota a gota  
5 gradualmente 2,8 g de N-metil-N-(4-clorobutiril)ciclohexil-  
amina a esta solución a 60-70°C con agitación, seguido de  
agitación adicional durante 4 horas a la misma temperatura  
y separación del disolvente por destilación. El residuo se  
disuelve en 200 ml de cloroformo, se lava con ácido clorhí-  
10 drico diluido, una solución acuosa al 1 % de NaOH y agua y  
después se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después de se-  
parar la materia inorgánica por filtración, el filtrado se  
concentra y el residuo se cristaliza de éter de petróleo.  
Los cristales obtenidos se recrystalizan de benceno-ligroína  
15 para producir 0,6 g de 1-metil-6-[3-(N-ciclohexil-N-metil-  
aminocarbonil)propoxi]carboestirilo en forma de agujas cris-  
talinas incoloras con un punto de fusión de 118,5-119,5°C.

EJEMPLO 390

20 Se añaden 3,4 g de 1-metil-6-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo,  
0,9 g de hidróxido potásico, 3,2 g de yoduro sódico  
y 5,0 g de N-metil-N-(4-clorobutiril)ciclohexilamina a 50 ml  
de dimetilsulfóxido y se agita a 70-80°C durante 4,5 horas.  
Una vez terminada la reacción, la solución se vierte en 400  
25 ml de solución saturada de NaCl y los cristales precipitados  
se separan por filtración y se lavan con agua. Los cristales  
crudos resultantes se recrystalizan de ligroína para obte-  
ner 3,1 g de 1-metil-6-[3-(N-ciclohexil-N-metilaminocarbonil)-  
propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo en forma de agujas crista-  
30 linas incoloras con un punto de fusión de 104,5-106,5°C.

EJEMPLO 391

1 Se añaden 1,6 g de 5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo,  
0,8 g de piridina, 1,8 g de yoduro potásico y 3,1 g de N-  
5 etil-N-(4-cloro-3-metilbutiril)ciclohexilamina a 30 ml de  
dioxano y la mezcla se calienta a reflujo con agitación du-  
rante 12 horas. Una vez terminada la reacción, la solución  
se vierte en 200 ml de solución saturada de NaCl y los cris-  
tales precipitados se separan por filtración. Los cristales  
crudos se disuelven en 50 ml de cloroformo y la capa orgánica  
10 se lava dos veces con 50 ml cada vez de NaOH 1N y después  
con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro, seguido de  
separación del disolvente por destilación. El residuo re-  
sultante se recristaliza de ligroína-benceno para producir  
0,9 g de 5-[3-(N-etil-N-ciclohexilaminocarbonil)-2-metilpro-  
15 poxi]-3,4-dihidrocarbostirilo en forma de agujas cristalinas  
incoloras con un punto de fusión de 114-115,5°C.

EJEMPLO 392

20 Se disuelven 0,5 g de sodio metálico en 50 ml de meta-  
nol enfriando con hielo, seguido de la adición de 3,4 g de  
1-metil-6-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo, 3,2 g de yoduro  
sódico y 5,0 g de N-metil-N-(4-clorobutiril)ciclohexilamina  
y agitación a reflujo durante 4,5 horas. Después de la reac-  
ción, la solución se vierte en 400 ml de solución saturada  
de NaCl y los cristales precipitados se separan por filtra-  
25 ción y se lavan con agua. Los cristales crudos resultantes  
se recristalizan de ligroína para producir 2,9 g de 1-metil-  
6-[3-(N-ciclohexil-N-metilaminocarbonil)propoxi]-3,4-dihidro-  
carbostirilo en forma de agujas cristalinas incoloras con  
un punto de fusión de 104,5-106,5°C.

EJEMPLO 393

1 Se añaden 1,6 g de 6-hidroxicarboestirilo, 0,7 g de  
etóxido sódico, 1,6 g de yoduro sódico y 3,3 g de N-etil-N-  
5 (4-cloro-3-metilbutiril)-2-metilciclohexilamina a 30 ml de  
etanol y la mezcla se calienta a reflujo con agitación duran-  
te 5 horas. Una vez terminada la reacción, la solución se  
vierte en 200 ml de solución saturada de NaCl y los cristala-  
les precipitados se separan por filtración y se lavan con  
agua. Los cristales crudos resultantes se recristalizan de  
10 benceno-ligroína para obtener 1,4 g de 6-[3-[N-metil-N-(2-  
metilciclohexil)aminocarbonil]-2-metilpropoxi]carboestirilo  
con un punto de fusión de 146-149°C.

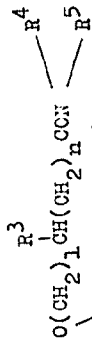
EJEMPLO 394

15 Se añaden 1,6 g de 6-hidroxicarboestirilo, 1,4 g de  
carbonato potásico, 1,6 g de yoduro sódico y 3,3 g de N-etil-  
N-(4-cloro-3-metilbutiril)-2-metilciclohexilamina a 30 ml  
de dimetilformamida y se agita a 70-80°C durante 4,5 horas.  
Una vez terminada la reacción, la solución se vierte en  
20 200 ml de solución saturada de NaCl y los cristales precipita-  
dos se separan por filtración y se lavan con agua. Los cris-  
tales crudos resultantes se recristalizan de benceno-ligroína  
para producir 1,4 g de 6-[3-[N-metil-N-(2-metilciclohe-  
xil)aminocarbonil]-2-metilpropoxi]carboestirilo con un punto  
de fusión de 146-149°C.

EJEMPLOS 395-469

25 Los compuestos de las Tablas XXV a XXVII dadas a con-  
tinuación se obtienen por los procedimientos de los Ejemplos  
389 a 394. Los compuestos respectivos en estas tablas están  
explicados por los símbolos dados en las fórmulas generales  
30 (1-1), (1-2), y (1-3), respectivamente.

TABLA XXV



(1-1)

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
395	5	H	-CH <sub>2</sub> -		H	cris <span>ta</span> les amarillos p <span>á</span> lidos	286-288,5 (desp.)
396	5	CH <sub>3</sub>	"		H	agujas cristalinas incoloras	186-187
397	5	CHCH=CH <sub>2</sub>			H	"	141,5-142
398	5	H	"		H	"	186-189
399	5	H	"		H	copos cristalinos incoloros	211-212
400	5	H			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	agujas cristalinas incoloras	159-161
401	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H	"	190,5-192

1

5

10

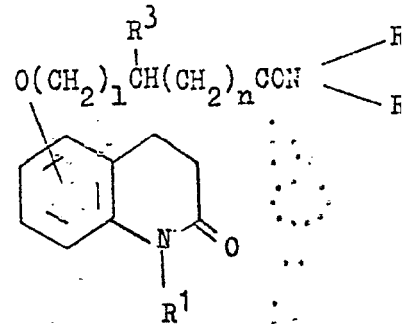
15

20

25

30

TABLA XXV



1

5

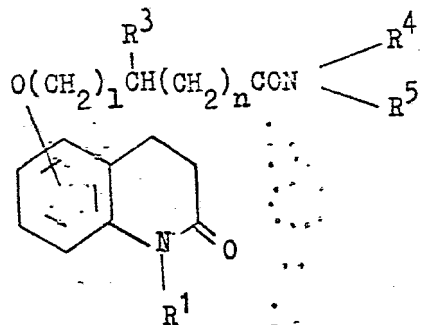
10

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>
395	5	H	-CH <sub>2</sub> -	
396	5	CH <sub>3</sub>	"	
397	5	CHCH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub>		
398	5	H	"	
399	5	H	"	
400	5	H		
401	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	

25

30

TABLA XXV



(1-1)

$\begin{matrix} R^3 \\   \\ (CH_2)_1CH(CH_2)_n \end{matrix}$	$R^4$	$R^5$	Forma cristalina	P.f. (°C)
-CH <sub>2</sub> -		H	cristales amarillos pálidos	286-288,5 (desc.)
"		H	agujas cristalinas incoloras	186-187
$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ -CH- \end{matrix}$		H	"	141,5-142
"		H	"	186-189
"		H	copos cristalinos incoloros	211-212
$\begin{matrix} C_2H_5 \\   \\ -CH- \end{matrix}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	agujas cristalinas incoloras	159-161
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H	"	190,5-192

TABLA XXV (continuación)

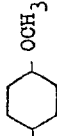
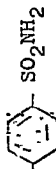

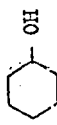

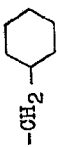



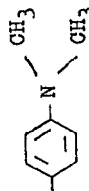
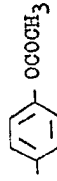
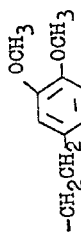

1	402	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	agujas cristalinas incoloras	207-208,5
5	403	5	H	"		H	"	270-274 (desc.)
	404	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	"	212-213
10	405	5	H	"		CH <sub>3</sub>	"	169-172
	406	5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"		H	"	122,5-124
15	407	5	"	"		H	"	141,5-143
	408	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -			"	49-52
20	409	5	H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_2- \end{matrix}$		H	"	181-182,5
	410	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	"	211,5-213
	411	6	H	"		CH <sub>3</sub>	"	129,5-132,5
25	412	6	H	"		"	cristales incolores	31-35
	413	6	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		H	agujas cristalinas incoloras	104-105,5

TABLA XXV (continuación)

1

5

10

15

20

25

30

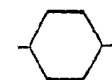

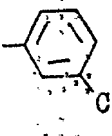
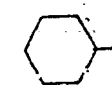
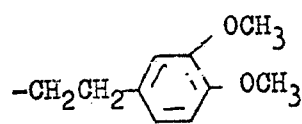
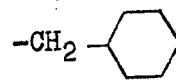
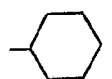

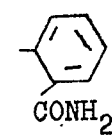
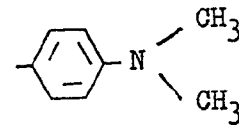
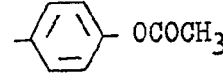
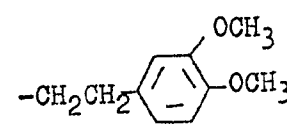
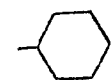
402	5	H	$-(CH_2)_3^-$		H
403	5	H	"		H
404	5	H	$-(CH_2)_3^-$		H
405	5	H	"		CH <sub>3</sub>
406	5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"		H
407	5	"	"		H
408	5	H	$-(CH_2)_6^-$		CH <sub>2</sub> 
409	5	H	$-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}_2}\text{CHCH}_2^-$		H
410	6	H	$-(CH_2)_3^-$		H
411	6	H	"		CH <sub>3</sub>
412	6	H	"		"
413	6	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	$-(CH_2)_6^-$		H

TABLA XXV (continuación)

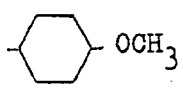
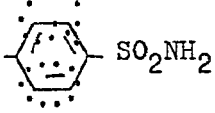
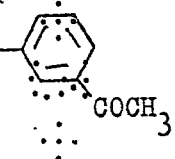
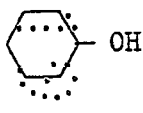
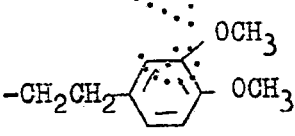
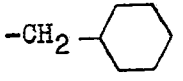
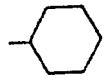

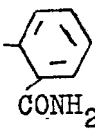
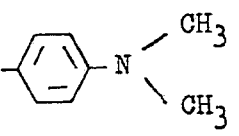
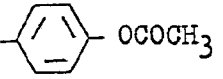
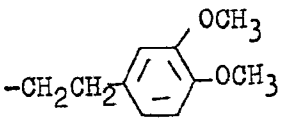

2) 3 <sup>-</sup>		H	agujas cristalinas incoloras	207-208,5
"		H	"	270-274 (desc.)
2) 3 <sup>-</sup>		H	"	212-213
"		CH <sub>3</sub>	"	169-172
"		H	"	122,5-124
"		H	"	141,5-143
1) 6 <sup>-</sup>		CH <sub>2</sub> 	"	49-52
1) 3 <sup>-</sup> 1) CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>		H	"	181-182,5
3 <sup>-</sup>		H	"	211,5-213
"		CH <sub>3</sub>	"	129,5-132,5
"		"	cristales incoloros	31-35
1) 6 <sup>-</sup>		H	agujas cristalinas incoloras	104-105,5

TABLA XXV (continuación)







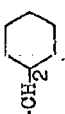


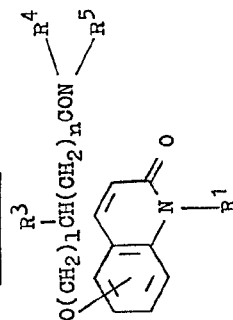
414	H	$\begin{matrix} C^H_2 \\   \\ -CH- \end{matrix}$		H	agujas cristalinas incoloras	182,5-183
415	H	$-(CH_2)_3-$		H	"	236-239 (desc.)
416	H	$\begin{matrix} OH \\   \\ -CH_2CHCH_2- \end{matrix}$		H	"	156-158
417	H	$-(CH_2)_3-$			"	160-161
418	H	"			"	166-168
419	H	"		H	"	298-299 (desc.)
420	H	"		H	crisales incoloros	235-238

TABLA XXVI



(1-2)

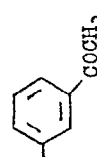
Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
421	5	H	$-(CH_2)_1CH(CH_2)_n-$		H	Placas cristalinas amarillentas	183-186

TABLA XXV (continuación)

1						
	414	7	H	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ -\text{CH}- \end{matrix}$		H
5	415	5	H	$-(\text{CH}_2)_3-$		H
	416	5	H	$\begin{matrix} \text{OH} \\   \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_2- \end{matrix}$		H
10	417	6	H	$-(\text{CH}_2)_3-$		
	418	6	H	"		$-\text{CH}_2-$
15	419	6	H	"		H
	420	6	H	"		H

TABLA XXVI

20						
				$\begin{matrix} \text{R}^3 \\   \\ \text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{CON} \end{matrix}$		
25	Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	$\text{R}^1$	$(\text{CH}_2)_1\text{CH}(\text{CH}_2)_n$	$\text{R}^4$	$\text{R}^5$
30	421	5	H	$-\text{CH}_2-$		H

TABLA XXV (continuación)


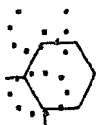




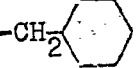
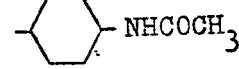
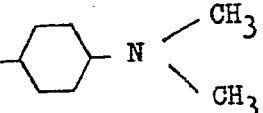
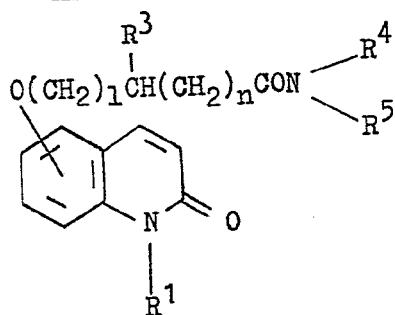
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$		H	agujas cristalinas incoloras	182,5-183
$-(\text{CH}_2)_3-$		H	"	236-239 (desc.)
$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_2- \end{array}$		H	"	156-158
$-(\text{CH}_2)_3-$			"	160-161
"		$-\text{CH}_2$ 	"	166-168
"		H	"	298-299 (desc.)
"		H	cristales incoloros	235-238

TABLA XXVI



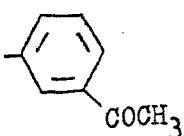
$\text{H}_2\text{C}(\overset{\text{R}^3}{\text{C}}\text{H})(\text{CH}_2)_n$	$\text{R}^4$	$\text{R}^5$	Forma cristalina	P.f. (°C)
$-\text{CH}_2-$		H	placas cristalinas amarillentas	183-186

TABLA XXVI (continuación)

1	422	5	H	-CH <sub>2</sub> -		H	placas cristalin incoloras	181,5-185
5	423	5	H	"		H	agujas cristalin incoloras	202-204,5
	424	5	CH <sub>3</sub>		H	"	"	189-190
10	425	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	copos cristalin incoloros	168,5-171
	426	5	H	"		H	"	236,5-237 (desc.)
15	427	6	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	placas cristalin incoloras	172-176
	428	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	agujas cristalin incoloras	255-257
20	429	6		"		CH <sub>3</sub>	"	107,5-108,5
	430	6	H	"		CH <sub>3</sub>	"	199-201
	431	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	cristales incoloros	202,5-206
25	432	6	H	"		H	agujas cristalin incoloras	184-185
	433	6	H	"			"	185,5-187
	434	6	H	"		CH <sub>3</sub>	cristales incoloros	187-190

TABLA XXVI (continuación)

1

422	5	H	-CH <sub>2</sub> -		H
423	5	H	"		H
424	5	CH <sub>3</sub>		H	
425	5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H
426	5	H	"		H
427	6	H		CH <sub>3</sub>	
428	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H
429	6		"		CH <sub>3</sub>
430	6	H	"		CH <sub>3</sub>
431	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H
432	6	H	"		H
433	6	H	"		
434	6	H	"		CH <sub>3</sub>

10

15

20

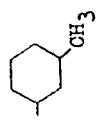






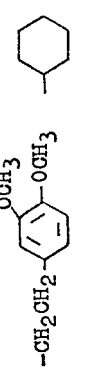





25

30

TABLA XXVI (continuación)

-CH <sub>2</sub> -		H	placas cristalinas incoloras	181,5-185
"		H	agujas cristalinas incoloras	202-204,5
		H	"	189-190
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	copos cristalinos incoloros	168,5-171;
"		H	"	236,5-237 (desc.)
		CH <sub>3</sub>	placas cristalinas incoloras	172-176
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	agujas cristalinas incoloras	255-257
"		CH <sub>3</sub>	"	107,5-108,5
"		CH <sub>3</sub>	"	199-201
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	crisales incoloros	202,5-206
"		H	agujas cristalinas incoloras	184-185
"			"	185,5-187
"		CH <sub>3</sub>	crisales incoloros	187-190

TABLE XXVI (continuación)

435	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	agujas cristalin incolores	150,5-153
436	6	H	"		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	"	163,5-164,5
437	6	H	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	placas cristalin incolores	134,5-137,5
438	8	H	-CH <sub>2</sub> -		H	agujas cristalin incolores	192,5-193,5
439	6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	"	122-124
440	6	H	"		CH <sub>3</sub>	"	137-140
441	6	H	"			cristales incolores	78-81
442	6	H	"		H	cristales amarill tos pálidos	157-160
443	6	H	"		H	agujas cristalin incolores	105-109
444	6	H	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub>	"	180-182
445	6	H	-CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> -		H	"	201-203

1

5

10

15

20

25

30

TABLA XXVI (continuación)

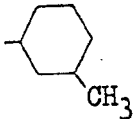




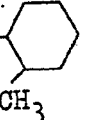
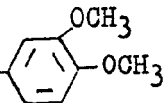
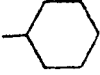
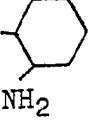
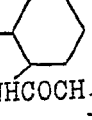


1						
	435	6	H	$-(CH_2)_3^-$		$C_2H$
5	436	6	H	"		$CH_2CH_2$
	437	6	H	$-CH_2\overset{CH_3}{\underset{ }{CH}}CH_2^-$		$CH_2$
10	438	8	H	$-CH_2^-$	$-CH_2-$ 	H
	439	6	H	$-(CH_2)_3^-$		H
15	440	6	H	"		$CH_3$
	441	6	H	"	$-CH_2CH_2-$ 	
20	442	6	H	"		H
	443	6	H	"		H
25	444	6	H	$-CH_2\overset{CH_3}{\underset{ }{CH}}CH_2^-$		$CH_3$
	445	6	H	$-CH_2\overset{OH}{\underset{ }{CH}}CH_2^-$		H
30						

TABLA XXVI (continuación)

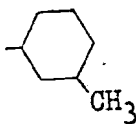
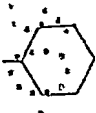


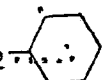

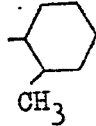
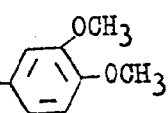
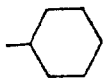
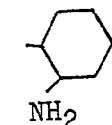
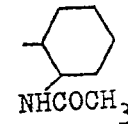
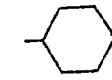
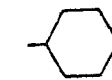
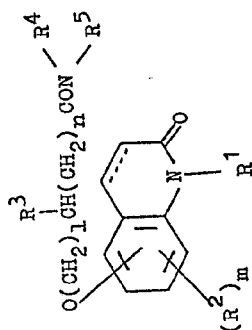
$-(\text{CH}_2)_3^-$		$\text{C}_2\text{H}_5$	agujas cristalinas incoloras	150,5-153
"		$\text{CH}_2\text{CH}_2$ 	"	163,5-164,5
$-\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2^-$		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	placas cristalinas incoloras	134,5-137,5
$-\text{CH}_2^-$	$-\text{CH}_2$ 	H	agujas cristalinas incoloras	192,5-193,5
$-(\text{CH}_2)_3^-$		H	"	122-124
"		$\text{CH}_3$	"	137-140
"	$-\text{CH}_2\text{CH}_2$ 		crisales incoloros	78-81
"		H	crisales amarillentos pálidos	157-160
"		H	agujas cristalinas incoloras	105-109
$-\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2^-$		$\text{CH}_3$	"	180-182
$-\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2^-$		H	"	201-203

TABLA XXVI (continuación)

446	H	$-(CH_2)_3-$		CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas incolores	127,5-129,5
447	H	"		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	crisales rómbicos incolores	105-107
448	H	"		"	agujas cristalinas incolores	166,5-168
449	H	"		$(CH_2)_7CH_3$	"	127-128,5
450	H	"		"	crisales incolores	63,5-66,0
451	H	"		"	"	86,0-89,5

TABLA XXVII



(1-3)

Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	R <sup>1</sup> (R <sup>2</sup> ) <sub>m</sub>	Posiciones del grupo R <sup>2</sup> sustituido	R <sup>3</sup> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Forma cristalina	P.f. (°C)
452	5	enlace sencillo	H	Br	8	-CH <sub>2</sub> -	H	agujas cristalinas incolores	212-212,5
453	5	"	H	Br	"	"	H	"	258-259,5

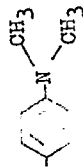
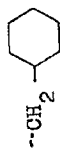


TABLA XXVI (continuación)

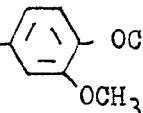


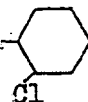
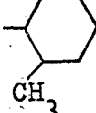
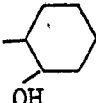
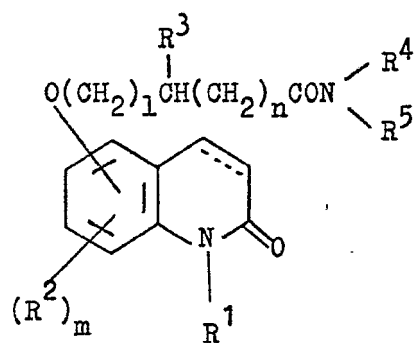
1	446	6	H	$-(\text{CH}_2)_3-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$\text{CH}_3$
5	447	6	H	"	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 	$\text{C}_2\text{H}_5$
	448	6	H	"	$\text{CH}_2-$ 	"
10	449	6	H	"		$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$
	450	6	H	"		"
15	451	6	H	"		"

TABLA XXVII





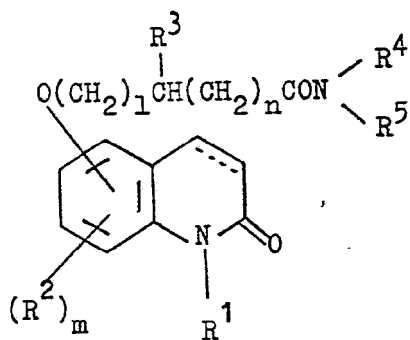
25	Ej. n°	Posición de la cadena lateral sustituida	Enlace en las posiciones 3 y 4	$\text{R}^1$	$(\text{R}^2)_m$	Posiciones del grupo $\text{R}^2$ sustituido	$(\text{CH}_2)_1-\text{CH}(\text{R}^3)(\text{CH}_2)_n$	
	452	5	enlace sencillo	H	Br	8	$-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-$ 
30	453	5	"	H	Br	"	"	

TABLA XXVI (continuación)

$-(CH_2)_3-$		$CH_3$	agujas cristalinas incoloras	127,5-129,5
"		$C_2H_5$	crisales rómicos incoloros	105-107
"		"	agujas cristalinas incoloras	166,5-168
"		$(CH_2)_7CH_3$	"	127-128,5
"		"	crisales incoloros	63,5-66,0
"		"	"	86,0-89,5

TABLA XXVII



(1-3)

en las nes	$R^1$	$(R^2)_m$	Posiciones del grupo $R^2$ sustituído	$(CH_2)_1$ $\begin{array}{c} R^3 \\   \\ CH(CH_2)_n \end{array}$	$R^4$	$R^5$	Forma cris- talina	P.f. (°C)
ncillo	H	Br	8	$-CH_2-$		H	agujas crista- linas incoloras	212-212,5
	H	Br	"	"		H	"	258-259,5

1  
TABLA XXVII (continuac. in)

454	5	enlace sencillo	H	Br	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas incoloras	134-135
455	5	"	H	Br	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	"	260,5-261 (desc.)
456	5	"	H	I	"	"		H	"	190-191
457	5	"	H	(Cl) <sub>2</sub>	6 8	"		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	109,5-110,5
458	5	"	H	(Cl) <sub>2</sub>	6 8	"		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	cristales rómbicos incoloros	130-132
459	5	"	H	(Cl) <sub>2</sub>	"	"		H	"	270-271 (desc.)
460	6	doble enlace	H	Cl	5	-CH <sub>2</sub> -		H	"	225-226
461	6	"	H	Cl	5	-CH <sub>2</sub> -		H	agujas cristalinas incoloras	311,5-313 (desc.)
462	6	"	H	Cl	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	"	179-180,5
463	6	"	H	Cl	"	"		"	"	191,5-193
464	6	"	CH <sub>3</sub>	Cl	"	"		"	agujas cristalinas amarillentas pálidas	137-138
465	6	"	H	Cl	"	"		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	agujas cristalinas incoloras	134,5-136
466	8	enlace sencillo	H	(Cl) <sub>3</sub>	5 6 7	"		CH <sub>3</sub>	"	131-132,5

1

5

10

15

20

25

30

TABLA XXVII (continuación)



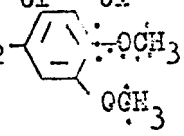


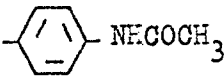
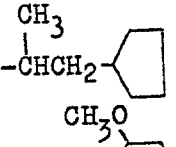
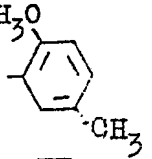



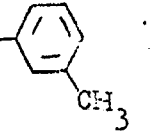
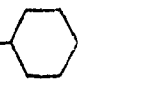
1							
	454	5	enlace sencillo	H	Br	8	$-(CH_2)_3-$ 
5	455	5	"	H	Br	8	$-(CH_2)_3-$ 
	456	5	"	H	I	"	" 
10	457	5	"	H	(I) <sub>2</sub>	6 8	" 
	458	5	"	H	(Cl) <sub>2</sub>	6 8	" 
15	459	5	"	H	(Cl) <sub>2</sub>	"	" 
	460	6	doble enlace	H	Cl	5	$-CH_2-$ 
	461	6	"	H	Cl	5	$-CH_2-$ 
20	462	6	"	H	Cl	"	$-(CH_2)_3-$ 
	463	6	"	H	Cl	"	" 
25	464	6	"	CH <sub>3</sub>	Cl	"	" 
	465	6	"	H	Cl	"	" 
30	466	8	enlace sencillo	H	(Cl) <sub>3</sub>	5 6 7	" 

TABLA XXVII (continuación)


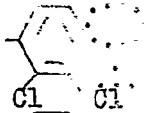
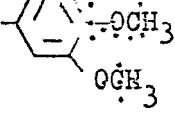
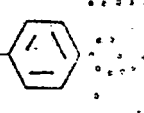

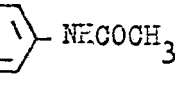

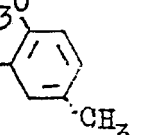

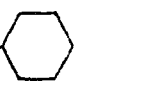

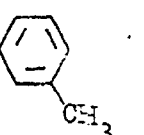
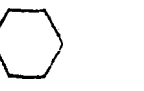




H	Br	8	$-(CH_2)_3-$		$CH_3$	agujas cristalinas incoloras	134-135
H	Br	8	$-(CH_2)_3-$		H	"	260,5-261 (desc.)
H	I	"	"		H	"	190-191
H	(I) <sub>2</sub>	6 8	"		$-(CH_2)_3CH_3$	"	109,5-110,5
H	(Cl) <sub>2</sub>	6 8	"		$C_2H_5$	cristales rómbicos incoloros	130-132
H	(Cl) <sub>2</sub>	"	"		H	"	270-271 (desc.)
H	Cl	5	$-CH_2-$		H	"	225-226
H	Cl	5	$-CH_2-$		H	agujas cristalinas incoloras	311,5-313 (desc.)
H	Cl	"	$-(CH_2)_3-$		$CH_3$	"	179-180,5
H	Cl	"	"		"	"	191,5-193
$CH_3$	Cl	"	"		"	agujas cristalinas amarillentas pálidas	137-138
H	Cl	"	"		$C_2H_5$	agujas cristalinas incoloras	134,5-136
H (Cl) <sub>3</sub>		5 6 7	"		$CH_3$	"	131-132,5

TABLA XXVII (continuación)

467	6	doble enlace	H	Cl	5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	agujas cristalinas incoloras	178,5-179,5
468	5	enlace sencillo	H	OCH <sub>2</sub> 	8	"		CH <sub>3</sub>	prismas cristalinos incolores	106,5-110
469	5	"	H	"	"	"		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	placas cristalinas incoloras	88-90,5

1

5

10

15






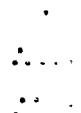
20

25

30

TABLA XXVII (continuación)

1

467	6	doble enlace	H	Cl	5	$-(CH_2)_3-$		
468	5	enlace sencillo	H	OCH <sub>2</sub>	8	"		
469	5	"	H	"	"	"		

10





15

20

25

30

TABLA XXVII (continuación)

H	Cl	5	$-(CH_2)_3-$		$-(CH_2)_3CH_3$	agujas cristalinas incoloras	178,5-179,5
H		8	"		$CH_3$	prismas cristalinos incolores	106,5-110
H	"	"	"		$-(CH_2)_2CH_3$	placas cristalinas incoloras	88-90,5

EJEMPLO 470

Se repite el procedimiento del Ejemplo 394 empleando un material de partida adecuado para obtener 6-[3-[N-bencil-N-(2-3',4'-dimetoxifeniletíl)aminocarbonil]propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo. Este compuesto se identifica por las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Estado: aceite incoloro

Cromatografía en capa fina de gel de sílice:

(Gel de sílice: "Silica-Gel 60 F-254", manufacturada por Merck & Co., Inc.)

Disolvente desarrollador: mezcla de cloroformo-metanol 8:1 en volumen Rf = 0,65.

Análisis elemental para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:

Calculado: C, 71,69; H, 6,82; N, 5,57 %

Encontrado: C, 71,84; H, 6,75; N, 5,29 %

Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN):

$\delta$  CDCl<sub>3</sub> = 1,9-3,1 ppm (10H, m),

3,4 ppm (2H, t),

3,7-4,0 ppm (8H, m),

4,4 ppm (2H, d),

6,4-6,7 ppm (6H, m),

6,9-7,3 ppm (7H, m),

9,3 ppm (1H, ancha).

La señal a 6,9-7,3 ppm se superpone con la señal del protón CHCl<sub>3</sub>.

Espectro de absorción infrarrojo (IR):

$\nu_{\text{max}}$  película (cm<sup>-1</sup>): 3220, 3002, 2940, 2840, 1670, 1638, 1595, 1500, 1450, 1360, 1240, 1157, 1013, 960, 850, 800, 740.

EJEMPLO 471

Se añaden 3,3 g de 6-[3-[N-metil-N-(2-metilciclohexil)ami-

1 nocarbonil]-2-metilpropoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo y 3,4 g  
de DDQ al 90 % a 100 ml de dioxano y esta mezcla se calienta  
a reflujo durante 9,5 horas y después se enfría. Una vez  
terminada la reacción, el disolvente se separa por destila-  
5 ción y el residuo obtenido se disuelve en cloroformo; la ca-  
pa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de bicar-  
bonato sódico y con agua, se seca sobre sulfato sódico anhi-  
dro y después se trata con carbón activo. Después de desti-  
lar el disolvente, el residuo resultante se refina por cro-  
10 matografía en columna de gel de sílice (gel de sílice: Wako  
gel C-200; eluyente: cloroformo-metanol 10:1 en volumen) y  
los cristales crudos se recrystalizan de benceno-ligroína  
para producir 1,2 g de 6-[3-[N-metil-N-(2-metilciclohexil)-  
aminocarbonil]-2-metilpropoxi]carbostirilo en forma de agu-  
15 jas cristalinas incoloras con un punto de fusión de 146-  
149°C.

EJEMPLO 472

A una solución de 2,8 g de 1-metil-6-[3-(N-metil-N-ciclo-  
hexilaminocarbonil)propoxi]carbostirilo en 50 ml de metanol  
se añaden 0,1 g de negro de paladio y la mezcla se hace  
20 reaccionar a 50°C bajo una presión de hidrógeno de 2,5 atmós-  
feras, durante 8 horas. Una vez terminada la reacción, se  
filtra el catalizador y el filtrado se concentra y evapora  
a sequedad. El residuo se recrystaliza de ligroína para  
25 dar 1,9 g de 1-metil-6-[3-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbo-  
nil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo en forma de agujas cris-  
talinas incoloras con un punto de fusión de 104,5-106,5°C.

EJEMPLO 473

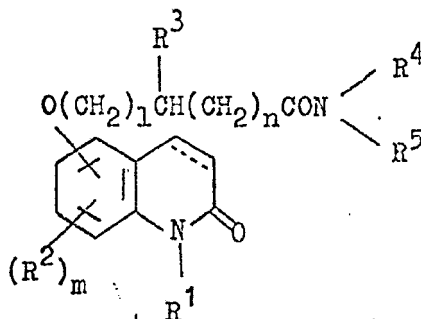
30 A una solución de 1,7 g de 6-[3-(N-ciclohexil-N-metilami-  
nocarbonil)propoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo en 50 ml de dime-

1 tilformamida se añaden 0,3 g de hidróxido sódico a la tempe-  
ratura ambiente, con agitación. Cuando cesa la generación -  
de hidrógeno, se añade gota a gota a la solución 1 ml de yo-  
duro de metilo y la mezcla se agita a la temperatura ambien-  
5 te durante 3 horas. Una vez terminada la reacción, se des-  
tila el disolvente a presión reducida y el residuo se di-  
suelve en 200 ml de cloroformo. La capa clorofórmica se la-  
va con una solución acuosa de carbonato potásico y agua y  
después se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después de -  
10 separar por filtración la materia inorgánica, las aguas ma-  
dres se concentran y el residuo se recrystaliza de ligroína  
para obtener 0,9 g de 1-metil-6- [3-(N-ciclohexil-N-metila-  
minocarbonil)propoxi] -3,4-dihidrocarbostirilo en forma de  
agujas cristalinas incoloras con un punto de fusión de -  
15 104,5-106,5°C.

En resumen, la Patente de Invención que se soli-  
cita deberá recaer sobre las siguientes:

- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para la producción de nue-  
20 vos derivados carbostirilicos de fórmula



25 donde  $R^1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a  
4 átomos de carbono, un grupo alqueno de 2 a 4 átomos de  
30 carbono o un grupo fenilalquilo formado por la combinación  
de un grupo fenilo y un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de

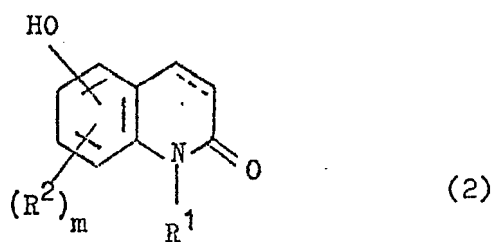
1 carbono;  $R^2$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,  
un grupo hidroxilo o un grupo fenilalcoxi formado por la com-  
binación de un grupo fenilo y un grupo alquilenoxi de 1 a 4  
átomos de carbono;  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hi-  
5 droxi o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  $R^4$  es  
un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido de 3 a 8 -  
átomos de carbono, un grupo fenilo sustituido o no sustitui-  
do, un grupo cicloalquilalquilo formado por la combinación  
de un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y un -  
10 grupo alquilenoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo 2-(3,  
4-dimetoxifenil)etilo;  $R^5$  es un átomo de hidrógeno, un gru-  
po alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilenoxi  
de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo ciclo-  
alquilo no sustituido de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo  
15 fenilalquilo formado por la combinación de un grupo fenilo  
sustituido o no sustituido y un grupo alquilenoxi de 1 a 4 -  
átomos de carbono o un grupo cicloalquilalquilo formado por  
la combinación de un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de  
carbono y un grupo alquilenoxi de 1 a 4 átomos de carbono;  $m$   
20 es un número entero de 1 a 3 y  $\underline{l}$  y  $\underline{n}$ , que pueden ser igua-  
les o diferentes, representan respectivamente 0 o un núme-  
ro entero de 1 a 7 y la suma de  $\underline{l}$  y  $\underline{n}$  no es superior a 7;  
el enlace carbono-carbono entre las posiciones 3 y 4 del -  
esqueleto de carbostirilo es un enlace sencillo o un enla-  
ce doble; cuyo procedimiento se caracteriza porque consis-  
te en:

hacer reaccionar un compuesto de carbostirilo

de fórmula

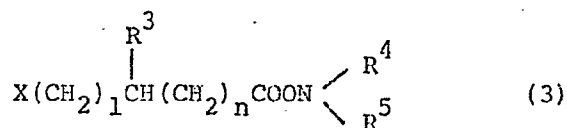
30

1



5

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y m son los definidos anteriormente, con un compuesto de fórmula



10

donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, l y n son los definidos anteriormente y X es un átomo de halógeno, para formar el compuesto de carbostirilo de fórmula (1) o una sal del mismo.

15

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R<sup>4</sup> es un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido de 3 a 8 átomos de carbono.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde R<sup>5</sup> es un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

20

4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde R<sup>5</sup> es un grupo alqueno de 2 a 4 átomos de carbono.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde R<sup>5</sup> es un grupo fenilo.

25

6. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde R<sup>5</sup> es un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde R<sup>5</sup> es un grupo fenilalquilo formado por la combinación de un grupo fenilo sustituido o no sustituido y un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono.

30

8. Un procedimiento según la Reivindicación 2,

1 donde R<sup>5</sup> es un grupo cicloalquilalquilo formado por la combinación de un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono.

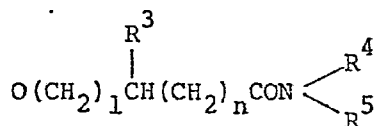
5 9. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno.

10 11. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno.

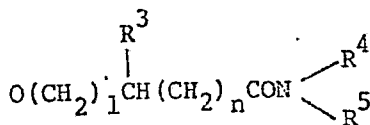
12. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno.

15 13. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde el grupo de fórmula



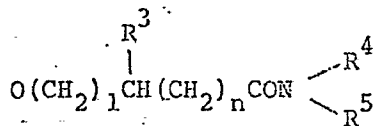
está sustituido en las posiciones 5 o 6.

20 14. Un procedimiento según la Reivindicación 13, donde el grupo de fórmula



está sustituido en la posición 5.

25 15. Un procedimiento según la Reivindicación 13, donde el grupo de fórmula



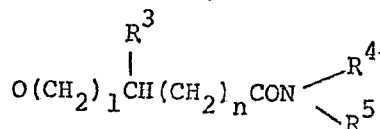
30 está sustituido en la posición 6.

16. Un procedimiento según la Reivindicación

1 2, donde el enlace entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carbostirilo es un doble enlace.

17. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde el grupo de fórmula

5



está sustituido en la posición 6.

10 18. Un procedimiento según la Reivindicación 17, donde cada uno de los grupos  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  es respectivamente un átomo de hidrógeno.

19. Un procedimiento según la Reivindicación 18, donde el enlace entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carbostirilo es un doble enlace.

15

20. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el cual el compuesto obtenido es un 6- [3-(N-Metil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo.

21. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el compuesto obtenido es un 6- [3-(N-Etil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo.

20

22. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el compuesto obtenido es un 6- [3-(N-Butil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo.

25

23. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el compuesto obtenido es un 6- [3-(N-Etil-N-ciclopropilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo.

24. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el compuesto obtenido es un 6- [3-(N-Etil-N-ciclopentilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo.

30

25. Un procedimiento según la reivindicación

1 1, en el cual el compuesto obtenido es 6- [3-(N-Etil-N-cicloheptilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo.

26. Un procedimiento según la reivindicación  
1, en el cual el compuesto obtenido es un 6- [3-(Etil-N-ciclooctilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo.  
5

27. Un procedimiento según la reivindicación  
1, en el cual el compuesto obtenido es un 6- [3-(N-Pentil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo.

28. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
10 en el cual el compuesto obtenido es un 6- [3-(N-Hexil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo.

29. Un procedimiento según la reivindicación  
1, en el cual el compuesto obtenido es un 6- [3-(N-Octil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo.

30. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
15 en el cual el compuesto obtenido es un 6- [3-(N-Heptil-N-ciclohexilaminocarbonil)propoxi] carbostirilo.

31. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
20 en el cual el compuesto obtenido es un 6- [3-(N-Metil-N-ciclohexilaminocarbonil)-2-metilpropoxi] carbostirilo.

32. Un procedimiento según la reivindicación  
1; en el cual el compuesto obtenido es un 6- [3-[N-(2-3',  
4'-Dimetoxifeniletíl)-N-ciclohexilaminocarbonil]propoxi] carbostirilo.  
25

33. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS CARBOSTIRILICOS.  
30

-----

1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente memoria descriptiva que consta de ciento cuaren  
ta y siete páginas mecanografiadas.

5                    Madrid, 9 de Junio de 1.978

BERNARDO UNGRIA

B.P.



10

15

20

25

30