

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	11 484634	10 A1
21	22 1-10-79	

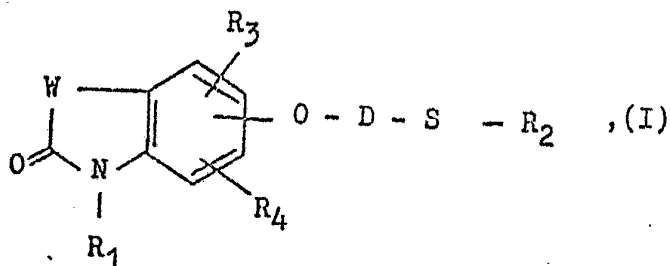
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 28 06 721.2 P 28 53 314.4	17-2-78 9-12-78	Rep. Federal Alemana " " "
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA OUR ES DIVISIONARIA
	C07D 209/32 / A61K 31/40	Nº 477.517
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS CARBOSILILICOS Y OXINDOLICOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Biberach an der Riss, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Erich Müller, Dr. Josef Nickl, Dr. Josef Koch, Dr. Berthold Narr, Dr. Walter Haarmann y Dr. Johannes Maximilian Weisenberger		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 71.693)

POOR  
QUALITY

1 Objeto de la presente invención son nuevos derivados carbostirílicos y oxindólicos de la fórmula general

5



10 los medicamentos que los contienen y un procedimiento para su preparación.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I anterior tienen propiedades farmacológicas valiosas, además de un efecto positivamente inotrópico especialmente propiedades antitrombóticas.

15 En la fórmula general I anterior

W significa un grupo vinileno, eventualmente sustituido con un grupo metilo, el grupo metileno o el grupo etileno, D significa un grupo alcoholeno de cadena recta o ramificado con 2 hasta 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholeno de cadena recta o ramificado con 3 hasta 6 átomos de carbono o un grupo xilileno,

20

R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo con 1 hasta 3 átomos de carbono,

25

R<sub>2</sub> significa un grupo cicloalcoholilo con 3 hasta 6 átomos de carbono, un grupo arilo con 6 hasta 10 átomos de carbono, un grupo aralcoholilo con 7 hasta 11 átomos de carbono, un grupo heteroarilo con 4 hasta 9 átomos de carbono, que contiene un átomo de nitrógeno y/o un átomo de oxígeno o de

30

30049

1 lo con 5 hasta 10 átomos de carbono, pudiendo estar los  
núcleos aromáticos expuestos anteriormente monosustituídos  
con un grupo alcoholo con 1 hasta 4 átomos de carbono, con  
5 un grupo hidroxilo, metoxi, amino, acetilamino, nitro, carbo-  
xilo, ciclohexilo, fenilo o con un átomo de halógeno y pu-  
diendo adicionalmente los grupos fenilo monosustituídos  
mencionados anteriormente estar monosustituídos o disusti-  
tuidos con grupos alcoholo con 1 hasta 4 átomos de carbono  
y/o átomos de halógeno (pudiendo ser iguales o diferentes  
10 los sustituyentes del núcleo fenilo), el grupo 1,2,4-triazo-  
lilo, trifenilmetilo, 4,5-bis-(para-clorofenil)-oxazol-2-  
-ilo, N-metil-ciclohexilamino-carbonilmetilo o amino-imino-  
metilo o también un grupo alcoholo con 1 hasta 6 átomos de  
carbono, si

15 D representa un grupo hidroxialcoholeno de cadena recta o  
ramificado con 3 hasta 6 átomos de carbono o un grupo xili-  
leno,

$R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan  
átomos de hidrógeno o de halógeno, grupos alcoholo con 1  
20 hasta 4 átomos de carbono, grupos amino, acetilamino o ni-  
tro.

Por la expresión "un átomo de halógeno", mencio-  
nada en la definición de los radicales  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$ , ha de  
entenderse especialmente un átomo de flúor, cloro, bromo o  
25 yodo; para los significados mencionados al comienzo en la  
definición de los radicales D,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  entra por  
tanto en consideración para

D el significado de un grupo etileno, n-propileno, n-buti-  
leno, n-pentileno, n-hexileno, 1-metil-etileno, 2-metil-eti-  
30 leno, 1-metil-n-propileno, 2-metil-n-propileno, 3-metil-n-

- 1 --propileno, 1-metil-n-butileno, 2-metil-n-butileno, 3-metil-  
 -n-butileno, 4-metil-n-butileno, 1-metil-n-pentileno, 2-me-  
 5 til-n-pentileno, 3-metil-n-pentileno, 4-metil-n-pentileno,  
 5-metil-n-pentileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno,  
 2,2-dimetiletileno, 1,1-dimetil-n-propileno, 2,2-dimetil-n-  
 -propileno, 3,3-dimetil-n-propileno, 1,2-dimetil-n-propile-  
 no, 1,3-dimetil-n-propileno, 1,1-dimetil-n-butileno, 2,2-  
 -dimetil-n-butileno, 3,3-dimetil-n-butileno, 4,4-dimetil-n-  
 -butileno, 1,2-dimetil-n-butileno, 1,3-dimetil-n-butileno,  
 10 1,4-dimetil-n-butileno, 2,3-dimetil-n-butileno, 1-etiletile-  
 no, 2-etiletileno, 1-etil-n-propileno, 2-etil-n-propileno,  
 3-etil-n-propileno, 1-etil-n-butileno, 2-etil-n-butileno,  
 3-etil-n-butileno, 4-etil-n-butileno, 1-metil-2-etil-etile-  
 no, 1-metil-2-etil-n-propileno, 1-metil-3-etil-n-propileno,  
 15 1-metil-2-propil-etileno, 1-propil-etileno, 1-butil-etile-  
 no, 1-propil-n-propileno, 2-hidroxi-n-propileno, 2-hidroxi-  
 -n-butileno, 3-hidroxi-n-butileno, 2-hidroxi-n-pentileno,  
 3-hidroxi-n-pentileno, 4-hidroxi-n-pentileno, 2-hidroxi-n-  
 -hexileno, 3-hidroxi-n-hexileno, 1-metil-2-hidroxi-n-propil-  
 20 leno, 2-hidroxi-2-metil-n-propileno, para-xilileno, orto-xi-  
 lileno o meta-xilileno; para  
 R<sub>1</sub> el significado de un átomo de hidrógeno, o de un grupo  
 metilo, etilo, propilo o isopropilo; para  
 R<sub>2</sub> el significado de un grupo ciclopropilo, ciclobutilo,  
 25 ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, feniletilo,  
 naftilo, naftilmetilo, ciclohexilfenilo, bifenilo, trifenil-  
 metilo, N-metil-ciclohexilaminocarbonilmetilo, amino-imino-  
 metilo, piridilo, piridilmetilo, furfurilo; bencimidazolilo,  
 benzotiazolilo, pirimidilo, quinoleílo, quinazolin-4-on-ilo,  
 30 4,5-bis-(para-clorofenil)-oxazol-2-ilo, piridil-óxido, me-

1 -tilfenilo, dimetil-fenilo, ter-butilfenilo, metil-ter-butil  
fenilo, metil-piridilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo, meto-  
xipiridilo, hidroxifenilo, dihidroxifenilo, fluorofenilo,  
5 difluorofenilo, trifluorofenilo, 1,2,4-triazolilo, fluoro-  
-piridilo, clorofenilo, diclorofenilo, triclorofenilo, clo-  
ropiridilo, bromofenilo, dibromofenilo, aminofenilo,  
acetilaminofenilo, aminopiridilo, acetilaminopiridilo, ni-  
trofenilo, carboxifenilo, hidroxidiclorofenilo, hidroxid-  
-dibromofenilo, aminodiclorofenilo, amino-dibromofenilo,  
10 hidroxidi-ter-butilfenilo, metoxifluorofenilo, metoxiclo-  
rofenilo, metoxibromofenilo, fluorometilfenilo, clorometil-  
fenilo o bromometilfenilo; y para  
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, el significa-  
do de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, o  
15 el de un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,  
ter-butilo, nitro, amino o acetilamino.

Objeto de la presente solicitud son por lo tanto  
especialmente los compuestos de la fórmula general I, en  
los que

20 W y D están definidos tal como al comienzo,  
R<sub>2</sub> significa un grupo ciclohexilo, bencilo, naftilo, piri-  
dilo, pirimidilo, 1,2,4-triazolilo, piridil-óxido, furfuri-  
lo, trifenilmetilo, quinoleílo, bencimidazolilo, benzotiazol-  
lilo, quinazolin-4-on-ilo, 4,5-bis-(para-clorofenil)-oxazol-  
25 -2-ilo, N-metil-ciclohexilamino-carbonilmetilo o aminoimino-  
metilo, un grupo fenilo eventualmente sustituido con un gru-  
po carboxilo, hidroxilo, metoxilo, amino, acetilamino, nitro,  
ciclohexilo o fenilo, un grupo fenilo monosustituido o di-  
sustituido con átomos de halógeno y/o grupos alcohilo con  
30 1 hasta 4 átomos de carbono, un grupo hidroxifenilo, haloge-

1 -nofenilo o aminofenilo sustituido con dos átomos de halóge  
no o con dos grupos alcohilo con 1 hasta 4 átomos de carbo  
no,

5  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, o el  
grupo metilo, amino, acetilamino o nitro, y

$R_4$  significa un átomo de hidrógeno.

Compuestos preferidos de la fórmula general I an-  
terior son, no obstante, aquéllos en los que

10 W significa un grupo vinileno, eventualmente sustituido con  
un grupo metilo, o el grupo etileno,

D significa un grupo alcohileno con 2 hasta 5 átomos de  
carbono o un grupo hidroxialcohileno con 3 hasta 5 átomos  
de carbono,

$R_1$  significa un átomo de hidrógeno,

15  $R_2$  significa un grupo ciclohexilo, fenilo, bencilo, nafti-  
lo, bifenililo, ciclohexilfenilo, piridilo, metilfenilo,  
metoxifenilo, fluorofenilo, clorofenilo, diclorofenilo, tri-  
clorofenilo, bromofenilo, dibromofenilo, bromo-metilfenilo,  
amino-dibromofenilo o hidrox-di-ter-butilfenilo,

20  $R_3$  y  $R_4$  significan cada uno un átomo de hidrógeno.

Compuestos muy preferidos de la fórmula general  
I anterior son, no obstante, aquéllos en los que

W significa el grupo etileno, vinileno o 2-metilvinileno,

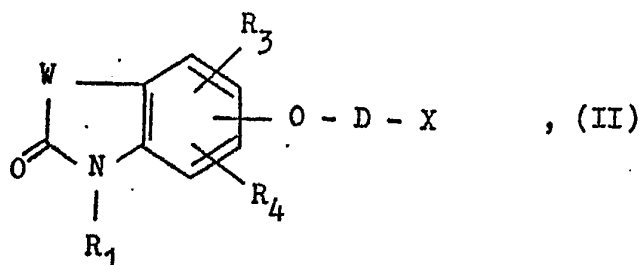
$R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  significan cada uno un átomo de hidrógeno,

25  $R_2$  significa el grupo ciclohexilo, fenilo, bencilo, nafti-  
lo-(2), 2-metoxi-fenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo,  
2,5-diclorofenilo, 4-amino-3,5-dibromofenilo, 4-hidroxi-3,5-  
-di-ter-butilfenilo o piridilo-(2) y

D significa el grupo etileno, n-propileno, n-butileno o  
30 2-hidroxi-n-propileno.

1 Conforme a la invención se obtienen los nuevos  
compuestos de la fórmula general I según el siguiente pro-  
cedimiento:

Reacción de un compuesto de la fórmula general



donde

$R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , D y W están definidos tal como al comienzo, con  
un compuesto de la fórmula general



donde

$R_2$  está definido tal como al comienzo y  
uno de los radicales X ó Y representa en los compuestos de  
20 las fórmulas generales II y III el grupo mercapto y el otro  
de los radicales X ó Y representa un grupo nucleófilamente  
intercambiable tal como un átomo de halógeno o un radical  
éster de ácido sulfónico, por ejemplo un átomo de cloro,  
bromo o yodo, un grupo para-toluenosulfoniloxi o metanosul-  
25 foniloxi, o X juntamente con el grupo hidroxilo contiguo del  
radical D representa un grupo epóxido e Y representa un gru-  
po mercapto.

La reacción se realiza convenientemente en un di-  
solvente adecuado tal como dioxano, tetrahidrofurano, clo-  
30 roformo o tolueno, pero preferentemente en un disolvente

1 -aprótico anhidro tal como acetona,  
dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, eventualmente en  
presencia de una base de metal alcalino tal como carbonato  
de sodio, carbonato de potasio o hidróxido de sodio a tem-  
5 peraturas comprendidas entre 0°C y la temperatura de ebu-  
llición del disolvente empleado, por ejemplo a temperaturas  
comprendidas entre 0 y 100°C, pero preferentemente a tempe-  
raturas comprendidas entre 10 y 50°C. La reacción puede rea-  
lizarse sin embargo también sin disolvente.

10 Los compuestos de las fórmulas generales II y  
III, empleados como sustancias de partida, son en parte  
conocidos a partir de la bibliografía o se obtienen según  
procedimientos conocidos en y de por sí. Por ejemplo, se  
obtiene un compuesto de la fórmula general II mediante  
15 alcoholación de un correspondiente derivado hidroxílico.  
Un 6-, 7-, u 8-hidroxi-3,4-dihidro-carbostirilo necesario  
para ello se obtiene mediante acilación de un derivado ani-  
línico correspondiente con un correspondiente derivado de  
ácido  $\beta$ -halogeno-carboxílico y subsiguiente ciclización  
20 según Friedel-Crafts (véase J. chem. Soc. 1955, 743 - 744,  
Chem. Pharm. Bull. 1961, 970 - 975 y Ber. dtsh. Chem. Ges.  
60, 858 (1927)) o un 5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo me-  
diante ciclización de un correspondiente derivado de 2-( $\beta$ -  
-cianoetil)-ciclohexandiona-1,3 y subsiguiente aromatisa-  
25 ción, por ejemplo, con N-bromo-succinimida (véase Chem. and  
Ind. 1970, 1435). La preparación de los correspondientes  
hidroxi-carbostirilos es conocida a partir de la bibliogra-  
fía (véase por ejemplo J. Amer.chem. Soc. 72, 346 (1950) e  
ibidem 76, 2402 (1954) ó J. Org. Chem. 33, 1089 (1968) e  
30 ibidem 36, 3493 (1971). Además se describe la preparación

1 de hidroxioxindol en J. chem. 1961, 2723:

Tal como se ha mencionado ya al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I, preparados conforme a la invención, tienen propiedades farmacológicas valiosas: además de un efecto positivamente inotrópico poseen propiedades antitrombóticas.

Por ejemplo fueron investigados los siguientes compuestos en cuanto a sus propiedades biológicas:

A = 6-(4-fenilmercapto-butoxi)-3,4-dihidrocarbostirilc, y  
10 B = 6-[4-(2-piridilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo.

1. Determinación de la aglomeración de trombocitos según Born y Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)):

15 La aglomeración de trombocitos se midió en un plasma rico en plaquetas de personas de ensayo sanas. En este caso se midió fotométricamente y se registró el desarrollo de la disminución de la densidad óptica después de la adición de difosfato de adenosina (ADP) o de colágeno.  
20 A partir del ángulo de inclinación de la curva de densidad se obtuvo una conclusión sobre la velocidad de aglomeración ( $V_{max}$ ). El punto de la curva, en el que se presentaba la máxima transparencia, sirvió para el cálculo de la "densidad óptica" (D.O.). Los datos de  $CE_{50}$  en las tablas se  
25 refieren a la densidad óptica.

Las dosis de colágeno se eligieron lo más pequeñas posible, pero no obstante de tal manera que resultó una aglomeración irreversible. Para provocar la aglomeración se añaden aproximadamente 0,01 ml de la solución de colágeno a 1 ml de plasma rico en plaquetas. (Colágeno usual en  
30

1 el comercio de la firma Hormonchemie, Munich). Las dosis de ADP se eligieron de tal manera que sólo resultó la primera fase de la curva de BORN.

5 La cantidad necesaria de ADP estuvo en aproximadamente  $1 \cdot 10^{-6}$  moles/litro. Se empleó ADP usual en el comercio de la firma Boehringer-Mannheim.

10 Se determinó gráficamente la dosis de sustancia, que produjo una inhibición del 50% de la aglomeración de trombocitos ( $CE_{50}$ ):

10

Compuesto	$CE_{50}$	$10^{-6}$ Mol/l
	Colágeno	ADP
A	50	> 100
15 B	45	> 100

15

2. Determinación de la prolongación del tiempo de hemorragia:

20

Observación previa:

25

El organismo humano así como los animales de sangre caliente poseen un mecanismo adecuado, que ha de protegerles contra pérdidas de sangre en el caso de lesiones. Este sistema consta de las plaquetas de la sangre (trombocitos), las cuales han de "taponar" rápidamente por medio de sus propiedades adhesivas un defecto vascular y realizan así la hemostasia primaria. Además de este mecanismo hemostático puramente celular el cuerpo posee un sistema de coagulación de la sangre. En este sistema, factores plasmáticos (cuerpos proteínicos) son llevados a una forma eficaz, los

30

30049

1 -cuales hacen finalmente que el fibronógeno líquido del plas-  
ma se convierta en un coágulo de fibrina. El sistema de la  
hemostasia primaria, que es establecido esencialmente por  
los trombocitos, y el sistema de coagulación se complemen-  
5 tan en el objetivo común de proteger eficazmente el cuerpo  
contra pérdidas de sangre.

En el caso de algunas enfermedades, incluso en un  
sistema vascular intacto, puede llegarse al desarrollo de  
procesos de coagulación así como a la aglomeración de trom-  
10 bocitos. Es conocida la debilitación del sistema de coagu-  
lación de la sangre por medio de cumarinas o heparina, y  
puede medirse fácilmente con ayuda de conocidos ensayos de  
coagulación de la sangre, los cuales bajo la acción de los  
preparados indican una prolongación (tiempo de recalcifica-  
15 ción de plasma, determinación rápida (Quick), tiempo de  
trombina, etc.).

Dado que en el caso de una lesión la primera he-  
mostasia rápida se efectúa por medio de trombocitos, al es-  
tablecerse una lesión normalizada puede determinarse bien  
20 la función de los trombocitos con ayuda de la medición del  
tiempo de hemorragia. El tiempo normal de hemorragia ascien-  
de en un hombre a aproximadamente 1 hasta 3 minutos, pero  
presupone trombocitos capaces de rendimiento y presentes en  
número suficiente. En caso de un número de trombocitos nor-  
25 mal, un tiempo prolongado de hemorragia apunta a una función  
perturbada. Se encuentra esto, por ejemplo, en algunas per-  
turbaciones congénitas de la función de los trombocitos.  
Si, por otra parte, se quiere impedir por medio de medica-  
mentos la tendencia a la aglomeración espontánea de los  
30 trombocitos con la consecuencia de oclusiones vasculares en

1 el sistema arterial, debe prolongarse consiguientemente el  
 tiempo de hemorragia bajo influencia de sustancias en una  
 terapia satisfactoria y eficaz frente a los trombocitos.  
 Por consiguiente en el caso de una sustancia eficaz frente  
 5 a los trombocitos se espera una prolongación del tiempo de  
 hemorragia y - dado que el sistema de coagulación plasmáti-  
 co no es afectado - un tiempo normal de coagulación de san-  
 gre.

Bibliografía: W. D. Keidel: Kurzgefasstes Lehr-  
 10 buch der Physiologie, Editorial Georg Thieme, Stuttgart  
 1967, página 31: El proceso de la hemostasia.

Para la determinación del tiempo de hemorragia  
 las sustancias a investigar fueron administradas a ratones  
 despiertos en una dosis de 10 mg/kg por vía oral. Después  
 15 de una hora se cortó aproximadamente 0,5 mm de la punta de  
 la cola de cada uno de los animales y la sangre saliente  
 es secada a intervalos de 30 segundos cuidadosamente por  
 empapamiento con un papel para filtrar. El número de las  
 gotas de sangre obtenidas de esta manera proporcionó una  
 20 medida del tiempo de hemorragia (5 animales por cada ensa-  
 yo). Los siguientes datos numéricos significan prolongación  
 en porcentaje frente a testigos:

Compuesto	Prolongación del tiempo de hemorragia en % después de 1 hora
A	145
B	76

30

30049

1                    3. Toxicidad aguda:

5                    La toxicidad aguda de las sustancias a investigar fue determinada orientativamente con grupos de 10 ratones cada vez, después de administración por vía oral de una dosis de 1.000 mg/kg (tiempo de observación: 14 días):

Sustancia	Toxicidad aguda en caso de administración por vía oral
10                    A	>1.000 mg/kg (de 10 animales 0 muertos)
B	>1.000 mg/kg (de 10 animales 0 muertos)

15                    A causa de sus propiedades farmacológicas los nuevos compuestos de la fórmula general I son adecuados para la profilaxis de enfermedades trombo-embólicas tales como infarto de coronaria, infarto cerebral, los llamados ataques isquémicos pasajeros, Amaurosis fugax, así como para la profilaxis de la arterioesclerosis, y pueden incorporarse para ello eventualmente en combinación con otras sustancias activas en las formas de preparados farmacéuticos usuales tales como grageas, tabletas, cápsulas, supositorios o suspensiones. La dosis individual es en tal caso de 50 hasta 100 mg 2 - 3 veces diariamente, y por tanto la dosis diaria es de 100 - 300 mg.

25                    Los ejemplos siguientes han de explicar más detalladamente la invención:

Ejemplo 1

30                    6-[4-(2-piridilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidro-  
carbostirilo

1 14,4 g (0,13 moles) de 2-mercaptopiridina y 17,9  
g (0,13 moles) de carbonato de potasio son agitados en 360  
ml de sulfóxido de dimetilo secado sobre un tamiz molecu-  
lar y mezclados con 36 g (0,12 moles) de 6-(4-bromobutoxi)-  
5 -3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión: 142-147°C, pre-  
parado a partir de 6-hidroxi-carbostirilo y 1,4-dibromobu-  
tano). A continuación se agita durante 15 horas a aproxima-  
damente 25°C, se vierte después la mezcla de reacción en  
10 3,6 litros de agua y se agita de nuevo durante 30 minutos.  
El producto precipitado es filtrado con succión, lavado  
bien con agua, secado y recristalizado en xileno con trata-  
miento con carbón. Se obtienen cristales de color amarillo  
claro de punto de fusión 123 - 124,5°C.  
Rendimiento: 32 g (81,2% de la teoría).

15

Ejemplo 2

6-[4-(4-fluorofenilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidro-  
carbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de  
20 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
142-147°C) y 4-fluorotiofenol.  
Punto de fusión: 139 - 140°C.  
Rendimiento: 93,1% de la teoría.

25

Ejemplo 3

6-[4-(4-metilfenil-mercapto)-butoxi]-3,4-dihidro-  
carbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de  
30 6-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
147-148°C) y 4-metiltiofenol.

30049

1 -Punto de fusión: 120 - 121°C.  
Rendimiento: 91% de la teoría.

Ejemplo 4

5 6-[4-(3-metilfenilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidro-  
carbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de  
6-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
147-148°C) y 3-metiltiofenol.

10 Punto de fusión: 95 - 96°C.  
Rendimiento: 91% de la teoría.

Ejemplo 5

15 6-[4-(4-clorofenilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidro-  
carbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de  
6-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
147 - 148°C) y 4-clorotiofenol.

Punto de fusión: 144 - 146°C,  
20 Rendimiento: 88% de la teoría.

Ejemplo 6

6-[4-(3,4-diclorofenilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidro-  
carbostirilo

25 Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de  
6-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
147 - 148°C) y 3,4-diclorotiofenol.

Punto de fusión: 116,5 - 118°C.  
Rendimiento: 87% de la teoría.

1

Ejemplo 7

6-[4-(2-metoxifenilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo

5

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión: 142 - 147°C) y 2-metoxitiofenol.

Punto de fusión: 130,5 - 133°C.

Rendimiento: 74% de la teoría.

10

Ejemplo 8

6-[4-(3-metoxifenilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo

15

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión: 142 - 147°C) y 3-metoxitiofenol.

Punto de fusión: 93,5 - 97°C.

Rendimiento: 61% de la teoría.

20

Ejemplo 9

6-[4-(4-metoxifenilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo

25

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión: 142 - 147°C) y 4-metoxitiofenol.

Punto de fusión: 130,5 - 133°C.

Rendimiento: 82% de la teoría.

30

Ejemplo 10

6-[4-(3,4-dimetoxifenilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo

30049

1 Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de  
3,4-dimetoxitiofenol y 6-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (preparado a partir de 6-hidroxi-carbostirilo (véase F. Mayer y otros en Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 858 (1927)  
5 y éster de ácido 4-clorobutanol-bencenosulfónico).  
Punto de fusión: 117-119°C.  
Rendimiento: 73% de la teoría.

Ejemplo 11

10 6-[4-(4-bifenililmercapto)-butoxi]-3,4-dihidro-  
carbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de  
4-feniltiofenol y 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo.  
15 Punto de fusión: 179,5 - 181°C.  
Rendimiento: 74% de la teoría.

Ejemplo 12

20 6-[4-(2-naftilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidrocar-  
bostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de  
.2-naftilmercaptano y 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo.  
Punto de fusión: 108,5 - 109,5°C.  
25 Rendimiento: 48% de la teoría.

Ejemplo 13

30 6-(4-ciclohexilmercaptobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de

1 -ciclohexilmercaptano y 6-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión: 147 - 148°C).

Punto de fusión: 114 - 115°C.

Rendimiento: 80% de la teoría.

5

Ejemplo 14

6-(4-bencilmercapto-butoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo

10 Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de bencilmercaptano y 6-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo.

Punto de fusión: 77,5 - 78,5°C.

Rendimiento: 90% de la teoría.

15

Ejemplo 15

6-[4-(2-furilmetilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo

20

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de 2-furfurilmercaptano y 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión: 142 - 147°C).

Punto de fusión: 79 - 80°C.

Rendimiento: 64% de la teoría.

25

Ejemplo 16

6-[4-(N-óxido-2-piridilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo

30

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo y 2-mercaptopiridin-N-óxido.

1 Punto de fusión: 179,5 - 181°C.

Rendimiento: 65% de la teoría.

Ejemplo 17

5 6-[4-(2-pirimidil-mercapto)-butoxi]-3,4-dihidro-  
carbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de  
6-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
147 - 148°C) y

10 2-mercaptopirimidina.

Punto de fusión: 154-156°C.

Rendimiento: 79% de la teoría.

Ejemplo 18

15 6-[4-(4-piridilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidro-  
carbostirilo

3,0 g de 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbosti-  
rilo son añadidos a una solución de 1,3 g de 4-mercaptopiri-  
dina con 2,3 g de solución de metilato de sodio al 30% en  
20 15 ml de metanol y se agita durante 14 horas a temperatura  
ambiente. Después se diluye con 20 ml de agua y se recris-  
taliza en etanol el precipitado separado.

Punto de fusión: 128 - 129°C.

Rendimiento: 1,6 g (49% de la teoría).

25

Ejemplo 19

6-[4-(2-bencimidazolilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidro-  
carbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de  
30 6-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:

1 -147-148°C) y 2-mercaptobencimidazol.

Punto de fusión: 100 - 103°C.

Rendimiento: 45% de la teoría.

5 Ejemplo 20

6-[4-(2-benzotiazolil-mercapto)-butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de 6-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión: 147 - 148°C) y

2-mercaptobenzotiazol.

Punto de fusión: 157 - 158°C.

Rendimiento: 70% de la teoría.

15 Ejemplo 21

6-(2-fenilmercapto-etoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de tiofenol y 6-(2-cloroetoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión: 152,5-153,5°C).

Punto de fusión: 132 - 133,5°C.

Rendimiento: 91% de la teoría.

Ejemplo 22

6-(3-fenilmercapto-propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de 6-(3-bromopropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión: 111 - 118°C) y tiofenol.

Punto de fusión: 111 - 112°C.

Rendimiento: 77% de la teoría.

30049

1

Ejemplo 236-(6-fenilmercapto-hexoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo

5

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de 6-(6-bromohexoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión: 107,5 - 108°C) y tiofenol.

Punto de fusión: 112,5 - 113°C.

Rendimiento: 34% de la teoría.

10

Ejemplo 246-(2-hidroxi-3-fenilmercapto-propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo

15

En 40 ml de metanol se suspenden 2,10 g (0,03 moles) de metilato de potasio y se añaden 4,11 g (0,04 moles) de tiofenol, formándose una solución transparente. Con agitación se añaden luego además 4,38 g de 6-(2,3-epoxipropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión: 125-128°C), el cual se disuelve igualmente con ligero calentamiento propio. Después de aproximadamente 5 minutos empieza la separación de una papilla cristalina de color blanco. Después de reposar durante la noche, se filtra con succión y se re-cristaliza en un poco de metanol. Se obtienen cristales de color blanco de punto de fusión 148-149°C.

20

Rendimiento: 73% de la teoría.

25

Ejemplo 256-[4-(2-quinoleilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo

30

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión: 142 - 147°C) y

1 -2-mercaptoquinoleína.  
Punto de fusión: 115°C.  
Rendimiento: 64% de la teoría.

5 Ejemplo 26

6-[4-(2-quinazolin-4-on-il-mercapto)-butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de  
6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
10 142 - 147°C) y  
2-mercaptoquinazolin-4-ona.  
Punto de fusión: 184,5-188°C.  
Rendimiento: 63% de la teoría.

15 Ejemplo 27

6-(4-trifenilmetilmercapto-butoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de  
6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
20 142 - 147°C) y trifenilmetilmercaptano.  
Punto de fusión: 169 - 170°C.  
Rendimiento: 89% de la teoría.

Ejemplo 28

25 6-[2-(2-naftilmercapto)-etoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de  
6-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
147 - 148°C) y  
30 2-naftilmercaptano.

1 - Punto de fusión: 147,5 - 147,8°C.

Rendimiento: 77% de la teoría.

Ejemplo 29

5 6-[2-(4-bifenililmercapto)-etoxi]-3,4-dihidro-  
carbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de  
6-(2-cloroetoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
152,5 - 153,5°C) y

10 4-mercaptobifenilo.

Punto de fusión: 192 - 194°C.

Rendimiento: 92% de la teoría.

Ejemplo 30

15 6-[4-(2-piridilmercapto)-propoxi]-3,4-dihidro-  
carbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de  
6-(3-bromopropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo y 2-mercaptopi-  
ridina.

20 Punto de fusión: 108-108,5°C.

Rendimiento: 42% de la teoría.

Ejemplo 31

25 6-(4-amino-iminometilmercapto-butoxi)-3,4-dihidro-  
carbostirilo

18 g de 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo  
son calentados a ebullición juntamente con 5 g de tiourea  
en 250 ml de agua hasta tanto que todo haya pasado a disol-  
verse (aproximadamente durante 4 horas). Después de enfriar  
se extraen las impurezas con cloroformo y se alcaliniza con

30

1 amoniaco. Los cristales separados son filtrados con succión  
y secados.

Punto de fusión: 140 - 141,8°C.

Punto de fusión del clorhidrato: 208 - 211°C.

5 Rendimiento: 90% de la teoría.

Ejemplo 32

6-(4-bencilmercapto-butoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo

10 2,5 g de 6-(4-mercaptobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo, disueltos en 25 ml de sulfóxido de dimetilo, son mezclados con agitación con 1,4 g de carbonato de potasio y a continuación con 1,3 ml de cloruro de bencilo. Después de agitar durante 15 horas a temperatura ambiente, se diluye con 200 ml de agua, se separa la sustancia oleosa depositada y se recristaliza en acetato de etilo.

15 Punto de fusión: 76-78°C.

Rendimiento: 2,8 g (82% de la teoría).

Ejemplo 33

20

6-(5-fenilmercaptopentoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de 6-(5-bromopentoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo y tiofenol.

Punto de fusión: 117 - 119°C.

25 Rendimiento: 71% de la teoría.

Ejemplo 34

6-[5-(2-piridil-mercapto)-pentoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo

30

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de

30049

1 6-(5-bromopentoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo y 2-mercaptopi-  
ridina.

Punto de fusión: 113 - 114,8°C.

Rendimiento: 76% de la teoría.

5

Ejemplo 35

5-(2-hidroxi-3-fenilmercapto-propoxi)-3,4-dihidro-  
carbostirilo

10 Preparado análogamente al ejemplo 24 a partir de  
5-(2,3-epoxi-propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo y tiofenol.

Punto de fusión: 135 - 137°C.

Rendimiento: 64% de la teoría.

Ejemplo 36

15

6-[4-(4-hidroxifenilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidro-  
carbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de  
6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo y 4-hidroxitiofe-  
nol.

20 Punto de fusión: 191,5 - 193,0°C.

Rendimiento: 83% de la teoría.

Ejemplo 37

25

6-[4-(4-acetaminofenilmercapto)-butoxi]-3,4-  
-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de  
6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo y 4-acetaminotio-  
fenol.

Punto de fusión: 162,5 - 163,0°C.

30 Rendimiento: 65% de la teoría.

1

Ejemplo 38

6-[4-(4,5-di-para-clorofenil-oxazol-2-il-mercapto)-butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo

5

Preparado análogamente al ejemplo 1 a partir de 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo y 2-mercapto-4,5-di-para-clorofenil-oxazol.

Punto de fusión: 110 - 115°C.

Rendimiento: 70% de la teoría.

10

Ejemplo 39

6-[4-(2,5-diclorofenilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo

15

En 54 ml de metanol se disuelven 2,21 g (0,0315 moles) de metilato de potasio juntamente con 5,76 g (0,0315 moles) de 2,5-diclorotiofenol al 98% y se añaden a ello 8,94 g (0,03 moles) de 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión: 142 - 147°C). Se calienta a ebullición a reflujo, efectuándose primeramente una disolución a transparencia. Después de aproximadamente 5 minutos se separa tanto producto de reacción cristalino que la mezcla de reacción solidifica para formar una papilla cristalina apenas agitable. Después de una hora se enfría a temperatura ambiente, se filtra con succión y se recristaliza en etanol. Se obtienen cristales incoloros de punto de fusión 133-134°C.

20

25

Rendimiento: 10,60 g (89,1% de la teoría).

Ejemplo 40

6-[4-(4-hidroxi-3,5-di-ter-butil-fenilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo

30

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de

30049

1 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
142 - 147°C) y 4-hidroxi-3,5-di-ter-butiltiofenol.  
Punto de fusión: 146 - 147°C.  
Rendimiento: 68,8% de la teoría.

5

Ejemplo 41

6-[4-(2-carboxifenilmercapto)-butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir  
10 de 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo y ácido 2-tio-  
benzoico.  
Punto de fusión: 176-179°C.  
Rendimiento: 57,5% de la teoría.

15

Ejemplo 42

6-[4-(4-piridilsulfinil)-butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
20 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo y 4-mercaptopiri-  
dina y subsiguiente oxidación del 6-[4-(4-piridilmercapto)-  
-butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo obtenido (punto de fusión:  
128 - 133°C), análogamente al ejemplo 123, con peróxido de  
hidrógeno.  
Punto de fusión: 154°C.  
25 Rendimiento: 57% de la teoría.

Ejemplo 43

6-[3-(3,4-diclorofenilmercapto)-2-hidroxi-  
xi]-3,4-dihidrocarbostirilo

30

3,51 g (0,016 moles) de 6-(2,3-epoxi-p

1 -dihidrocarbostirilo (punto de fusión: 125 - 128°C) son disueltos en 35 ml de metanol y mezclados con 4,29 g de 3,4-diclorotiofenol. Se calienta durante 5 horas a ebullición, se enfría luego y se obtienen cristales, los cuales son  
5 filtrados con succión y recristalizados en etanol.

Punto de fusión: 175-176°C.

Rendimiento: 2,48 g (38,9% de la teoría).

Ejemplo 44

10 6-(3-bencilmercapto-propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de 6-(3-bromopropoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión: 142 - 147°C) y bencilmercaptano.

15 Punto de fusión: 97,5 - 99,0°C.

Rendimiento: 58% de la teoría.

Ejemplo 45

20 5-(3-ter-butilmercapto-2-hidroxi-propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 43 a partir de 5-(2,3-epoxi-propoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión: 171-173°C) y ter-butilmercaptano.

Punto de fusión: 105-109°C.

25 Rendimiento: 77,1% de la teoría.

Ejemplo 46

30 4-metil-6-(2-piridilmercapto)-butoxi 7-carbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de

30049

1 4-metil-6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo (punto de fusión:  
217-219°C) y 2-mercaptopiridina.

Punto de fusión: 149-151°C.

Rendimiento: 85,7% de la teoría.

5

Ejemplo 47

4-metil-6-[4-(2-quinoleilmercapto)-butoxi]-7-car-  
hostirilo

10 Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
4-metil-6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo y 2-mercaptoquino-  
leína.

Punto de fusión: 162-163°C.

Rendimiento: 81,9% de la teoría.

15

Ejemplo 48

6-[4-(4-clorofenilmercapto)-butoxi]-7-carbostiri-  
lo

20 Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
6-(4-clorobutoxi)-carbostirilo (punto de fusión: 206-208°C)  
y 4-clorotiofenol.

Punto de fusión: 168-170°C.

Rendimiento: 85% de la teoría.

25

Ejemplo 49

6-[4-(3,4-diclorofenilmercapto)-butoxi]-7-carbos-  
tirilo

30 Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo (punto de fusión: 198-199°C)  
y 3,4-diclorotiofenol.

30

Punto de fusión: 149-152°C.

1 Rendimiento: 60% de la teoría.

Ejemplo 50

5 6-[4-(2,5-diclorofenilmercapto)-butoxi]-7-carbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de 6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo y 2,5-diclorotiofenol.

Punto de fusión: 175-176°C.

Rendimiento: 85% de la teoría.

10

Ejemplo 51

6-[4-(4-fluorofenilmercapto)-butoxi]-7-carbostirilo

15 Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de 6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo y 4-fluorotiofenol.

Punto de fusión: 149-150°C.

Rendimiento: 85% de la teoría.

Ejemplo 52

20 6-[4-(4-hidroxi-3,5-di-ter-butyl-fenilmercapto)-butoxi]-7-carbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de 6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo (punto de fusión: 198-199°C) y 4-hidroxi-3,5-di-ter-butyl-tiofenol (punto de fusión: 84,5 - 86,0°C).

25

Punto de fusión: 172 - 173°C.

Rendimiento: 77% de la teoría.

Ejemplo 53

30 6-[4-(4-bifenilil-mercapto)-butoxi]-7-carbostirilo

30049

- 1 Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de 6-(bromobutoxi)-carbostirilo (punto de fusión: 198-199°C) y 4-bifenililmercaptano.  
Punto de fusión: 191-192°C.
- 5 Rendimiento: 82% de la teoría.

Ejemplo 54

6-[4-(4-nitro-fenilmercapto)-butoxi]-7-carbostirilo

- 10 Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de 6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo (punto de fusión: 198-199°C) y 4-nitrotiofenol.  
Punto de fusión: 184 - 185°C.  
Rendimiento: 96% de la teoría.

15

Ejemplo 55

6-[4-(2-quinoleilmercapto)-butoxi]-7-carbostirilo

- Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de 6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo (punto de fusión: 198-199°C) y 2-mercaptoquinoleína.  
Punto de fusión: 132°C.  
Rendimiento: 99% de la teoría.

25

Ejemplo 56

6-(4-ciclohexilmercapto-butoxi)-carbostirilo

- Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de 6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo (punto de fusión: 198-199°C) y ciclohexilmercaptano.  
Punto de fusión: 153-159°C.  
Rendimiento: 89% de la teoría.

30

1

Ejemplo 57

6-[4-(4-bromofenilmercapto)-butoxi 7-carbostirilo

5

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de 6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo (punto de fusión: 198-199°C) y 4-bromotiofenol.

Punto de fusión: 156-158°C.

Rendimiento: 53% de la teoría.

10

Ejemplo 58

6-[4-(3-metil-4-bromo-fenilmercapto)-butoxi 7-carbostirilo

15

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de 6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo (punto de fusión: 189-199°C) y 3-metil-4-bromo-tiofenol.

Punto de fusión: 167-169°C.

Rendimiento: 76% de la teoría.

20

Ejemplo 59

6-[4-(1,2,4-triazol-3-il-mercapto)-butoxi 7-carbostirilo

25

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de 6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

Punto de fusión: 203-206°C.

Rendimiento: 82% de la teoría.

30

Ejemplo 60

6-[4-(2,4,5-triclorofenilmercapto)-butoxi 7-carbostirilo

30049

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de

1 6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo (punto de fusión: 198-199°C)  
y 2,4,5-triclorotiofenol.  
Punto de fusión: 177-178°C.  
Rendimiento: 83% de la teoría.

5

Ejemplo 61

6-4-(3,5-dibromo-4-amino-fenilmercapto)-butoxi-  
-3,4-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
10 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
142-147°C) y 3,5-dibromo-4-aminotiofenol.  
Punto de fusión: 90-92°C.  
Rendimiento: 89% de la teoría.

15

Ejemplo 62

6-4-(3,5-dibromo-4-amino-fenilmercapto)-butoxi-  
-carbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
20 6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo (punto de fusión: 198-199°C)  
y 3,5-dibromo-4-amino-tiofenol.  
Punto de fusión: 153-155°C.  
Rendimiento: 86% de la teoría.

25

Ejemplo 63

6-4-(4-bromo-3-metil-fenilmercapto)-butoxi-  
-3,4-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
30 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión  
142-147°C) y 4-bromo-3-metil-tiofenol.  
Punto de fusión: 104-109°C.

1 -Rendimiento: 81% de la teoría.

Ejemplo 64

5 6-[4-(2,5-dibromo-fenilmercapto)-butoxi]-3,4-  
-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión: 142-147°C) y 2,5-dibromotiofenol.

Punto de fusión: 127-129°C.

10 Rendimiento: 75% de la teoría.

Ejemplo 65

15 6-[4-(2,5-dibromo-fenilmercapto)-butoxi]-carbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de 6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo (punto de fusión: 198-199°C) y 2,5-dibromo-tiofenol.

Punto de fusión: 178-185°C.

Rendimiento: 67% de la teoría.

20

Ejemplo 66

6-[3-(3,4-dicloro-fenilmercapto)-propoxi]-3,4-  
-dihidrocarbostirilo

25 Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de 6-(3-bromopropoxi)-3,4-dihidro-carbostirilo (punto de fusión: 111-118°C) y 3,4-dicloro-tiofenol.

Punto de fusión: 106-107°C.

Rendimiento: 76% de la teoría.

30

Ejemplo 67

30049

1                    6-[4-(4-ciclohexil-fenilmercapto)-butoxi]-3,4-  
-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
5    142-147°C) y 4-ciclohexil-tiofenol.

Punto de fusión: 118-120°C.

Rendimiento: 68% de la teoría.

Ejemplo 68

10                   6-[4-(4-ciclohexil-fenilmercapto)-butoxi]-car-  
bostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo (punto de fusión: 188-189°C)  
y 4-ciclohexiltiofenol.

15    Punto de fusión: 165-167°C.

Rendimiento: 64% de la teoría.

Ejemplo 69

20                   6-[4-(4-ter-butil-fenilmercapto)-butoxi]-3,4-  
-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
142-147°C) y 4-ter-butiltiofenol.

Punto de fusión: 126-127°C.

25    Rendimiento: 86% de la teoría.

Ejemplo 70

30                   6-[4-(4-ter-butil-fenilmercapto)-butoxi]-carbos-  
tirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de

1 6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo (punto de fusión: 198-199°C)  
y 4-ter-butiltiofenol.

Punto de fusión: 156-158°C.

Rendimiento: 63% de la teoría.

5

Ejemplo 71

6- $\left[ \begin{array}{l} \text{2-(N-metil-N-ciclohexil-carbamidometilmercap-} \\ \text{to)-etoxi} \end{array} \right] \text{-3,4-dihidrocarbostirilo}$

10 Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
6-(2-cloroetoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
152,5 - 153,5°C) y N-metil-N-ciclohexil-amida de ácido tio-  
glicólico.

Valor  $R_f$ : 0,46 (placa de sustancia luminiscente y de gel de  
sílice; agente eluyente: cloruro de metileno/metanol =

15 95:5).

Rendimiento: 63% de la teoría.

Ejemplo 72

20 6- $\left[ \begin{array}{l} \text{2-(N-metil-N-ciclohexil-carbamidometilmercap-} \\ \text{to)-etoxi} \end{array} \right] \text{-carbostirilo}$

25 Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
6-(2-cloroetoxi)-carbostirilo  $\left[ \begin{array}{l} \text{Valor } R_f: 0,30 \text{ (placa de} \\ \text{sustancia luminiscente y de gel de sílice; agente eluyente:} \\ \text{cloruro de etileno/metanol = 95:5)} \end{array} \right]$  y N-metil-N-ciclohexil-  
-amida de ácido tioglicólico.

Valor  $R_f$ : 0,41 (placa de sustancia luminiscente y de gel  
de sílice; agente eluyente: cloruro de etileno/metanol =  
95:5).

Rendimiento: 62% de la teoría.

30

30049

1 Ejemplo 73

6-[5-(3,4-diclorofenilmercapto)-pentoxi]-3,4-  
-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
5 6-(5-bromopentoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
97-98°C) y 3,4-diclorotiofenol.

Punto de fusión: 101-104°C.

Rendimiento: 69% de la teoría.

10 Ejemplo 74

6-[4-(2-metil-4-ter-butil-fenilmercapto)-butoxi]-  
-3,4-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
15 142-147°C) y 2-metil-4-ter-butil-tiofenol.

Punto de fusión: 81-85°C.

Rendimiento: 91% de la teoría.

Ejemplo 75

20 6-[4-(3,5-dicloro-4-hidroxi-fenilmercapto)-buto-  
xi]-3,4-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
142-147°C) y 3,5-dicloro-4-hidroxi-tiofenol bajo nitrógeno  
25 como gas protector.

Punto de fusión: 110-114°C.

Rendimiento: 94% de la teoría.

Ejemplo 76

30 5-bromo-6-(4-fenilmercaptobutoxi)-carbostirilo

- 1 Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
5-bromo-6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo (preparado mediante  
bromación de 6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo) y tiofenol.  
Punto de fusión: 209-213°C.
- 5 Rendimiento: 41% de la teoría.

Ejemplo 77

- 5-nitro-6-(4-fenilmercaptobutoxi)-carbostirilo  
Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
10 5-nitro-6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo (punto de fusión:  
250°C, preparado mediante nitración de 6-(4-bromobutoxi)-  
-3,4-dihidrocarbostirilo) y tiofenol.  
Punto de fusión: 228-230°C.  
Rendimiento: 71% de la teoría.

15

Ejemplo 78

- 5-acetamino-6-(4-fenilmercaptobutoxi)-carbostirilo  
Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
5-acetamino-6-(4-bromobutoxi)-carbostirilo (preparado me-  
20 diante reducción con zinc en ácido acético de 5-nitro-6-(4-  
-bromobutoxi)-carbostirilo con adición de anhídrido de áci-  
do acético) y tiofenol.  
Punto de fusión: 238-240°C.  
Rendimiento: 80% de la teoría.

25

Ejemplo 79

- 6-[4-(3-hidroxi-pirid-2-il-mercpto)-butoxi]-3,4-  
-dihidrocarbostirilo  
Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
30 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:

30049

1 -142-147°C) y 3-hidroxi-2-mercaptopiridina.

Punto de fusión: 211-216°C.

Rendimiento: 58% de la teoría.

5 Ejemplo 80

6-[4-(1,2,4-triazol-3-il-mercapto)-butoxi]-3,4-  
-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
10 142-147°C) y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

Punto de fusión: 152-154°C.

Rendimiento: 82% de la teoría.

Ejemplo 81

15 6-[4-(2,4,5-triclorofenilmercapto)-butoxi]-3,4-  
-dihidrocarbostirilo

Preparado análogamente al ejemplo 39 a partir de  
6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (punto de fusión:  
142-147°C) y 2,4,5-tricloro-tiofenol.

20 Punto de fusión: 144-145°C.

Rendimiento: 87% de la teoría.

Análogamente se obtienen los siguientes compues-  
tos:

6-(4-fenilmercapto-butoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo

25 Punto de fusión: 121,5 - 123°C.

1-metil-6-(4-fenilmercapto-butoxi)-3,4-dihidrocar-  
bstirilo

Punto de fusión: 79,5 - 80,5°C.

7-(4-fenilmercaptobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo

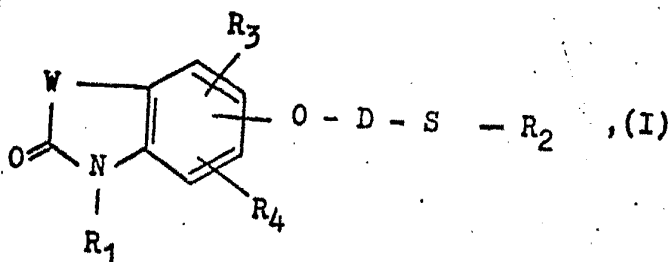
30 Punto de fusión: 121 - 123°C.

- 1 8-(4-fenilmercaptobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo  
Punto de fusión: 101 - 102°C.
- 5-(4-fenilmercapto-butoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo  
Punto de fusión: 155 - 157°C.
- 5 5-(4-fenilmercapto-butoxi)-carbostirilo  
Punto de fusión: 185 - 187°C.
- 6-(4-fenilmercapto-butoxi)-carbostirilo  
Punto de fusión: 162 - 164°C.
- 5-(4-fenilmercapto-butoxi)-carbostirilo  
10 Punto de fusión: 185 - 187°C (en tolueno).
- 8-(4-fenilmercapto-butoxi)-carbostirilo  
Punto de fusión: 119 - 120°C.
- 7-(4-fenilmercapto-butoxi)-carbostirilo  
Punto de fusión: 157,5 - 158,5°C.
- 15 4-metil-6-(4-fenilmercapto-butoxi)-carbostirilo  
Punto de fusión: 148 - 150°C.
- 5-(4-fenilmercapto-butoxi)-oxindol  
Punto de fusión: 131 - 132°C.
- 6- $\int$ 4-(1-fenilmercaptometil)-benciloxi $\int$ -3,4-dihidrocarbostirilo  
20 Punto de fusión: 139 - 141°C.
- 6- $\int$ 2-fenilmercaptometil-benciloxi $\int$ -3,4-dihidrocarbostirilo  
Valor  $R_f$ : 0,35 (cromatograma en capa delgada - gel de sílice; agente eluyente: cloroformo/ácido acético = 1/1).  
25

## - REIVINDICACIONES -

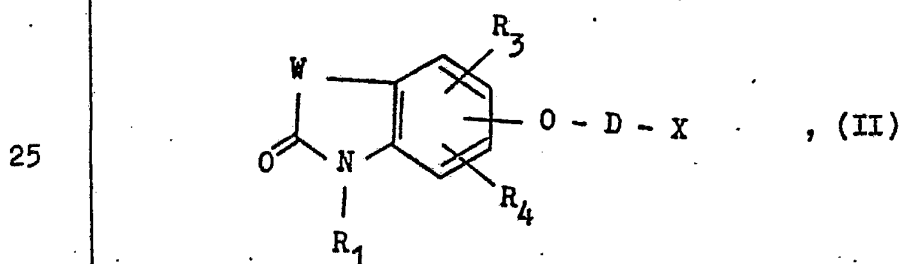
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados carbostirílicos y oxindólicos de la fórmula general



en donde W significa un grupo vinileno eventualmente sustituido con un grupo metilo, el grupo metileno o etileno, D significa un grupo alcoholeno de cadena recta o ramificado con 2 hasta 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholeno de cadena recta o ramificado con 3 hasta 6 átomos de carbono o un grupo xilileno; R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo con 1 hasta 3 átomos de carbono, R<sub>2</sub> significa un grupo cicloalcoholilo con 3 hasta 6 átomos de carbono, un grupo arilo con 6 hasta 10 átomos de carbono, un grupo aralcoholilo con 7 hasta 11 átomos de carbono, un grupo heteroarilo con 4 hasta 9 átomos de carbono, que contiene un átomo de nitrógeno y/o un átomo de oxígeno o un

1 átomo de azufre o dos átomos de nitrógeno o un grupo hete-  
 roaralcohilo con 5 hasta 10 átomos de carbono, pudiendo es-  
 5 tar los núcleos aromáticos, expuestos anteriormente, mono-  
 sustituidos con un grupo alcoholilo con 1 hasta 4 átomos de  
 carbono, con un grupo hidroxilo, metoxi, amino, acetilamino,  
 10 nitro, carboxilo, ciclohexilo, fenilo o con un átomo de  
 halógeno, y pudiendo adicionalmente los grupos fenilo mo-  
 nosustituidos, mencionados anteriormente, estar mono- o  
 disustituidos con grupos alcoholilo con 1 hasta 4 átomos de  
 15 carbono y/o átomos de halógeno (pudiendo ser iguales o di-  
 ferentes los sustituyentes del núcleo fenilo), el grupo  
 1,2,4-triazolilo, trifenilmetilo, 4,5-bis-(para-clorofenil)-  
 -oxazol-2-ilo, N-metil-ciclohexilamino-carbonilmetilo o  
 amino-iminometilo o también un grupo alcoholilo con 1 hasta  
 20 6 átomos de carbono, si D representa un grupo hidroxialcoholi-  
 leno de cadena recta o ramificado con 3 hasta 6 átomos de  
 carbono o un grupo xilileno,  $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser igua-  
 les o diferentes, significan átomos de hidrógeno o de haló-  
 geno, grupos alcoholilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, gru-  
 pos amino, acetilamino o nitro, que se caracteriza porque  
 se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



30 en donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , D y W están definidos tal como al co-  
 mienzo, con un compuesto de la fórmula general



1

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

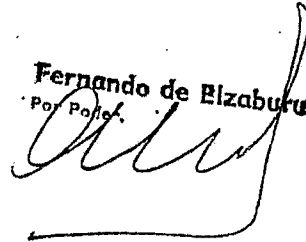
5

Madrid, 01.OCT.1979

P.A.

10

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.



15

20

25

DNM 30

30049