



31
2ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE ARILOXI-PROPANOL-AMINOALQUIL- Y
ARILETANOL-AMINOALQUIL-DERIVADOS CON
ACTIVIDAD BETA BLOQUEADORA

TRABAJO MONOGRAFICO DE
ACTUALIZACION

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A :
PEDRO MENDEZ MARTINEZ



MEXICO, D. F.

1992

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

1.-INTRODUCCION.....	2
2.-GENERALIDADES.....	3
3.-AMINOTANDES.....	5
4.-AMINOPROPANOS.....	24
5.-CONCLUSIONES.....	80
6.-BIBLIOGRAFIA.....	81

INTRODUCCION

La finalidad de este trabajo es dar a conocer los métodos de síntesis de los principales agentes bloqueadores β -adrenérgicos que existen hasta ahora.

Ya que estos productos tienen una estructura común, el trabajo se presenta organizado, agrupando en familias de compuestos y en el tipo de reacciones de síntesis.

Familia de 1-aril-2-alquilamino-1-etanol (arilaminoetanolos o aminoetanolos).

Familia de 1-ariloxi-3-alquilamino-2-propanol (ariloxipropanolos o aminopropanolos).

Se presentan los tipos de reacciones de síntesis en orden cronológico ascendente como fueron publicándose.

En el presente trabajo "aril" es un grupo aromático que puede o no estar sustituido, "alquil" es un grupo alifático de bajo peso molecular generalmente isopropilo, terbutilo etc. o bien un hidrógeno.

Los agentes bloqueadores β -adrenérgicos han sido objeto de gran interés por su utilidad en el tratamiento de problemas cardiovasculares en los que se incluyen sobre todo la hipertensión, angina de pecho y arritmias cardíacas entre otros padecimientos (1a).

GENERALIDADES

ANTECEDENTES:

El bloqueo adrenérgico se refiere a la capacidad de algunos compuestos químicos a antagonizar con algunas respuestas debidas a algunas aminos como epinefrina y norepinefrina ^(2b).

En 1958 se encontraron nuevos tipos de bloqueadores β -adrenérgicos que incluye vasodilatación y relajación bronquial, y cardioaceleración.

Es decir, estas familias de productos están asociados a relajación de músculos, en niveles de sangre y músculos esqueléticos, estimulación del músculo cardiaco y lipólisis ^(3c,4d).

Los bloqueadores se clasifican según actúen frente a los receptores respectivos: β_1 - estimulación cardiaca y lipólisis (acción sobre el corazón), β_2 - broncodilatación, vasodilatación, estimulantes (acción sobre músculo traqueal y vascular).

La primera droga que produjo un bloqueo selectivo probado de receptores β -adrenérgico fué el Dicloroisoproterenol (DCI) en 1958, que no se uso en el hombre por su prominente acción estimulante de los β -receptores.

En 1962, se preparó el primer bloqueador β -adrenérgico, el Pronetalol , pero en 1964, se descubrieron los primeros antagonistas β -adrenérgicos, Propranolol y Alprenolol. los primeros productos usados en clínica y de los más importantes de estos compuestos.

El Propranolol es un agente bloqueador no selectivo muy potente sin actividad simpatomimética, interfiere en la broncodilatación producida por la epinefrina y otras catecolaminas.

El Pronetalol no se usa en asma bronquial debido a ésta falta de selectividad, es por eso que la nueva tendencia de síntesis de nuevos productos de este tipo es con actividad bloqueadora β -adrenérgica cardiosselectiva.

El Practolol. por ejemplo, fué muy usado en Europa, pero se ha dejado de usar por observar signos de toxicidad que afectaban las estructuras epiteliales.

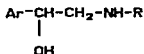
Ejemplos de bloqueadores β -adrenérgicos no selectivos :Propranolol, Alprenolol, Bunolol, Nadolol, Oxiprenolol, Penbutolol, Pindolol, Sotalol y Timolol.

Bloqueadores β -adrenérgicos β_1 selectivos: Metoprolol, Atenolol, Acebutolol, Tolamolol (cuando se utilizan a mayores dosis pierden su selectividad) (607) .

DESARROLLO

1-ARIL-2-ALQUILAMINO-1-ETANOL
(AMINO ETANOL)

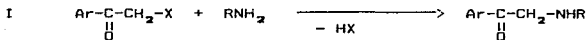
Esta familia de compuestos tienen la estructura común:



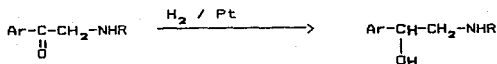
Donde Ar es un grupo aromático (benceno, naftaleno, etc.) sustituido o no sustituido.

R es un grupo alquilo de bajo peso molecular como isopropilo, terbutilo etc. o bien un hidrógeno.

La primera vez que se sintetizó esta familia de productos fue utilizando la condensación entre α -haloarilcetona y la alquilamina para producir la α -alquilaminocetona correspondiente según el siguiente esquema de reacción ⁽¹⁾ :

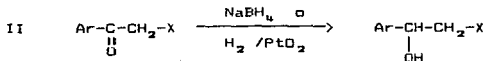


Después el producto condensado se reduce con hidrógeno y catalizador para producir el aminoetanol correspondiente « a » 7,105,178,8,0,17 a 21,4,26,5,96 a 55,27 a 95,590), :

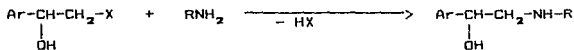


Por esta ruta de síntesis se prepara el Isoproterenol (4 a 7, 105, 178), Pronetalol (9), Dicloroisoproterenol (8), Fenoterol (17, 18), Soterenol (19 a 21), Sotalol (4, 20, 26), Salbutamol (5, 9 a 44), Soterenol (20), Clenbuterol (27 a 35, 500), Dilevalol (45 a 51) y Medroxalol (52 a 55).

Se informó una variante de síntesis cambiando el orden de la reacción, obteniendo primero el alcohol correspondiente mediante la reducción química o bien reducción catalítica del α -haloarilcetonas para obtener la halohidrina correspondiente (9 a 16, 111, 18, 21, 105, 178, 105, 178, 22 a 25, 27, 34, 42, 74, 49, 55 a 57):

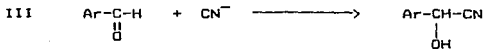


Después la halohidrina obtenida se hace reaccionar con la alquilamina para obtener el aminoetanol correspondiente:

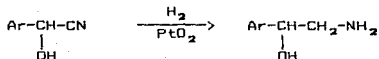


Por este método de síntesis se preparan el Pronetolol (9 o 10,111), Fenoterol (18), Soterol (21), Isoproterenol (105,178), Moprolol (105), Oxprenolol (178), Bufuralol (22 o 25), Clenbuterol (27,94), Salbutamol (42,74), Dilevalol (49), Medroxalol (55), y Amosulalol (56,57).

Zoelss G. y colaboradores hicieron reaccionar el arilaldehído con el ión cianuro obteniendo la cianhidrina correspondiente (58 o 64).



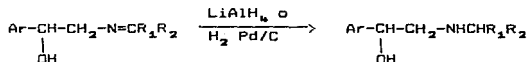
La cianhidrina se reduce con hidrógeno catalíticamente obteniendo la amina correspondiente:



La amina resultante se condensa con el compuesto carbonílico apropiado para obtener la imina:

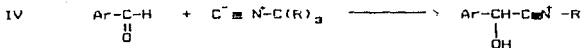


Que después se reduce química o catalíticamente para obtener el aminoetanol requerido:

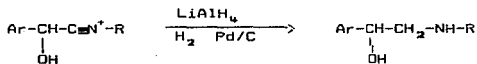


Por éste método se prepara el Isoproterenol ^(58,59), Pronetanol ⁽⁶⁰⁾, Salbutamol ^(62 o 64) y Clenbuterol ⁽⁶¹⁾.

También se ha informado una interesante variante del método sintético pero que en lugar de utilizar el ión cianuro utiliza un alquilisonitrilo ^(61 o 62,96,143) :

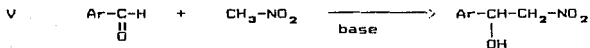


El producto obtenido se reduce química o catalíticamente para obtener el aminoetanol:

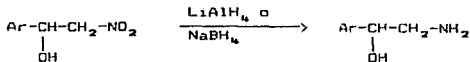


Por esta ruta de síntesis se prepara el Salbutamol^(62,96), Clenbuterol⁽⁶¹⁾ y Sotalol⁽⁴⁸⁾.

En 1966⁽¹⁵⁾ se informó de una ruta sintética que se efectúa con la condensación de un arilaldehído y nitrometano obteniéndose el nitroalcohol correspondiente^(72,105):



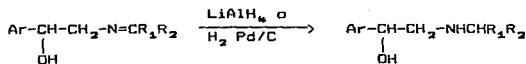
Se reduce el nitroderivado para obtener el aminoalcohol correspondiente:



El cuál se condensa con el carbonilo correspondiente para formar la imina deseada :

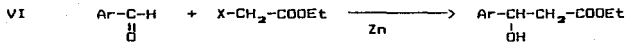


Por último mediante reducción de ésta imina se obtiene el aminoetanol apropiado :

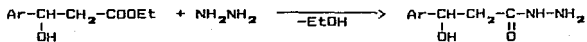


El Dilevalol ⁽⁷²⁾, Pronetalol ⁽⁷⁵⁾ y Moprolol ⁽⁷⁰⁵⁾ se han preparado por éste método.

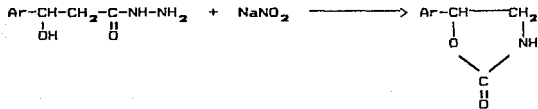
Se ha utilizado la síntesis de oxazolidinonas como intermedios en la preparación de aminoetanoles partiendo de un arilaldehído y un α -haloéster ^(73, 74, 705) :



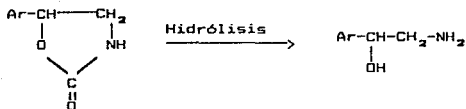
Por reacción posterior con hidrazina se obtiene la amida correspondiente :



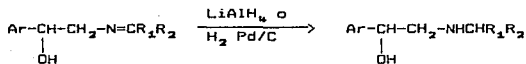
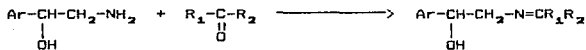
La cual se cicliza mediante la adición de nitrito de sodio para obtener la oxazolidinona :



Que después por medio de una hidrólisis se forma el aminoalcohol correspondiente:



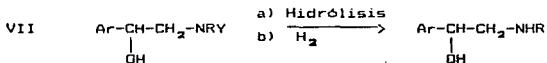
Mediante la reacción de condensación con la cetona y posterior reducción se obtiene el aminoetanol:



Por ésta vía de síntesis se ha informado la preparación de el Pronetanol ^(73,105) y Clenbuterol ⁽⁷⁴⁾.

En algunos casos, en vista de que el grupo amino es muy susceptible a una gran variedad de reacciones es necesario, proteger este grupo funcional o bien hacer el nitrógeno más básico, generalmente con grupos como a) tosilo, mesitilo etc., para regenerar nuevamente el grupo amino se lleva a cabo una hidrólisis o en el

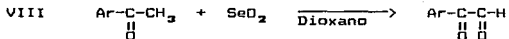
caso de reacción con b) cloruro de bencilo se lleva a cabo una hidrogenólisis ^(4,14,20,50) :



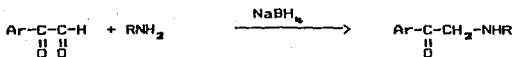
En donde Y es un grupo a) tosilo, mesitilo, etc.
b) bencilo

Por el método anteriormente mencionado se han preparado el Pronetalol ^(4,14), Soterenal ⁽²⁰⁾ y Dilevalol ⁽⁵⁰⁾.

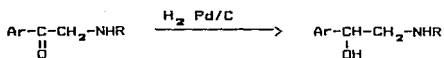
Scheving ⁽¹⁾ informó un método de síntesis en el cual oxidó las acetofenonas con SeO_2 produciendo el glioxal derivado ^(7,24,25, 75 a 78) :



El glioxal obtenido se hizo reaccionar con la alquilamina requerida en medio reductor para obtener la α -alquilaminoarilcetona :

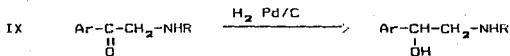


Por último se realizó la reducción catalítica sobre el grupo carbonilo para obtener el aminoetanol deseado :



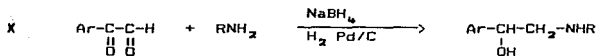
Por ésta ruta de síntesis se prepararon el Bufuralol ^(24,25), Salbutamol ^(76 a 78), Clenbuterol ⁽⁷⁵⁾ y Isoproterenol ^(4,7).

Cuando ya se tiene el grupo intermediario, la aril- α -alquil aminocetona que se requiere, solamente mediante la correspondiente reducción catalítica se obtiene el aminoetanol ^(5,65 a 70) :



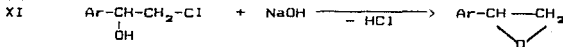
Por éste camino se prepararon el Isoproterenol ⁽⁵⁾, Clenbuterol ⁽⁶⁾, y Salbutamol ^(5,6 ó 7).

En el año de 1971 se informó una interesante ruta de síntesis donde se reduce química o catalíticamente los arilglicoxales en presencia de alquilaminas preparando los aminoetanoles en un solo paso ^(45,76,78,84,85):

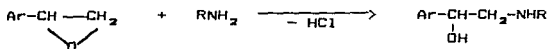


Por ésta ruta de síntesis se preparan el Salbutamol ^(76,78,84,85), y Dilevalol ⁽⁴⁵⁾.

Se han informado rutas de síntesis que parten desde la preparación de los oxiranos correspondientes a partir de 2-halo-1-ariletanol y una base fuerte para obtener el 1,2-oxirano ^(56,87,88):

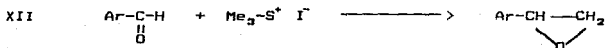


Y que después se realiza la apertura del grupo epoxido con la alquilamina correspondiente:

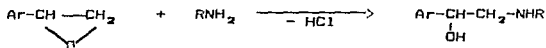


Se preparan el Bufuralol ⁽⁸⁷⁾, Amosulalol ⁽⁵⁶⁾ y Salbutamol ⁽⁸⁸⁾, por éste método de síntesis.

También se ha informado la utilización como medio eterificante del yoduro de trimetilsulfonio para preparación de los oxiranos intermediarios partiendo de arilaldehidos ^(42,88,90,99) :

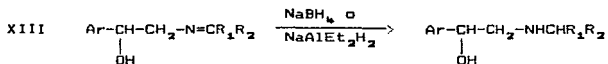


Que después se condensó con la alquilamina correspondiente para obtener el aminoetanol deseado :



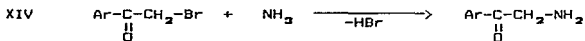
Por ésta ruta se preparan el Salbutamol ^(4 2.88,90) y Clenbuterol ⁽⁹⁰⁾.

En algunos casos cuando ya se tienen accesibles los imino productos, se pueden preparar los aminoetanoles derivados via reducción química o catalítica ^(20,77,78,80,97) :

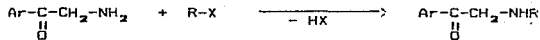


Por ésta ruta se prepararon el Fenoterol ⁽⁸⁰⁾, Salbutamol ^(20, 77,78,97) y Dilevalol ⁽⁹⁷⁾.

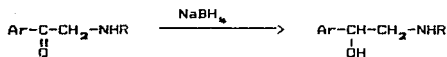
Se ha informado una ruta para síntesis de aminoetanoles que se basa en la interacción entre α -bromoacetofenonas y amoniaco para obtener la amina correspondiente ^(31,91,92) :



Que después la amina resultante se condensa con halogenuro de alquilo:



Y por último se reduce el grupo carbonilo para obtener el aminoetanol correspondiente :



Por ésta vía se prepararon el Clenbuterol ^(31,91) y Dilevalol ⁽⁹²⁾.

Se ha informado que los isómeros con configuración [S] tienen regularmente mayor actividad β- bloqueadora, por lo es necesario en ocasiones resolver la mezcla de isómeros. Cuando se requiere pureza configuracional consultar las referencias ^(22,50, 81,83 e 86,109).

Se ha informado una innovación reciente e interesante en la resolución de aminoetanoles que se basa en la acción enzimática sobre los mismos, ver la referencia ⁽⁷⁹⁾.

Hay otra información que se refiere a la resolución con amilosa activa ⁽⁸⁰⁾.

Para preparaciones farmacéuticas es necesario preparar las sales hidrosolubles (sales como citratos, malatos, tartratos, clorhidratos etc.) ver la referencia ⁽⁹³⁾.

Para mayor información ver : Salbutamol y Pronetalol ⁽¹⁰¹⁾, Fenoterol ⁽⁹⁹⁾, Sotalol ⁽⁴⁾, Clenbuterol ⁽⁶⁰⁶⁾, Salbutamol ^(100,102,600, 601), Dilevalol ⁽⁹⁷⁾, Pronetalol y Propranolol ⁽⁴¹⁴⁾.

Amino Etanoles

Isoproterenol

Dicloroisoproterenol

Pronetalol

Fenoterol

Soterenol

Bufuralol

Sotalol

Clenbuterol

Salbutamol

Labetalol

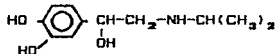
Medroxalol

Amosulalol

ESTRUCTURAS DE AMINO ETANOLAS

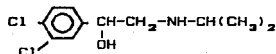
Isoproterenol

Nombre químico: 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilamino etanol.
4-[[1-Hidroxi-2-[(1-metiletil)amino]etil] -1,2-bencenodiol.



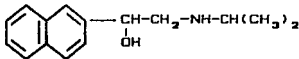
Dicloroisoproterenol

Nombre químico: 1-(3,4-diclorofenil)-2-isopropilamino etanol.
3,4-Dicloro-α-[[1-metiletil)amino]metil]bencenmetanol.



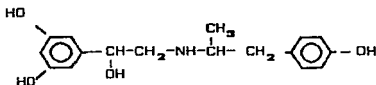
Pronetalol, ICI 38.174 , Nethalide, Alderlin.

Nombre químico: 2-isopropilamino-1-(2-naftil)etanol.
α-[[1-Metiletil)amino]metil]-2-naftalenometanol.



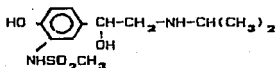
Fenoterol

Nombre químico: 5-[[1-hidroxi-2-[[[2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil] amino]etil]-1,3-bencenodiol. 3,5-Dihidroxi- α -[[[p-hidroxi- α -metil fenetil]amino]metil]bencil alcohol.



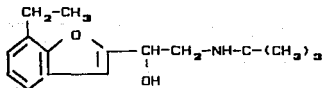
Sotereno

Nombre químico: N-[[2-hidroxi-5-[[1-hidroxi-2-[[[1-metiletil]amino] etil]fenil]metansulfonamida.



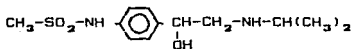
Bufuralol

Nombre químico: α -[[[1,1-dimetiletil]amino]metil]-7-etil-2-benzofuranmetanol.



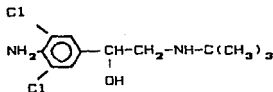
Sotalol

Nombre químico: N-[4-hidroxi-2-[(1-metiletil)amino]etil]fenil] metansulfonamida. 4-[1-Hidroxi-2-(isopropilamina)etil] metansulfonanilida.



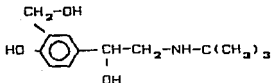
Clenbuterol. Monores

Nombre químico: 4-amino-α-[(terbutilamina)metil]-3,5-dicloro bencil alcohol. 4-Amino-3,5-dicloro-α-[[1,1-dimetiletil)amino] metil] benzenmetanol.



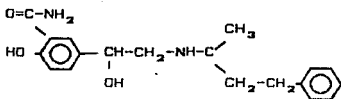
Salbutamol. Albuterol

Nombre químico: 2-(terbutilamino)-1-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil fenil)etanol. α'-[[1,1-Dimetiletil)amino]metil]-4-hidroxi-1,3-bencendimetanol.



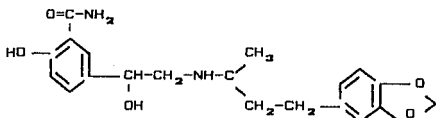
Labetalol. Dilevalol

Nombre químico: [R-[R*,R*]-2-hidroxi-5-(1-hidroxi)-2-[(1-metil-3-fenil propil)amino]etil] benzamida.



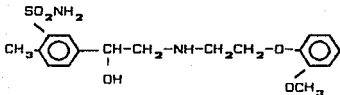
Medroxoalol

Nombre químico: 5-[2-[[[1,3-benzodioxol-5-il]]1-metilpropil]amino] hidroxietil]-2-hidroxibenzamida.



Amosulalol

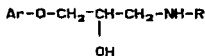
Nombre químico: (±)-5-[1-hidroxi-2-[[2-(2-metoxifenoxi)etil]amino] etil]-2-metil bencensulfonamida.



1-ARILOXI-3-ALQUILAMINO-2-PROPANOL

(AMINO PROPANOL)

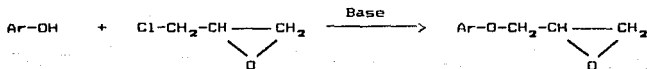
Esta familia de compuestos tienen la estructura común:



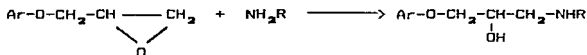
Donde Ar es un grupo aromático (benceno, naftaleno, etc.) sustituido o no sustituido.

R es un grupo alquilo de bajo peso molecular isopropilo, terbutilo etc. o bien hidrógeno.

El primer método general más utilizado en las síntesis de amino-propanoles se llevó a cabo por medio de la condensación de un hidroxiarilo y la epoclorhidrina para obtener primeramente el glicidiléter derivado :



Que después el epoxi derivado reacciona con la amina correspondiente para obtener el aminopropanol deseado:



En el primer paso se han utilizado como catalizadores sosa con la que se han preparado el Alprenolol^(187,190), Propranolol^(194,198, 200), Toliprolol⁽²⁰³⁾, Practolol^(205,206), Atenolol^(211,212,215,217,218), Metoprolol^(162,239), Oxprenolol⁽²³⁴⁾, Mepindolol^(179,241,242), Pindolol^(246,248), Acebutolol⁽²⁷²⁾, Metipranolol⁽²⁷⁴⁾, Penbutolol⁽²⁷⁸⁾, Bunolol^(281,282), Tertatolol^(290,292), Nadolol^(298,299), Nadoxalol^(305,306), Befunolol⁽³⁰⁸⁾, Cloranolol⁽³¹¹⁾, Epanolol^(320 a 331), Betaxolol⁽³⁴²⁾, Moprolol, Toliprolol, Oxprenolol, Alprenolol⁽¹⁰⁵⁾, Toliprolol, Propranolol⁽¹¹⁰⁾, Metoprolol, Oxprenolol⁽¹⁶²⁾, Bunolol, Propranolol⁽¹¹²⁾, Atenolol y Practolol⁽¹⁵³⁾. Se ha utilizado potasa como catalizador para preparar el Alprenolol^(186,188), Atenolol^(162,210), Metoprolol⁽²²⁰⁾, Xibenolol⁽²⁶⁰⁾, Betaxolol⁽³³⁹⁾, Xamoterol⁽³⁴⁶⁾, Propranolol, Oxprenolol y Alprenolol⁽¹³⁹⁾. También se ha utilizado como catalizador una base mas debil como carbonato de potasio para preparar el Propranolol⁽²⁰²⁾, Bufetolol⁽²⁸⁵⁾, Indenolol⁽²⁸⁶⁾, Bevantolol⁽³²⁵⁾, Atenolol⁽²¹³⁾, Oxprenolol^(178,236,237), Pindolol⁽²⁴⁷⁾, Bucumolol⁽²⁵⁶⁾, Diacetolol⁽²⁶⁹⁾, Metipranolol^(275 a 277), Timolol^(129,280), Betaxolol^(341,344,345), Esmolol⁽³⁵⁵⁾ y Nipradilol⁽⁵⁰³⁾. También se han utilizado bases tales como piridina para preparar Practolol⁽¹⁴¹⁾, Oxprenolol⁽²³⁸⁾, Timolol⁽²⁸⁰⁾. Utilizando piperidina se preparan el Moprolol⁽¹⁸⁰⁾, Alprenolol⁽¹⁸⁵⁾, Atenolol^(160,216), Oxprenolol⁽²³⁴⁾, Metipranolol⁽²⁷⁴⁾, Bufetolol⁽²⁸⁴⁾, Bufunolol⁽³⁰⁷⁾, Bevantolol⁽³²⁰⁾, Epanolol^(320,331), Arotinolol⁽³³⁶⁾, Cetamolol⁽⁵⁰²⁾. Con sodio

metalico en metanol o metóxido de sodio como catalizador se preparan el Propranolol⁽²⁰¹⁾, Pindolol^(251,252), Nadolol^(204,205, 208,301), Tazolol^(313,314), Carteolol⁽³²⁷⁾, Betaxolol, Metoprolol^(150, 504).

O también con catalizador como sodio metalico en etanol o etóxido de sodio se han preparado el Propranolol⁽¹⁰⁹⁾, Diacetolol^(106,107, 200,270), Acebutolol^(106,107) y Bupranolol^(9,10,200).

También se ha utilizado hidruro de sodio para preparar el Oxprenolol⁽²³⁸⁾, Pindolol⁽²⁵⁴⁾. Se han utilizado también acidos de

Lewis como cloruro férrico para preparar el Atenolol, Propranolol, y Metoprolol⁽¹³⁷⁾. Se han utilizado varios catalizadores para preparar el Moprolol^(105,106,181, 182,183), Alprenolol^(184,180, 191,192),

Propranolol^(105,106,107,100), Practolol^(204,207,208, 200), Atenolol^(210,214), Metoprolol^(150,221 a 232),

Oxprenolol^(235,230,240), Oxprenolol y Metoprolol⁽²³⁵⁾, Mepindolol^(243, 244), Pindolol^(245,240, 250,253, 255), Bucumolol⁽²⁵⁷⁾,

Bupranolol^(258,250,505), Xibenolol⁽²⁶¹⁾, Bunitrolol^(262 a 260),

Diacetolol^(107 a 100, 271,505), Acebutolol⁽²⁷⁹⁾, Metipranolol⁽⁴⁵²⁾,

Penbutolol⁽²⁷⁰⁾, Bunolol⁽²⁸³⁾, Carteolol⁽³²⁰⁾, Epanolol^(328,332,333, 334),

Carazolol⁽³³⁵⁾, Celiprolol⁽³³⁷⁾, Butofilolol⁽³³⁸⁾,

Betaxolol^(340,343), Xamoterol⁽³⁴⁷⁾, Bisoprolol⁽³⁴⁸⁾,

Carvedilol⁽³⁴⁰⁾, Nipradilol^(350 a 352), Esmolol^(353,354,356),

Moprolol y Toliprolol⁽¹⁰⁴⁾, Propranolol⁽⁵⁰⁰⁾, Practolol, Propranolol

y Oxprenolol⁽¹¹⁴⁾, Cetamolol, Atenolol, Propranolol y Toliprolol⁽¹²⁰⁾

Pindolol, Propranolol⁽¹²⁰⁾, Practolol, Propranolol⁽¹⁴¹⁾,

Cetamolol, Atenolol⁽¹⁵⁴⁾, Atenolol, Metoprolol⁽¹⁰⁰⁾, Bupranolol,

Xibenolol⁽¹⁰⁵⁾, Diacetolol, Acebutolol^(108,100), Pindolol,

Mepindolol^(170, 173), Carvedilol, Carazolol⁽¹⁷⁵⁾, Practolol,

Propranolol⁽¹¹⁰⁾, Metipranolol, Moprolol⁽¹⁵⁰⁾, Indenolol⁽²⁸⁷

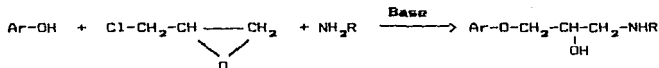
a 280), Tertatolol⁽²⁰⁴⁾, Nadolol^(209,200,207,300, 302,303,304),

Befunolol^(300,310), Cloranolol⁽³¹²⁾, Tazolol^(315,409, 450),

Talinolol^(310 a 310), Bevantolol^(321 a 324), Prone talol^(110 a 114)

y Propranolol⁽⁴¹⁴⁾.

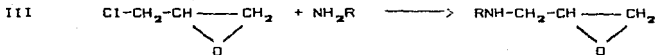
Se hizo la modificación del método de síntesis haciendo reaccionar las tres materias primas a la vez para obtener los amino-propanoles ^(104,199,154,311,457,560) :



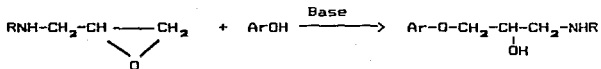
Base: sosa, potasa, aminas, alcóxidos de sodio, etc.

Por esta vía se informó la preparación de Moprolol ⁽¹⁰⁴⁾, Propranolol ⁽¹⁹⁹⁾, Atenolol ⁽¹⁵⁴⁾, Cloranolol ⁽³¹¹⁾, Pindolol ⁽⁵⁶⁰⁾, y Talinolol ⁽⁴⁵⁷⁾.

También se ha probado cambiando el orden de la reacción, primero condensación entre la amina y la epiclorhidrina para obtener primeramente el alquil-amino-epoxi-derivado ^(192,112,190,103,105, 199,350,360, 1 18, 153,155,157, 361 a 364,172,2 5 0,365 a 373,308,311,319, 375,376,595,130,157,336,377 a 379,562) :



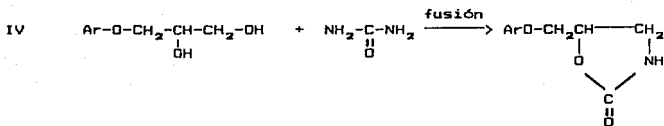
Después la reacción entre el epoxi-derivado y el hidroxiarilo correspondiente para obtener el aminopropanol requerido :



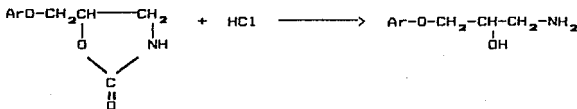
Base: sosa, potasa, piperidina, metóxido de sodio etc.

Mediante este método se preparan el Alprenolol ⁽¹⁹²⁾, Propranolol ^(112,130,103,105,109, 359,360), Practolol ^(118,153, 155,157,241 a 243), Practolol y Atenolol ⁽²⁴⁴⁾, Metoprolol ⁽¹⁵⁷⁾, Mepindolol ⁽¹⁷²⁾, Pindolol ^(250, 305 a 372), Bunolol ⁽³⁷³⁾, Befunolol ⁽³⁰⁸⁾, Cloranolol ⁽³¹¹⁾, Talinolol ^(310,375), Carteolol ⁽³⁷⁰⁾, Propranolol y Pronetolol ⁽³⁹⁰⁾, Propranolol y Pindolol ⁽¹⁵⁰⁾, Atenolol, Metoprolol y Acebutolol ⁽¹⁵⁷⁾, Pindolol y Mepindolol ⁽¹⁷²⁾, Artinolol ^(336,377,378,379) y Cetamolol ⁽⁵⁶²⁾.

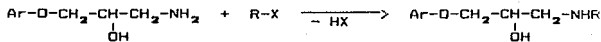
Lunsford y colaboradores ⁽⁹⁸³⁾ informaron la preparación de las oxazolidinonas como precursores de los aminopropanoles partiendo de ariloxi-derivado de glicerina :



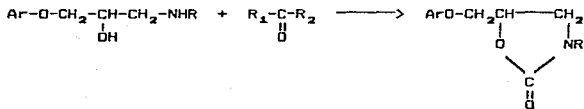
Que después se hidroliza para obtener el amino derivado :



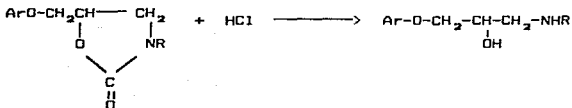
Al final se alquila la amina con el halogenuro de alquilo correspondiente :



También se utiliza para protección del grupo 2-propanol, 3-alquilamino mediante la formación de las oxazolidinonas mediante condensación con derivados carbonílicos como formaldehído, paraformaldehído, bases de Schiff, etc.) (105,381 a 413,123,125, 1 44, 380,014,15 5 ,104, 1 30,240,240,278,452,467,287,341,343 a 345,400,592, 112).



Que después la oxazolidinona se hidroliza para regenerar el aminopropanol deseado :

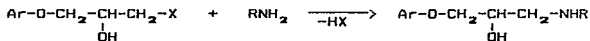


Se han utilizado compuestos con grupos carbonilo como: CH_2O , EtOCO_2Et , $\text{Cl-CO}_2\text{Et}$, paraformaldehído, bases de Schiff, etc.

Se ha informado la preparación de el Moprolol (105,383), Alprenolol (384), Propranolol (123,125,144,380,385,386,014),

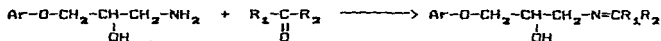
Tolamolol ⁽³⁸⁷⁾, Practolol y Atenolol ⁽⁴⁵⁵⁾, Metoprolol ⁽³⁸⁸⁾,
 Oxprenolol ^(164,389 a 391), Pindolol ^(136,246,249, 392 a 400),
 Penbutolol ^(278,382), Timolol ^(123,407,408,452,487), Indenolol
^(287,409), Befunolol ^(410,411), Talinolol ⁽⁴¹²⁾, Betaxolol
^(341,343 a 345,381,409,592), Bisoprolol ⁽⁴¹³⁾ y Bunolol ⁽⁴¹²⁾.

Los aminopropanoles se han preparado por condensación
 entre el 3-halo-ariloxi-isopropanol derivado y la alquilamina ⁽¹⁸⁵⁾,
 116,193, 1 05, 415 a 422, 424, 425,206,176,229,178,234,236,551,154,
 320,322, 323,327 a 331,379,336,111,105 a 107,110,596,153,135,340 ;

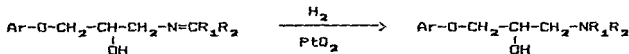


Por este método se han preparado el Alprenolol ⁽¹⁸⁵⁾,
 Propranolol ^(116,193,195), Tolamolol ⁽⁴¹⁵⁾, Toliprolol ⁽⁴¹⁶⁾,
 Practolol ⁽²⁰⁶⁾, Atenolol ^(176,417), Metoprolol ⁽²²⁸⁾, Oxprenolol
^(178,234, 236,418 a 420), Timolol ^(421,551), Cetamolol ⁽¹⁵⁴⁾,
 Bevantolol ^(320,322,323,422), Carteolol ⁽³²⁷⁾, Epanolol <sup>(328
 a 331)</sup>, Arotinolol ⁽³⁷⁹⁾, Celiprolol ^(424,425), Butofilolol ⁽³³⁸⁾,
 Pronetalol ⁽⁴¹¹⁾, Moprolol, Toliprolol, Alprenolol, Isoproterenol
⁽¹⁰⁵⁾, Moprolol, Toliprolol, Oxprenolol, Alprenolol ⁽¹⁰⁶⁾,
 Moprolol, Toliprolol ⁽¹⁰⁷⁾, Propranolol, Toliprolol ⁽¹¹⁰⁾,
 Propranolol, Pronetalol ⁽⁵⁹⁶⁾, Practolol, Atenolol, Acebutolol ⁽¹⁵³⁾,
 Practolol, Propranolol ⁽¹⁹⁵⁾ y Xamoterol ⁽³⁴⁶⁾.

Otra ruta de síntesis que se ha informado es a partir de la formación de iminas por reacción entre 1-ariloxi-3-alquilamino-2-propanol y la cetona correspondiente (105,106,303,420,126,171, 244,540,540) :

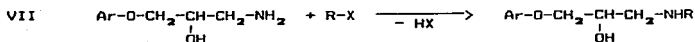


Que después mediante la reducción de la imina se produce el aminopropanol requerido :



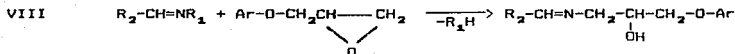
Por ésta vía sintética se preparan el Moprolol (105,106), Practolol (303), Oxprenolol (420), Pindolol, Mepindolol, Propranolol, Carteolol (126), Pindolol, Mepindolol (171), Mepindolol (244) y Pindolol (540,540).

También se ha informado un método de síntesis importante para preparar aminopropanoles que consiste en la alquilación del derivado 1-ariloxi-3-alquilamino-2-propanol con halogenuro de alquilo (401 o 404,237,245,405 o 409) :

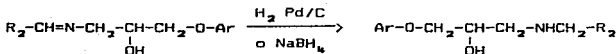


Se ha informado la preparación de el Propranolol ^(461,462),
 Oxprenolol ^(237,463,464), Pindolol ^(245,465), Befunolol ⁽⁴⁶⁷⁾,
 Butofilolol ⁽⁴⁶⁸⁾ y Betaxolol ⁽⁴⁶⁹⁾.

También se ha descrito la condensación de bases de
 Schiff y arileter-epóxidos a pro piados <sup>(119,119,129,138,139,426
 o 429,385)</sup> :

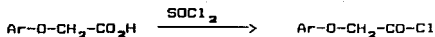


Que después mediante la reducción del imino derivado se
 obtiene el aminopropanol correspondiente:

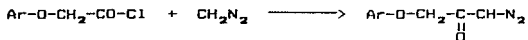


Por ésta ruta de síntesis se preparan el Moprolol, Propranolol, Toliprolol ⁽⁴¹³⁾, Toliprolol, Propranolol ⁽⁴¹⁹⁾, Pindolol, Propranolol ^(429,430), Propranolol, Oxprenolol ⁽⁴³⁰⁾, Practolol ^(426,427), Timolol ⁽⁴²⁸⁾, Befunolol ⁽⁴²⁰⁾ y Propranolol ⁽³⁸⁵⁾.

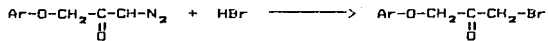
Se ha informado una ruta de síntesis que es a partir del ácido correspondiente, formando primeramente el cloruro de ácido ^(477,478) :



Después se lleva a cabo una reacción con diazometano:

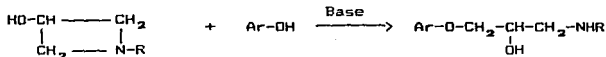


Posteriormente se hace reaccionar con ácido bromhídrico para obtener el derivado bromado correspondiente :



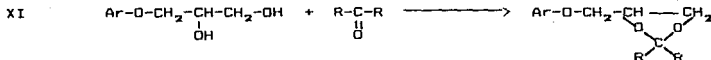
Enseguida se lleva a cabo una reducción química sobre el grupo carbonílico:

Después reaccionó el azetidino obtenido con el hidroxiarilo con catalizador alcalino para obtener el aminopropanol requerido :

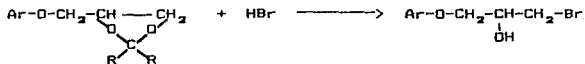


Por éste método se preparan el Practolol⁽⁴⁷⁴⁾, Atenolol^(472 o 474,602), Metoprolol⁽⁴⁷⁵⁾, Pindolol⁽⁴⁷⁶⁾, Xibenolol⁽⁴⁷⁷⁾, Timolol⁽⁴⁷⁸⁾, Cetamolol⁽⁴⁷⁹⁾, Arotinolol⁽⁴⁸²⁾, Carteolol^(480, 481), Propranolol, Bunolol, Oxprenolol, Xibenolol, Toliprolol⁽⁴¹⁷⁾, Pindolol, Propranolol⁽⁴²⁴⁾, Tolamolol, Atenolol, Bupranolol, Bunitrolol, Acebutolol, Penbutolol y Bufetolol⁽⁴⁵²⁾.

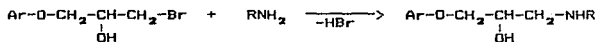
En 1972 se prepararon acetales como precursores de amino-propanoles a partir de 1-ariloxiglicerina^(449,535,596,402, 540 o 542,498,319 o 315,499,454):



Que después se lleva a cabo la apertura del anillo con Acido bromhídrico para obtener la bromhidrina :

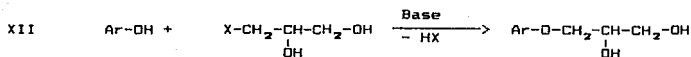


Al final se condensa con la alquilamina correspondiente para obtener el aminopropanol deseado :

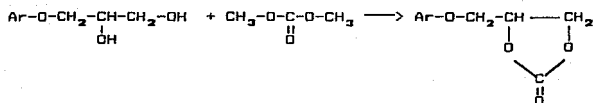


Con el método antes mencionado se han preparado el Esmolol, Propranolol ⁽¹⁴⁰⁾, Practolol ⁽⁵³⁵⁾, Metoprolol ⁽⁵³⁶⁾, Pindolol ^(402,540), Carteolol ^(541,542), Butofilolol ⁽⁴⁶⁸⁾, Tazolol, Practolol ⁽⁹¹³⁾, Tazolol ^(314,315,403) y Celiprolol ⁽⁴⁵⁴⁾.

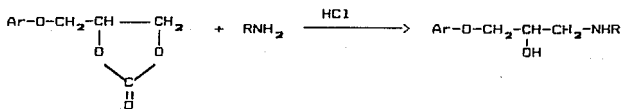
Se ha informado la síntesis a partir de formación de dioxolanos partiendo de la interacción entre hidroxiarilo y el 1-halo-glicerina con catalisis básica para obtener el derivado 1-ariloxi-glicerina ^(537 o 539,534,611) :



Que después se lleva a cabo la formación del dioxolano con carbonato de dimetilo :



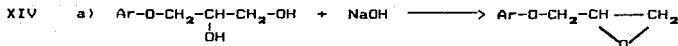
Al final se lleva a cabo la apertura del anillo con la alquilamina correspondiente en medio ácido para obtener el aminopropanol requerido :



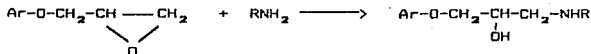
Se ha informado la preparación de el Pindolol ^(538,539), Oxprenolol ⁽⁵³⁷⁾, Alprenolol ⁽⁵³⁴⁾ y Mepindolol ⁽⁶¹¹⁾.

Ya que una de las materias primas para la producción de los aminopropanoles es un grupo epóxido y que es muy reactivo, algunas síntesis informadas se basan en al producción de éste grupo:

A partir del derivado 1-ariloxi-glicerina en medio básico (148,199,493) :

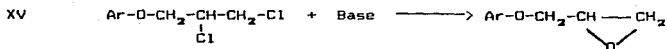


Después condensación con la alquilamina apropiada para obtener el aminopropanol requerido :

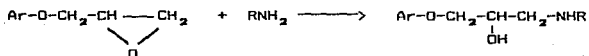


Por este método se prepararon el Propranolol⁽¹⁴⁸⁾ , Esmolol⁽¹⁹⁹⁾ , Propranolol y Tazolol⁽⁴⁹³⁾ .

b) Otra forma de obtención del derivado epoxido es a partir del 1-ariloxi-2,3-dicloropropano en medio básico^(133,135) :

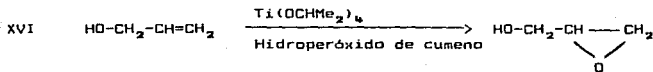


Que después se hace reaccionar con la alquilamina correspondiente para obtener el aminopropanol deseado :

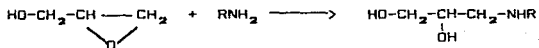


Se prepara el Propranolol ^(133,135).

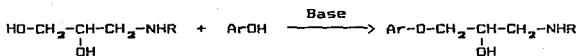
c) Un nuevo método de para formar grupos epoxi es a partir de alquenos y catalizador metálico con formadores de derivados epóxidos (400,415,401,402) :



Posteriormente se hace reaccionar con la alquilamina apropiada para obtener el derivado 1,2-dihidroxi-3-alquilamina :

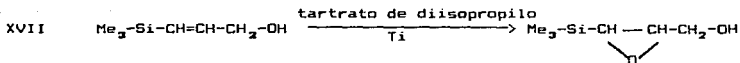


Y al final se condensa con el hidroxiarilo en medio básico para obtener el aminopropanol deseado :

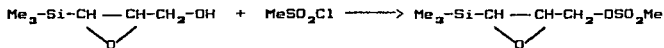


Se preparan el Propranolol ^(490,619) , Penbutolol ⁽⁴⁹²⁾ y Pindolol ⁽⁴⁹¹⁾ .

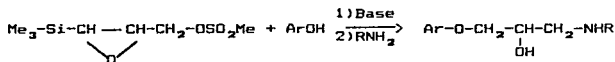
d) Se ha informado de otra forma de sintetizar el grupo epóxido a partir de un derivado 3-hidroxi-1-propen-1-trimetilsilano con catalizador metálico y tartrato de diisopropilo ⁽⁶¹²⁾ :



Que después se hace reaccionar con cloruro de mesitilo para proteger el grupo hidroxilo :

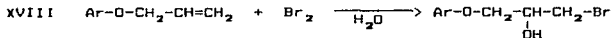


Posteriormente se condensa el producto obtenido con el hidroxiarilo en medio básico y después condensación con la amina apropiada para obtener el aminopropanol deseado:

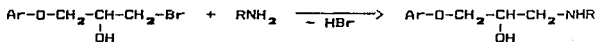


Por esta ruta de síntesis se ha preparado el Propranolol ⁽⁵⁴²⁾.

Se ha informado una ruta sintética a partir de derivados del estireno o arilo:ialquenos para obtener la bromhidrina ⁽⁵³⁰⁾ :

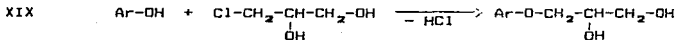


Que después se reacciona con la alquilamina apropiada para obtener el aminopropanol :

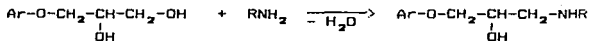


Por este método se prepara el Practolol ⁽⁵³⁰⁾.

Otro método de obtención de aminopropanoles se basa en la reacción entre derivados halopropanodiol con el hidróxido arílico ^(248, 445, 550, 4 ó 0) :

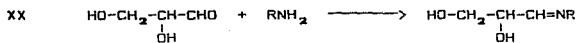


Más tarde se lleva a cabo la reacción con la alquilamina correspondiente para obtener el aminopropanol requerido :

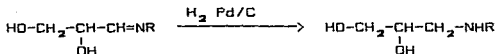


Por el método antes mencionado se preparan el Pindolol (248,445, 550) y Carteolol (460).

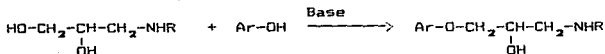
Cuando se tiene el gliceraldehido se puede utilizar como precursor de aminopropanoles mediante reacción con la amina apropiada (544 o 547,190) :



Posteriormente se lleva a cabo una reducción del imino derivado:



Al final se condensa con el hidroxiarilo en medio básico para obtener el aminopropanol deseado :



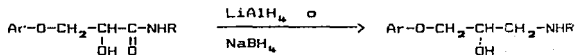
El Timolol ^(544 a 546), Pindolol ⁽⁴⁸⁰⁾ y Befunolol ⁽⁵⁴⁷⁾, se preparan por éste método.

Los compuestos α -hidroxi- β -ariloxiácidos también se han utilizado como intermediarios en la síntesis de aminopropanoles a partir de su reacción con la amina correspondiente ^(554 a 556,332) ;



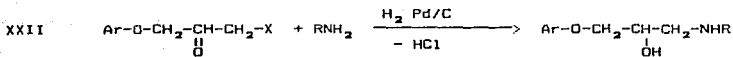
Donde Y= OH, OEt, etc.

Después se lleva a cabo la reducción de la amida para la obtención de aminopropanol requerido :



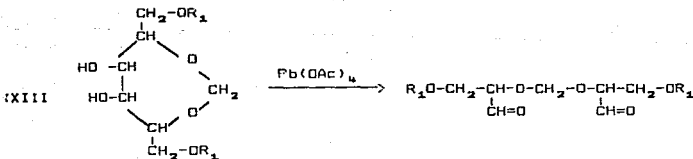
Mediante éste método se preparan el Pindolol ⁽⁵⁵⁴⁾, Talinolol ⁽⁵⁵⁵⁾, Epanolol ^(332,556,557), Arotinolol ⁽⁵⁵⁸⁾ y Xamoterol ⁽⁵⁵⁹⁾.

Si se tiene la α -haloacetona se puede condensar con la alquilamina apropiada en un medio reductor, es decir en un solo paso obtener el aminopropanol deseado ^(531,176,346) :



Mediante éste método se preparan el Metoprolol ⁽⁵³¹⁾, Atenolol, Betaxolol ⁽¹⁷⁶⁾ y Xamoterol ⁽³⁴⁶⁾.

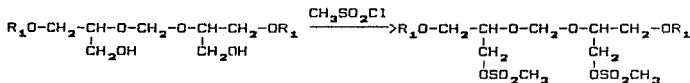
Se ha informado una interesante ruta sintética mediante la utilización de manitol como fuente del grupo 2-propanol mediante una oxidación selectiva ^(175,533,302) :



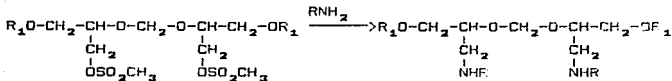
Después se reducen los grupos carbonilo del producto obtenido para obtener los hidroxí-derivados :



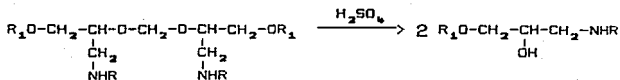
Posteriormente se hace reaccionar con cloruro de mesitilo para proteger los grupos hidroxilo:



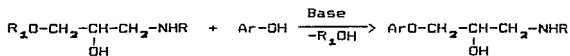
Posteriormente se condensa con la alquilamina apropiada:



Después se hidroliza con ácido sulfúrico diluido:

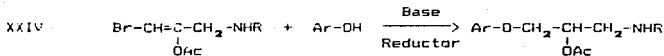


Y al final el producto se condensa con hidroxiarilo en medio básico:

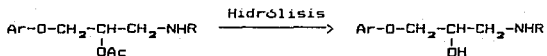


Se ha informado la preparación del Carvedilol, Carazolol (475), Metoprolol (538) y Pindolol (392) por éste método.

También se ha informado la síntesis a partir de derivados 3-alquil-amino-2-hidroxiacetyl-1-bromoalílicos mediante su condensación con hidroxiarilo en medio básico y reductor (365) :

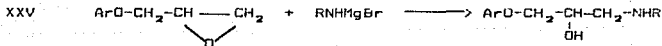


Después se lleva a cabo la hidrólisis del hidroxiacetil-derivado para la obtención de aminopropanoles :



Mediante este método se prepara el Pindolol ⁽³⁰⁵⁾.

Se ha informado que a partir del epoxi-derivado y utilizando la reacción de Grignard se ha preparado la síntesis de aminopropanoles ^(127,494) :

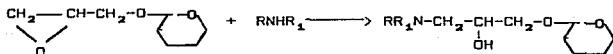


Mediante esta ruta de síntesis se han preparado el Pindolol, Propranolol ⁽¹²⁷⁾ e Indencolol ⁽⁴⁹⁴⁾.

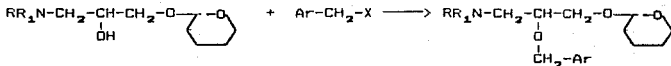
Cuando se requiere obtener un aminopropanol resuelto se puede llevar a cabo la siguiente ruta sintetica que es a partir del epoxi-derivado y 2,3-dihidropirano ⁽¹³⁾ :



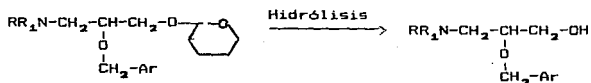
Posteriormente se condensa con la alquilamina apropiada:



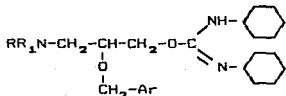
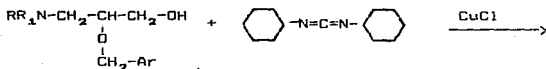
Después se protege el grupo hidroxilo:



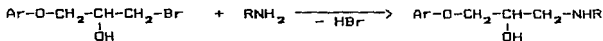
En medio ácido se hidroliza para regenerar el grupo hidroxilo y liberar el dihidropirano:



Se hace reaccionar el producto obtenido con un agente condensante diciclohexilcarboimida DCC con catalizador de sal de cobre:

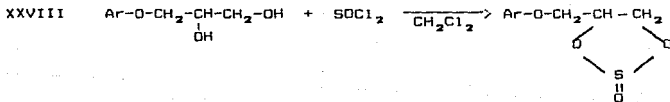


Después se condensa con la alquilamina apropiada para obtener el aminopropanol requerido:

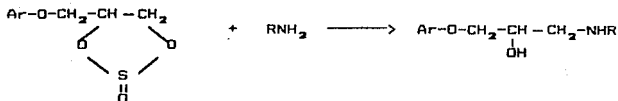


Por este método se han preparado el Propranolol ⁽⁴⁹⁵⁾ y Celiprolol ⁽⁴⁹⁶⁾.

La formación de dioxotiolanos se ha utilizado también como precursores de β -bloqueadores a partir del derivado ariloxi-glicerina ^(142, 161, 163, 523 a 529) :

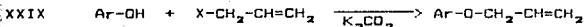


El dioxotiolano se condensa con la alquilamina apropiada para obtener el aminopropanol requerido :

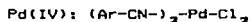
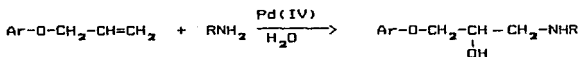


Por esta ruta de síntesis se preparan el Propranolol, Oxprenolol, Pindolol, Carteolol ⁽¹⁴²⁾, Alprenolol, Oxprenolol, Bunitrolol ⁽¹⁶¹⁾, Alprenolol, Oxprenolol, Carteolol, Pindolol, Befunolol ⁽¹⁶⁹⁾, Atenolol ^(523,524), Metoprolol ⁽⁵²⁵⁾, Pindolol ⁽⁵²⁶⁾, Befunolol ⁽⁵²⁷⁾, Carteolol ⁽⁵²⁸⁾ y Esmolol ⁽⁵²⁹⁾.

Se ha informado una ruta sintética vía oxiaminación con paladio (IV), primera reacción entre el hidroxiarilo y 3-halopropeno ⁽⁵³²⁾:

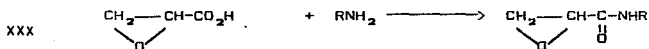


Después oxidación y condensación en un solo paso con la alquilamina apropiada:

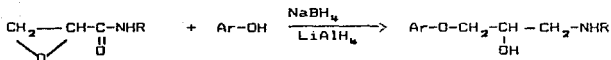


Por este método se ha preparado el Metoprolol ⁽⁵⁹²⁾.

Se ha informado un método de síntesis que parte desde el epoxi-acido y la alquilamina apropiada ^(259,561):



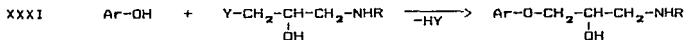
Después la condensación con el hidroxiarilo en medio reductor:



Por este método se prepara el Pindolol ^(259,561).

Se han informado reacciones de protección a los grupos amino y grupos hidroxilo de los intermediarios de β -bloqueadores que favorecen la condensación y que además permite realizar reacciones que pudieran afectar dichos grupos funcionales, y que después se recuperan mediante una hidrólisis, donde los grupos protectores más comunes son $Ar-SO_2-Cl$, $Me-Ar-SO_2-Cl$, Me_3SiCl , entre otros, o bien una hidrogenólisis cuando el grupo protector es por ejemplo cloruro de bencilo.

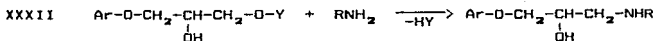
Se han informado reacciones en donde el grupo protector favorece la condensación mediante una sustitución, es decir, reacción entre el hidroxiarilo y el amino derivado ^(120,132,172, 174,242,244,430,485,439,441,307,308,443,445,447,452) :



Donde Y es el grupo protector.

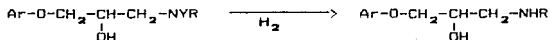
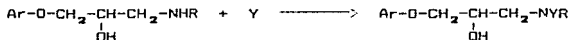
- a) Mediante este método se preparan el Cetamolol, Atenolol, Toliprolol, Propranolol ⁽¹²⁰⁾, Bunitrolol, Propranolol, Metoprolol, Alprenolol, Toliprolol, Bupranolol, Pindolol, Bunolol, Carazolol, Celiprolol ⁽¹³²⁾, Pindolol, Mepindolol ^(172,174,242,244), Noprolol ⁽⁴³⁰⁾, Alprenolol ⁽¹⁸⁵⁾, Oxiprenolol ^(439,441), Pindolol ^(307,308,443,445,447), y Metipranolol ⁽⁴⁵²⁾.

Se han informado la condensación entre la alquilamina apropiada y el derivado arilo:propanol (122,150,432,433,362,435, 134,252,254,366,368,369,445,448,450,451,421,373,453,315,456,458,460):



- b) Por esta vía se preparan el Practolol, Propranolol (122,150), Propranolol (432,433), Practolol (362,435), Pindolol (134,252,254, 366,368,369,445,448), Xibenolol (450), Acebutolol (451), Timolol (421), Bunolol (373), Befunolol (453), Tazolol (315,456) y Carteolol (458,460).

También se informó un método de síntesis en donde hay reacciones para protección del grupo amino y posteriormente hidrogenólisis para regenerar el grupo funcional:



- c) Se ha informado que por esta vía se preparan el Practolol, Atenolol, Acebutolol (451), Metoprolol, Atenolol, Acebutolol (457), Metipranolol, Metoprolol (459), Alprenolol (431), Practolol (205,206), Metoprolol (225,388), Mepindolol (472),

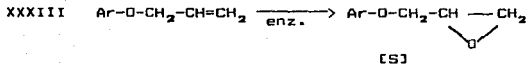
Pindolol (248,250 a 252,305,444), Acebutolol (272), Cloranolol (312),
Talinolol (437), Carteolol (439), Epanolol (534), Propranolol (462),
Pindolol, Propranolol (443), Practolol (141,434,436), Oxprenolol
(437,438,440), Mepindolol (179,442), Pindolol, Propranolol
(134), Nadolol (297,301,302,304) y Befunolol (309,410).

Si se requiere información para formulaciones farmacéuticas en donde se requieren preparar sales hidrosolubles de los amino-
propanoles, entre ellas clorhidratos, tartratos, succinatos, oxalatos, malatos, citratos, fumaratos, entre otras se han informado para el Practolol, Moprolol, Propranolol, Toliprolol, Atenolol, Metoprolol, Oxprenolol, Alprenolol, Bupranolol, Xibenolol, Penbutolol, Bunolol, Nadolol, Bevantolol, Carazolol, Celiprolol (408), Propranolol, Atenolol (440), Propranolol, Pindolol (424), Propranolol (483), Oxprenolol (484), Pindolol (449,485,486), Timolol (487,488) y Nadolol (489).

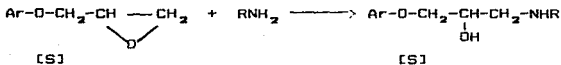
Cuando se requiere el producto estereoquímicamente resuelto se pueden consultar las siguientes referencias para la síntesis de :
el Bupranolol, Metoprolol, Practolol, Moprolol, Toliprolol, Tolamolol, Bunitrolol, Acebutolol, Penbutolol, Timolol, Pindolol, Bunolol, Nadolol, Bevantolol (408), Moprolol, Toliprolol, Alprenolol, Isoproterenol (105), Toliprolol, Propranolol, Pronetalol, Dicloroisoproterenol (109), Bunolol, Propranolol (112), Propranolol, Alprenolol (115), Atenolol, Dilevalol, Propranolol, Metoprolol, Oxprenolol, Alprenolol, Bupranolol, Bunitrolol, Acebutolol, Timolol, Pindolol, Carazolol, Celiprolol, Sotalol (143), Pindolol, Propranolol (140), Pindolol, Propranolol, Oxprenolol, Alprenolol (147), Moprolol (457), Propranolol (136,458), Toliprolol (132), Oxprenolol (123), Metiprolol (499,500), Penbutolol (388), Timolol (478), Bunolol (501), Nadolol (502), Befunolol (446), Cloranolol (311,503,504), Nipradilol (352,505,506,503), Esmolol (356,507), Pronetalol (116), Propranolol (134,149,150) y Practolol (118).

Recientemente se han informado resoluciones via enzimática de los aminopropanoles para :Propranolol, Pindolol ⁽¹⁵¹⁾, Propranolol ^(543,544), Atenolol, Pindolol, Propranolol, Betaxolol, Timolol ⁽⁵¹⁷⁾, Metoprolol ^(40,520), Penbutolol ^(144,521), y Timolol ⁽⁵²²⁾.

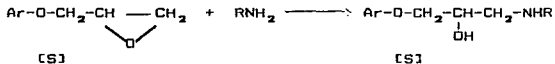
También se ha informado la epoxidación de los intermediarios via enzimática, como el ariloxi-propen-derivado ^(156,516,510,291) :



Que después se condensa con la alquilamina apropiada para obtener el aminopropanol deseado :

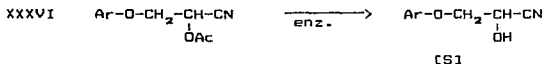


El epoxi-derivado se condensa posteriormente con la alquil-
amina apropiada :

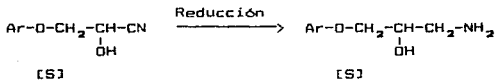


Mediante ésta síntesis se ha informado la preparación de
Propranolol ^(509,512,515).

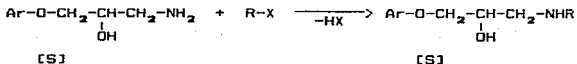
O bien se ha informado la utilización del derivado 2-acetil-2-
ciano-ariloxietano ^(501,511,516) :



Posteriormente se lleva a cabo la reducción del producto para
obtener el amino derivado:



Seguida de la condensación de la amina con el halogenuro de alquilo apropiado para obtención al final del aminopropanol requerido :



Se ha preparado el Propranolol ^(510,511,516) con este método de síntesis.

Para información adicional ver referencias: Tolamolol ⁽⁵⁰⁶⁾, Toliprolol ⁽⁴¹⁶⁾, Practolol ^(118,423,507,508), Pindolol ^(252,447,553, 568 a 574), Talinolol ^(457,582,583), Epanolol ^(329, 587,600), Nipradilol ^(580,604), Alprenolol y Propranolol ⁽¹¹⁸⁾, Propranolol ^(103,115,146,147,358), Alprenolol y Toliprolol ⁽³⁵⁷⁾, Atenolol ^(179,563,599,604,605,608,609), Metoprolol ^(564,565), Oxiprenolol ^(566,610), Mepindolol ⁽⁵⁶⁷⁾, Bucumolol y Bunitrolol ⁽⁵⁷⁶⁾, Carteolol ^(584 a 586), Xamoterol ⁽⁵⁸⁸⁾, Acebutolol ⁽⁵⁷⁷⁾, Metipranolol ⁽⁵⁷⁸⁾, Nadolol ⁽⁵⁵²⁾ y Befunolol ^(570,580,581).

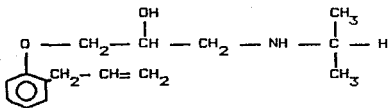
Amino Propanoles

Alprenolol	Butofilolol
Atenolol	Betaxolol
Bupranolol	Xamoterol
Metoprolol	Bisoprolol
Pindolol	Carvedilol
Propranolol	Nipradilol
Sotalol	Esmolol
Moprolol	Acebutolol
Tolamolol	Metipranolol
Toliprolol	Penbutolol
Practolol	Timolol
Oxprenolol	Bunolol
Mepindolol	Bufetolol
Bucumolol	Indenolol
Xibenolol	Cetamolol
Bunitrolol	Tertatolol
Diacetolol	Nadolol
Bevantolol	Nadoxolol
Carteolol	Befunolol
Epanolol	Cloranolol
Carazolol	Tazolol
Arotinolol	Talinolol
Celiprolol	

ESTRUCTURAS DE AMINO PROPANOL

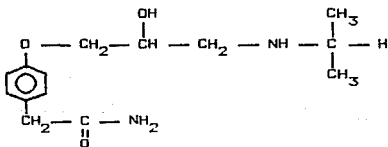
Alprenolol

Nombre químico: 1-[(1-metiletil)amino]-3-(2-propenil)fenoxi]-2-propanol. 1-(o-Alilfenoxi)-3-(isopropilamino)2-propanol.



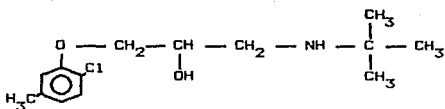
Atenolol, Tenormin, ICI 66,082

Nombre químico: 4-[2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxi]bencenacetamida



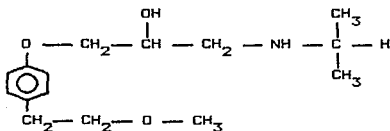
Bupranolol, Ophthorenin

Nombre químico: 1-(2-cloro-5-metilfenoxi)-3-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-propanol. 1-(Terbutilamino)-3-[(6-cloro-m-tolil)oxi]-2-propanol.



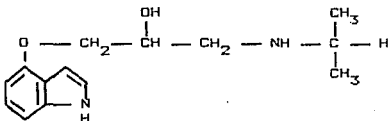
Metoprolol, CGP 2175

Nombre químico: 1-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-3-[(1-metiletil)amino]-2-propanol. 1-(Isopropilamino)-3-[p-(β-metoxietil)fenoxi]-2-propanol.



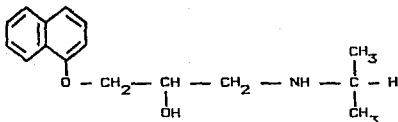
Pindolol, LB-46, Decreten

Nombre químico: 1-(1H-indol-4-iloxi)-3-[(1-metiletil)amino]-2-propanol. 4-[2-Hidroxi-3-(isopropilamino)-propoxilindol].



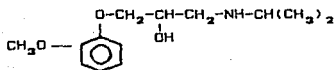
Propranolol, Eupravisin

Nombre químico: 1-[(1-metiletil)amino]-3-(1-naftaleniloxi)-2-propanol. 1-(Isopropilamino)-3-(1-naftiloxi)-2-propanol.



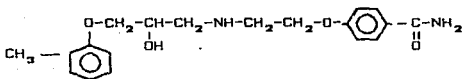
Metoprolol

Nombre químico: 1-(2-metoxifenoxi)-3-[(1-metiletil)amino]-2-propanol. 1-(Isopropilamino)-3-(o-metoxifenoxi)-2-propanol.



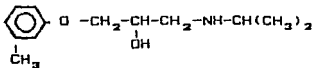
Tolamolo

Nombre químico: 4-[[[2-hidroxi-3-(2-metilfenoxi)propil]amino]etoxi]benzamida



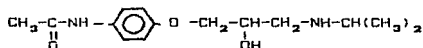
Toliprolol

Nombre químico: 1-(isopropilamino)-3-(m-toliloxi)-2-propanol.
1-(3-Metilfenoxi)-3-(isopropilamino)-2-propanol.



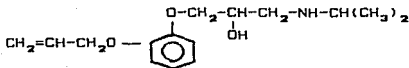
Practolol

Nombre químico: N-[4-[2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxi]fenil]acetamida. N-[4-[2-Hidroxi-3-[isopropilamino]propoxi]fenil]acetanilida.



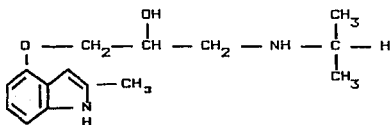
Oxprenolol, Coretal

Nombre químico: 1-[(1-metiletil)amino]-3-(2-(2-propeniloxi)fenoxi)-2-propanol. 1-[o-Aliloxi]fenoxi]-3-isopropilamino-2-propanol.



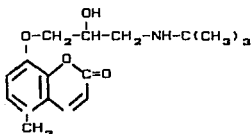
Mepindolol

Nombre químico: 1-[(1-metiletil)amino]-3-[(2-metil-1H-indol-4-il)oxil]-2-propanol. 1-(Isopropilamino)-3-[(2-metil-1H-indol-4-il)oxil]-2-propanol.



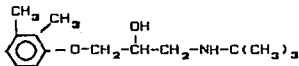
Bucumolol

Nombre químico: (±) 8-[3-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-hidroxi-propoxil]-5-metil-2H-1-benzopiran-2-ona. (±) 8-[3-(Terbutilamino)-2-hidroxi-propoxil]-5-metil-cuamarina



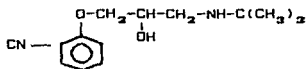
Xibenolol

Nombre químico: (±) 1-[(1,1-dimetiletil)amino]-3-(2,3-dimetilfenoxi)-2-propanol. (±) 1-(Terbutilamino)-3-(2,3-dimetilfenoxi)-2-propanol.



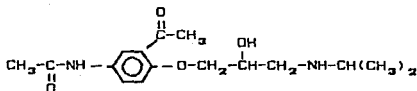
Bunitrolol. Ko 1366

Nombre químico: 2-[3-(1,1-dimetiletil)amino]-2-hidroxiopropoxil benzonitrilo. o-[3-Terbutilamino]-2-hidroxiopropoxil benzonitrilo.



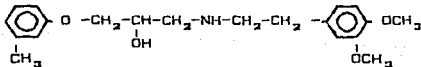
Diacetolol

Nombre químico: N-[4-acetil]-4-[2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino] propoxil]fenil acetamida. 3'-[Acetil]-4'-[2-hidroxi-3-(isopropil) amino] propoxil] acetanilida.



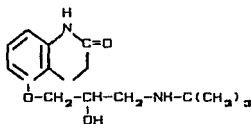
Bevantolol

Nombre químico: 1-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]amino]-3-(3-metil fenoxi)-2-propanol. 1-[[3,4-Dimetoxifenetil]amino]-3-(m-metil toliloxi)-2-propanol.



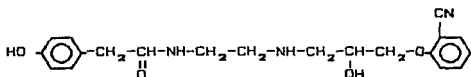
Carteolol

Nombre químico: 5-[3-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-hidroxiopropoxi]-3,4-dihidro-2-(1H)-quinolinona. 5-[3-(Terbutilamino)-2-hidroxiopropoxi]-3,4-dihidrocarbostiril.



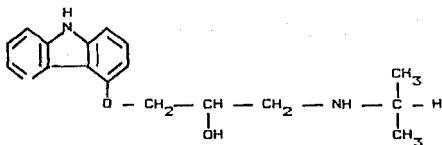
Epanolol. Visacor.

Nombre químico: N-[2-[[3-(2-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]amino]etil]-4-hidroxi bencenacetamida.



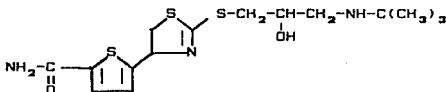
Carazolol. BM 51052. Suacron

Nombre químico: 1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[(metiletil)amino]-2-propanol



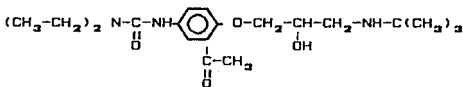
Atenolol

Nombre químico: (S)-5-[2-[(3-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-hidroxi)propil]tio]-4-tiazolil]-2-tiofencarboxamida. 2-(3'-Terbutilamino-2'-hidroxipropiltio]-4-(5'-carbamoil-2'-tienil)tiazol



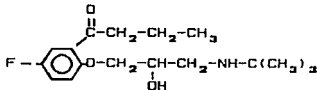
Celiprolol, ST-1396

Nombre químico: N-[3-acetil-4-[3-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-hidroxi]propil]fenil]-N,N-dietilurea.



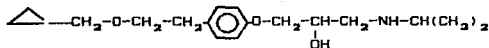
Butofilolol, CM 6805

Nombre químico: (S)-1-[2-[3-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-hidroxi]propil]-5-fluorofenil]-1-butanona. (S)-5-Fluoro-2-[2-hidroxi-3-terbutilaminopropoxi]butirofenona.



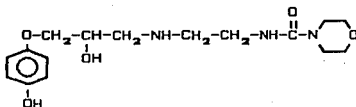
Betaxolol

Nombre químico: (S)-1-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]fenoxi]-3-[(metiletil) amino]-2-propanol. (S)-1-(Isopropilamino)-3-[p-ciclopropilmetoxi)etil]fenoxi]-2-propanol.



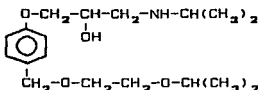
Xamoterol

Nombre químico: (S)-N-[2-[[2-hidroxi-3-[4-hidroxi-fenoxi]propil] amino]etil]-4-morfolinocarboxamida. (S)-1-(4-Hidroxi-fenoxi)-3-(2-(4-morfolinocarboxamido)etilamino)-2-propanol.



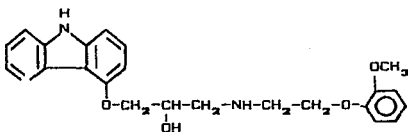
Bisoprolol

Nombre químico: 1-[4-[[2-(metiletoxi)etoxi]metil]fenoxi]-3-[(metiletil) amino]-2-propanol. 1-[p-(2-Isopropoxietoximetil)fenoxi]-3-(isopropilamino)-2-propanol.



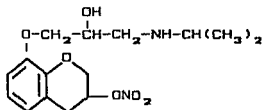
Carvedilol, DG-2466

Nombre químico: 1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etilamino]-2-propanol



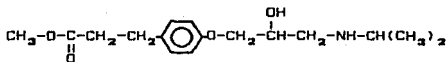
Nipradilol, K-351, Hypadil

Nombre químico: 3,4-dihidro-8-[2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxi]-2H-1-benzopirano-3-ol-3-nitrato. 3,4-Dihidro-8-[2-hidroxi-3-isopropilamino]propoxi-3-nitroxi-2H-1-benzopirano.



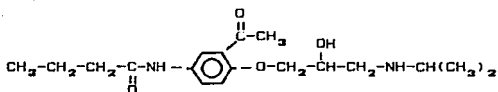
Esmolol

Nombre químico: 4-[hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxi]bencenopropanoico acido metil ester. Metil-3-[4-[2-hidroxi-3-(isopropil)amino]propoxi]fenil] propionato



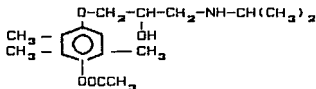
Acebutolol

Nombre químico: N-[3-acetil]-4-[2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxil]fenil]butanamida.



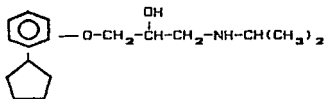
Metipranolol, Trimepranol

Nombre químico: 4-[2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxil]-2,3,6-trimetilfenol-1-acetato. 1-[4-Hidroxi-2,3,5-trimetilfenoxi]-3-(isopropil amino)-2-propanol-4-acetato.



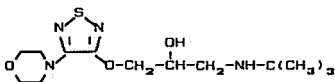
Penbutolol

Nombre químico: [S]-1-(2-ciclopentilfenoxi)-3-[(1,1-dimetil etil)amino]-2-propanol. 1-(Terbutilamino)-3-(o-ciclopentilfenoxi)-2-propanol.



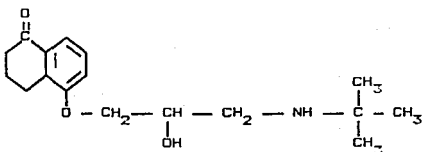
Timolol

Nombre químico: [S]-1-[(1,1-dimetiletil)amino]-3-[[4-morfolinil-1,2,5-tiadiazol-3-il]oxi]-2-propanol.



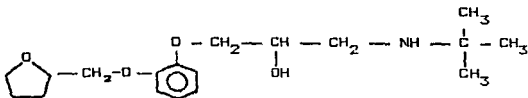
Bunolol

Nombre químico: 5-[3-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-hidroxi propoxil]-3,4-dihidro-1-(2H)-naftalenona. 5-[3-(Terbutilamino)-2-hidroxi propoxil]-3,4-dihidro-1-(2H)-naftalenona.



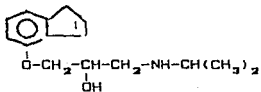
Bufetolol

Nombre químico: 1-[(1,1-dimetiletil)amino]-3-[2-[tetrahidro-2-furanil]metoxi]fenoxi]-2-propanol. 1-(Terbutilamino)-3-[o-[tetrahidro furfuril]oxi]fenoxi]-2-propanol.



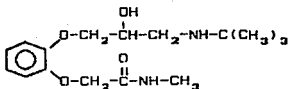
Indenolol

Nombre químico: 1-[1H-inden-4(o 7)-iloxi]3-[(1-metiletil)amino]-2-propanol.



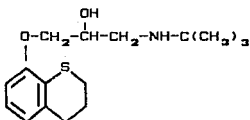
Cetamolol, ICI 72,222

Nombre químico: 2-[2-[3[(1,1-dimetiletil)amino]-2-hidroxi]propoxi]fenoxi]-N-metilacetamida. 2-[o-[3(Terbutilamino)-2-hidroxi]propoxi]fenoxi]-N-metilacetamida.



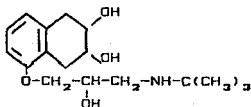
Tertatolol

Nombre químico: (-) 1-[(3,4-dihidro-2H-1-benzotiopiran-8-il)oxi]-3-[(1,1-dimetiletíl)amino]-2-propanol.



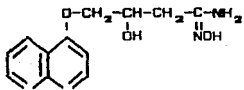
Nadolol

Nombre químico: 5-[3-[(1,1-dimetiletíl)amino]-2-hidroxiopropoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-2,3-naftalendiol. 1-(Terbutilamino)-3-[(5,6,7,8-tetrahidro-cis-6,7-dihidroxi-1-naftil)oxi]-2-propanol [2R,3S]



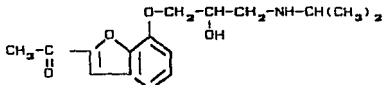
Nadoprolool

Nombre químico: N-3-dihidroxi-4-(1-naftaleniloxi)-butanimida. 3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)butiramidoxima.



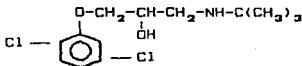
Befunolol

Nombre químico: 1-[7-(2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxi)-2-benzofuranil]etanol. 7-[2-Hidroxi-3-(isopropilamino)propoxil]-2-benzofuranil metilcetona.



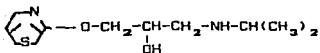
Cleranolol

Nombre químico: 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-propanol. 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-(terbutilamino)-2-propanol.



Tazolol

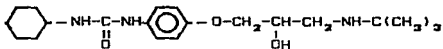
Nombre químico: 1-[(1-metiletil)amino]-3-(2-tiazoliloxi)-2-propanol



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Talinolol, Cordanum

Nombre químico: (S)-N-ciclohexil-N'-(4-[3-[1,1-dimetiletil)amino]-2-hidroxiopropoxil]fenil]urea.



CONCLUSIONES

Una vez efectuada la revisión bibliográfica sobre la síntesis de estos productos de interés farmacológico se han encontrado una variedad de rutas sintéticas algunas a nivel de investigación y otras muchas a nivel industrial por medio de patentes protegidas.

Los métodos de síntesis consisten básicamente en la obtención de los amino alcoholes correspondientes por reacciones de sustitución, de condensación y reducción o bien por apertura de un epóxido etc.

En forma general se informa que se obtienen mayores rendimientos en el caso de amino etanoles por reacciones de sustitución y en el caso de amino propanoles se informa que se obtienen mayores rendimientos en reacciones que se basan en la apertura del epóxido derivado.

En general, el tipo de reacción que mayor rendimiento se informa es la que se discute inicialmente, tanto para las Propanolaminas como para las Etanolaminas, ya que las demás reacciones son muy específicas para algunos productos. Ya que la información que se publica es muy amplia, no se trata sobre datos de farmacología, espectroscopia, análisis e identificación, relación estructura-actividad, toxicidad, etc. ya que ésto merece un trabajo aparte.

Esta información será de gran utilidad para efectuar la síntesis de algunos de los productos mencionados a nivel experimental.

BIBLIOGRAFIA

- 001-a-Remington's Pharmaceutical Sciences, 17a. Ed., Mack Publishing Company, Pennsylvania, USA(1985).
- 002-b-Las Bases Farmacologicas de la Terapeutica, Goodmany Gilman 7a. Ed, Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina (1986).
- 003-c-Guia Profesional de Medicamentos, 2a. Ed, Ed. El Manual Moderno S.A., México D.F. (1989)
- 004-d-Drug Treatment, Graeme S. Avery, Publishing Sci. Group Inc., Sydney, Australia (1979)
- 001- Chemical Abstracts 37,P3454^c, (1943).
- 002- Chemical Abstracts 37,P5557^e, (1943).
- 003- Gábor F. et al, J. Am. Chem. Soc.,71,1045-48(1949).
- 004- Lish P.M. et al, J. Pharmacol. Exptl.Therap.149[2],161-73(1965).
- 005- Chemical Abstracts 74,P53268c, (1971).
- 006- Chemical Abstracts 82,P139675k, (1975).
- 007- Payne K.R. Ind. Chemist 37, 523-7(1961).
- 008- Chemical Abstracts C.A. 54,P19592f, (1960).
- 009- Chemical Abstracts 58,P5597h, (1963).
- 010- Chemical Abstracts 59,P11380b, (1963).
- 011- Chemical Abstracts 60,P9221g, (1960).
- 012- Chemical Abstracts 60,P10621b, (1960).
- 013- Chemical Abstracts 61,P4290g, (1960).
- 014- Chemical Abstracts 63,P17999e, (1965).
- 015- Chemical Abstracts 67,P11329y, (1967).
- 016- Chemical Abstracts 106,P18055p, (1987).
- 017- Chemical Abstracts 61,P6956e, (1964).
- 018- Chemical Abstracts 62,P16124f, (1965).
- 019- Larsen A. et al, Nature 203[4951],1283-4,(1964).
- 020- Larsen A. et al, J. Med. Chem. 10[3],462-72.(1967).
- 021- Temple D.L. et al, J. Med. Chem. 19[5],626-33,(1976).
- 022- Chemical Abstracts 67,P21808t, (1967).
- 023- Fothergill G.A. et al, Experientia 31[11],1322-3,(1975).
- 024- Chemical Abstracts C.A. 69,P35922d, (1968).
- 025- Chemical Abstracts 69,P35924f, (1968).
- 026- Uloth R. H. et al, J.Med.Chem. 9[1],88-97(1966).

- 027- Chemical Abstracts 70,P67865z, (1969).
028- Keck J. et al, *Arzneim.-Forsch.* 22[5],861-9,(1972).
029- Chemical Abstracts 90,P137461d, (1979).
030- Chemical Abstracts 93,P167878z, (1980).
031- Chemical Abstracts 96,P68574c, (1982).
032- Chemical Abstracts 100,P120666b, (1984).
033- Chemical Abstracts 100,P6052y, (1984).
034- Chemical Abstracts 101,P170873h, (1984).
035- Chemical Abstracts 104,P206065z, (1986).
036- Chemical Abstracts 71,P91066f, (1969).
037- Collin D. et al *J.Med.Chem.* 13,[4],674-80,(1970).
038- Chemical Abstracts 76,P153320y, (1972).
039- Chemical Abstracts 77,P5151z, (1972).
040- Chemical Abstracts 78,P71665s, (1973).
041- Chemical Abstracts 82,P155734, (1975).
042- Jen T. et al, *J.Med.Chem.* 20[8],1029-35,(1977).
043- Chemical Abstracts 90,P203674d, (1982).
044- Babad E. et al, *Synthesis* 1988[12],966-8.
045- Chemical Abstracts 75,P5520c, (1971).
046- Chemical Abstracts 93,P239050y, (1980).
047- Chemical Abstracts 93,P46213v, (1980).
048- Chemical Abstracts 94,15356k, (1981).
049- Clifton J. et al, *J.Med.Chem.* 25[6],670-9,(1982).
050- Gold E. et al, *J.Med.Chem.* 24[11],1363-70,(1982).
051- Chemical Abstracts 102,P203740p, (1985).
052- Chemical Abstracts 83,P78914j, (1975).
053- Grisar J. M. et al, *J.Med.Chem.* 24[3],327-36,(1981).
054- Chemical Abstracts 108,P 5997p, (1988).
055- Chemical Abstracts 108,P 21874b, (1988).
056- Chemical Abstracts 91,P157445a, (1979).
057- Chemical Abstracts 93,P132243m, (1980).
058- Chemical Abstracts 60,P5396b, (1964).
059- Zoelss G. et al, *Sci. Pharm.* 32[2], 76-92,(1964).
060- Chemical Abstracts 61,P3047a, (1964).
061- Chemical Abstracts 94,P83805f, (1981).
062- Chemical Abstracts 79,P18349m, (1973).
063- Chemical Abstracts 89,P6098x, (1978).
064- Chemical Abstracts 92,P22244j, (1980).

- 065- Chemical Abstracts 77,P151658m (1972).
066- Chemical Abstracts 79,P18353h, (1973).
067- Chemical Abstracts 85,P62788b, (1976).
068- Chemical Abstracts 95,P61750c, (1981).
069- Chemical Abstracts 108,55825b, (1988).
070- Chemical Abstracts 76,P13255f, (1972).
071- Chemical Abstracts 109,P92471z, (1988).
072- Chemical Abstracts 98,P77714v, (1983).
073- Bergmann E. et al, J.Med.Chem. 11[6],1121-5,(1968).
074- Chemical Abstracts 79,P42139p, (1973).
075- Chemical Abstracts 83,P163807w, (1975).
076- Chemical Abstracts 75,P129544h, (1971).
077- Chemical Abstracts 85,P142808y, (1976).
078- Chemical Abstracts 86,P72192n, (1977).
079- Chemical Abstracts 108,P130057h, (1988).
080- Chemical Abstracts 84,P30653s, (1976).
081- Chemical Abstracts 112,P18589q, (1990).
082- Chemical Abstracts 64,P17488c, (1966).
083- Chemical Abstracts 79,P146177v, (1973).
084- Chemical Abstracts 76,P59211s, (1972).
085- Chemical Abstracts 86,P29511d, (1977).
086- Chemical Abstracts 92,P58463v, (1980).
087- Fathergill G.A. et al, Arzneim.-Forsch. 27[5],978-81,(1977).
088- Chemical Abstracts 82,P31118s, (1975).
089- Chemical Abstracts 112,P35455k, (1990).
090- Chemical Abstracts 83,P113962x, (1975).
091- Chemical Abstracts 99,P212268n, (1983).
092- Chemical Abstracts 100,P102962r, (1984).
093- Chemical Abstracts 100,P68007w, (1984).
094- Chemical Abstracts 80,P70530y, (1974).
095- Chemical Abstracts 81,P169282b, (1974).
096- Chemical Abstracts 83,P113963y, (1975).
097- Chemical Abstracts 104,P148544s, (1986).
098- Chemical Abstracts 73,P66407b, (1970).
099- Chemical Abstracts 58,P12466d, (1963).
100- Chemical Abstracts 81,P151794k, (1974).
101- Schwender C. et al, J.Med.Chem. 17[10],112-15(1974).

- 102- De Meglio P. et al, *Farmaco Ed. Sci.* 38[12],998-1012(1983).
- 103- Chemical Abstracts 107,P242,599x, (1987).
- 104- Chemical Abstracts 63,P9870-1, (1965).
- 105- Chemical Abstracts 64,P17487d, (1966).
- 106- Crowther A. et al, *J.Med.Chem.* 12,[4],638-42(1969)
- 107- Chemical Abstracts 73,P25125q, (1970).
- 108- Chemical Abstracts 101,P90757h, (1984).
- 109- Howe R. et al, *J.Med.Chem.* 11[6],1118-21(1968)
- 110- Chemical Abstracts 70,P67512g, (1969).
- 111- Howe R. et al, *J.Med.Chem.* 11[6],1000-8(1968)
- 112- Schwender C. et al, *J.Med.Chem.* 13[4],684-8(1970)
- 113- Chemical Abstracts 73,P120082g, (1970).
- 114- Chemical Abstracts 73,P120306h, (1970).
- 115- Chemical Abstracts 73,P14553b, (1970).
- 116- Dukes M. et al, *J.Med.Chem.* 14[4],326-8(1971)
- 117- Chemical Abstracts 76,P99324n, (1972).
- 118- Salvador M., *Rev. Med. Toulouse, Suppl.* 8[9],1563-4(1972)
- 119- Chemical Abstracts 81,P120321z, (1974).
- 120- Chemical Abstracts 83,P96993p, (1975).
- 121- Chemical Abstracts 86,P72437w, (1977).
- 122- Chemical Abstracts 87,P134823a, (1977).
- 123- Chemical Abstracts 93,P114190n, (1980).
- 124- Chemical Abstracts 94,P156623g, (1981).
- 125- Chemical Abstracts 94,P65100t, (1981).
- 126- Chemical Abstracts 95,P80722m, (1981).
- 127- Chemical Abstracts 95,P80723n, (1981).
- 128- Chemical Abstracts 95,P115514z, (1981).
- 129- Chemical Abstracts 95,P150272r, (1981).
- 130- Chemical Abstracts 95,P168990h, (1981).
- 131- Chemical Abstracts 96,P6446d, (1982).
- 132- Chemical Abstracts 96,P34831u, (1982).
- 133- Chemical Abstracts 96,P217678u, (1982).
- 134- Chemical Abstracts 96,P217515p, (1982).
- 135- Chemical Abstracts 96,P217679v, (1982).
- 136- Tsuda Y. et al, *Chem Pharm. Bull.* 29[12],3593-600(1981)
- 137- Chemical Abstracts 97,P72058a, (1982).
- 138- Chemical Abstracts 97,P92136c, (1982).
- 139- Chemical Abstracts 98,P53450b, (1983).

- 140- Chemical Abstracts 100,P34254j, (1984).
- 141- Kam S.T. et al, J.Med.Chem. 27[8],1007-16(1984)
- 142- Chemical Abstracts 101,P7167x, (1984).
- 143- Chemical Abstracts 103,P178036z, (1985).
- 144- Kan K. et al, Agric.Biol.Chem. 49[1],207-10(1985)
- 145- Chemical Abstracts 105,96987n, (1986).
- 146- Chemical Abstracts 106,P32537f, (1987).
- 147- Chemical Abstracts 108,P21531n, (1988).
- 148- Chemical Abstracts 108,P94211t, (1988).
- 149- Chemical Abstracts 108,P94212u, (1988).
- 150- Leftheris K. et al, J.Med.Chem. 33[1],216-23(1990)
- 151- Chemical Abstracts 112,P137537r, (1990).
- 152- Chemical Abstracts 85,P123572a, (1976).
- 153- Chemical Abstracts 65,P7099c, (1966).
- 154- Chemical Abstracts 73,P120318p, (1970).
- 155- Chemical Abstracts 83,P96783v, (1975).
- 156- Chemical Abstracts 97,P144565p, (1982).
- 157- Chemical Abstracts 102,P24269v, (1985).
- 158- Chemical Abstracts 106,P83046a, (1987).
- 159- Chemical Abstracts 110,P212346g, (1989).
- 160- Chemical Abstracts 111,P194562p, (1989).
- 161- Chemical Abstracts 97,P5962c, (1982).
- 162- Chemical Abstracts 98,P106952a, (1983).
- 163- Chemical Abstracts 99,P122022y, (1983).
- 164- Chemical Abstracts 100,P156358s, (1984).
- 165- Chemical Abstracts 67,P64046k, (1967).
- 166- Chemical Abstracts 72,P78724v, (1970).
- 167- Basil B. et al, J.Med.Chem. 19[3],399-402(1976)
- 168- Chemical Abstracts 101,P191,380k, (1984).
- 169- Chemical Abstracts 101,P191381m, (1984).
- 170- Chemical Abstracts 66,P18669x, (1967).
- 171- Chemical Abstracts 71,P70493c, (1969).
- 172- Chemical Abstracts 71,P91300c, (1969).
- 173- Chemical Abstracts 72,P66805j, (1970).
- 174- Seemann F. et al, Helv.Chim. Acta 54(8),2411-19(1971)
- 175- Chemical Abstracts 102,P113292q, (1985).
- 176- Chemical Abstracts 107,P23072s, (1987).
- 177- Howe R. J.Med.Chem. 12[4],642-6(1969)

- 178- Chemical Abstracts 65,P5402d, (1966).
179- Chemical Abstracts 99,128237u, (1983).
180- Ferrari G. et al, Bull.Chim.Farm.107[4],234-48(1968)
181- Chemical Abstracts 80,36775x, (1974).
182- Chemical Abstracts 66,P49249q, (1967).
183- Chemical Abstracts 103,141546q, (1985).
184- Chemical Abstracts 61,P16051y, (1964).
185- Chemical Abstracts 63,P14785c, (1965).
186- Chemical Abstracts 66,P46214p, (1967).
187- Chemical Abstracts 67,P99851w, (1967).
188- Chemical Abstracts 68,21622y, (1968).
189- Chemical Abstracts 81,3515e, (1974).
190- Chemical Abstracts 87,P52933x, (1977).
191- Chemical Abstracts 89,P146611y, (1978).
192- Chemical Abstracts 90,P6077k, (1979).
193- Chemical Abstracts 63,P6933-4, (1965).
194- Chemical Abstracts 69,106302q, (1968).
195- Crowther A.F. et al, J.Med.Chem. 11[5],1009-13(1968)
196- Chemical Abstracts 73,P76942m, (1970).
197- Chemical Abstracts 74,P87687d, (1971).
198- Chemical Abstracts 76,P34016u, (1972).
199- Gómez G.C. et al, Rev.Cubana Farm. 7(2-3),135-48(1973)
200- Chemical Abstracts 85,P192447a, (1976).
201- Chemical Abstracts 94,P15445p, (1981).
202- Erhardt P. et al, J.Med.Chem. 25[12],1402-7(1982)
203- Chemical Abstracts 67,P99907u, (1967).
204- Augstein J. et al, J.Med.Chem. 16,1245(1973)
205- Chemical Abstracts 72,P21515y, (1970).
206- Smith L.H. et al, J.Med.Chem. 14[6],511-3(1971)
207- Chemical Abstracts 81,P120276p, (1974).
208- Chemical Abstracts 83,P96694s, (1975).
209- Ibanez-Panuelo A., An.Ouim. 72[9-10],814-9(1976)
210- Chemical Abstracts 88,P104956z, (1978).
211- Chemical Abstracts 92,P180847n, (1980).
212- Chemical Abstracts 96,F19813w, (1982).
213- Chemical Abstracts 99,P104960y, (1983).
214- Chemical Abstracts 103,P123143b, (1985).
215- Chemical Abstracts 105,P226070w, (1986).

- 216- Chemical Abstracts 106,P49792f, (1987).
217- Chemical Abstracts 107,P39429f, (1987).
218- Chemical Abstracts 111,P194281w, (1989).
219- Chemical Abstracts 112,P76636p, (1990).
220- Chemical Abstracts 65,P8822c, (1966).
221- Chemical Abstracts 76,P10427c, (1972).
222- Chemical Abstracts 83,P113916k, (1975).
223- Chemical Abstracts 85,P5355j, (1976).
224- Chemical Abstracts 92,P215050d, (1980).
225- Chemical Abstracts 93,P46169k, (1980).
226- Chemical Abstracts 94,P208529c, (1981).
227- Chemical Abstracts 95,P97346q, (1981).
228- Chemical Abstracts 96,P34824c, (1982).
229- Chemical Abstracts 96,P122411c, (1982).
230- Huang J. et al, Yiyao Gongye [1],5-6,(1983).
231- Chemical Abstracts 106,P17033t, (1987).
232- Chemical Abstracts 107,P115532m, (1987).
233- Chemical Abstracts 112,P197820c, (1990).
234- Chemical Abstracts 67,P21662r, (1967).
235- Wilhelm M. et al, Experientia 23[18],651-2(1967).
236- Chemical Abstracts 71,P123935g, (1969).
237- Chemical Abstracts 71,P21877x, (1969).
238- Chemical Abstracts 96,P162317t, (1982).
239- Chemical Abstracts 102,P5917p, (1985).
240- Chemical Abstracts 102,P24277w, (1985).
241- Chemical Abstracts 66,P18669x, (1967).
242- Chemical Abstracts 75,P63608y, (1971).
243- Chemical Abstracts 80,P82655f, (1974).
244- Chemical Abstracts 83,P114203n, (1975).
245- Chemical Abstracts 94,P156748b, (1981).
246- Chemical Abstracts 95,P203754v, (1981).
247- Chemical Abstracts 96,P35080l, (1982).
248- Chemical Abstracts 96,P162536p, (1982).
249- Chemical Abstracts 96,P199519m, (1982).
250- Chemical Abstracts 96,P217699b, (1982).
251- Chemical Abstracts 97,P144767r, (1982).
252- Chemical Abstracts 97,F189212d, (1982).
253- Chemical Abstracts 98,P34501c, (1983).

- 254- Chemical Abstracts 108,P167296m, (1988).
- 255- Monge A. et al, An.Quim.Ser.C. 84[11,42-5(1988)
- 256- Chemical Abstracts 74,P22696m, (1971).
- 257- Sato N. et al, Chem.Pharm.Bull. 20[5],905-17(1972).
- 258- Chemical Abstracts 67,P11337z, (1967).
- 259- Chemical Abstracts 67,P64046k, (1967).
- 260- Chemical Abstracts 74,P22544k, (1971).
- 261- Chemical Abstracts 87,P67965h, (1977).
- 262- Chemical Abstracts 71,P21878y, (1969).
- 263- Chemical Abstracts 76,P33938j, (1972).
- 264- Chemical Abstracts 83,P205484j, (1975).
- 265- Chemical Abstracts 84,P135339x, (1976).
- 266- Chemical Abstracts 85,P99206m, (1976).
- 267- Chemical Abstracts 87,P134740w, (1977).
- 268- Chemical Abstracts 108,131225y, (1988).
- 269- Chemical Abstracts 70,P114824x, (1969).
- 270- Chemical Abstracts 72,P78724u, (1970).
- 271- Andresen B. et al, Drug.Metab.Dispos. 7[6],360-5(1979).
- 272- Chemical Abstracts 72,P12340k, (1970).
- 273- Chemical Abstracts 73,P109526j, (1970).
- 274- Chemical Abstracts 71,P3129a, (1969).
- 275- Chemical Abstracts 77,P88082b, (1972).
- 276- Chemical Abstracts 80,P47823n, (1974).
- 277- Chemical Abstracts 109,P22643h, (1988).
- 278- Chemical Abstracts 72,P90054j, (1970).
- 279- Haertfelder G. et al,Arzneim-Forsch 22[5],930-2(1972).
- 280- Chemical Abstracts 72,P66947g, (1970).
- 281- Chemical Abstracts 72,P121239e, (1970).
- 282- Schwender C.F. et al, J.Med.Chem. 16[5],585-8(1973)
- 283- Chemical Abstracts 94,P83836s, (1981).
- 284- Chemical Abstracts 74,P53264y, (1971).
- 285- Nakanishi M. et al, J.Med.Chem. 15[1],45-8(1972).
- 286- Chemical Abstracts 74,P22597e, (1971).
- 287- Chemical Abstracts 78,71723j, (1973).
- 288- Chemical Abstracts 84,59037e, (1976).
- 289- Murase K. et al, Chem.Pharm.Bull. 24[3],552-4(1976).
- 290- Chemical Abstracts 76,P46087f, (1972).
- 291- Chemical Abstracts 89,P43117y, (1978).

- 292- Chemical Abstracts 76,P6584x, (1982).
293- Chemical Abstracts 76,P72310t, (1972).
294- Chemical Abstracts 79,P53096y, (1973).
295- Chemical Abstracts 80,P95915r, (1974).
296- Chemical Abstracts 86,P121047e, (1977).
297- Chemical Abstracts 87,P134821y, (1977).
298- Condon M.E. et al, J.Med.Chem. 21[9],913-22(1978).
299- Chemical Abstracts 92,P6316d, (1980).
300- Chemical Abstracts 95,P132557h, (1981).
301- Chemical Abstracts 96,P19858q, (1982).
302- Chemical Abstracts 96,P122460c, (1982).
303- Chemical Abstracts 98,P89002w, (1983).
304- Chemical Abstracts 103,P141646x, (1985).
305- Chemical Abstracts 76,P85597s, (1972).
306- Chemical Abstracts 85,P62850r, (1976).
307- Chemical Abstracts 78,P43256r, (1973).
308- Chemical Abstracts 81,P49555w, (1974).
309- Chemical Abstracts 100,P103167x, (1984).
310- Nakano J. et al, Heterocycles 20[10],1975-8(1983)
311- Chemical Abstracts 78,P15780p, (1973).
312- Bercher H. et al, Pharmazie 31[6],351-4(1976)
313- Roszkowski A. et al, Experientia 28[11],1336-7(1972)
314- Chemical Abstracts 79,P32036p, (1973).
315- Chemical Abstracts 86,P16660b, (1977).
316- Chemical Abstracts 77,P61639b, (1972).
317- Chemical Abstracts 80,P14766t, (1974).
318- Chemical Abstracts 82,P170454m, (1975).
319- Eckardt R. et al, Pharmazie 30[10],633-7(1975)
320- Hoefle M. et al, J.Med.Chem. 18[2],148-52(1975)
321- Chemical Abstracts 86,P189476z, (1977).
322- Bonipart J. et al, Ann.Pharm.Fr. 42[6],537-45(1984)
323- Chemical Abstracts 102,78465z, (1985).
324- Chemical Abstracts 104,P168115f, (1986).
325- Chemical Abstracts 106,P18090w, (1987).
326- Chemical Abstracts 80,P82715a, (1974).
327- Nakagawa K. et al, J.Med.Chem. 17[5],529-33(1974).
328- Chemical Abstracts 81,P104983m, (1974).
329- Smith L.H., J.Med.Chem. 20[5],705-8(1977)

- 330- Smith L.H., J.Med.Chem. 20[12],1653-6(1977)
331- Smith L.H., J.Med.Chem. 20[10],1254-8(1977)
332- Chemical Abstracts 87,P135306w, (1977).
333- Chemical Abstracts 91,P157427w, (1979).
334- Chemical Abstracts 94,P121140v, (1981).
335- Chemical Abstracts 80,P133455a, (1974).
336- Chemical Abstracts 84,P31045g, (1976).
337- Chemical Abstracts 86,P189558c, (1977).
338- Chemical Abstracts 84,P150352q, (1976).
339- Chemical Abstracts 87,P134543j, (1977).
340- Chemical Abstracts 97,P168,936m, (1982).
341- Chemical Abstracts 106,P18091x, (1987).
342- Manoury P. et al, J.Med.Chem. 30[6],1003-11(1987)
343- Chemical Abstracts 107,P39366b, (1987).
344- Chemical Abstracts 108,P221404k, (1988).
345- Chemical Abstracts 109,P190007x, (1988).
346- Barlow J. et al, J.Med.Chem. 24[3],315-22(1981)
347- Chemical Abstracts 100,P6069j, (1984).
348- Chemical Abstracts 89,P42759x, (1978).
349- Chemical Abstracts 92,P128716e, (1980).
350- Chemical Abstracts 96,P181147d, (1982).
351- Chemical Abstracts 104,P186302d, (1986).
352- Shiratsuchi M. et al, Chem.Pharm.Bull. 35[2],632-41(1987)
353- Chemical Abstracts 96,P122391f, (1982).
354- Chemical Abstracts 97,P162606g, (1982).
355- Erhardt P. et al, J.Med.Chem. 25[12],1408-12(1982)
356- Chemical Abstracts 109,109965p, (1988).
357- Chemical Abstracts 63,P17973d, (1965).
358- Howe P. et al, Nature 210[5043],1336-8(1966).
359- Chemical Abstracts 76,P153431k, (1972).
360- Chemical Abstracts 82,P170489b, (1975).
361- Chemical Abstracts 79,P146186t, (1973).
362- Chemical Abstracts 80,P120589x, (1974).
363- Chemical Abstracts 84,P73863c, (1976).
364- Chemical Abstracts 105,P133504a, (1986).
365- Chemical Abstracts 94,P192136c, (1981).
366- Chemical Abstracts 95,P68818k, (1981).
367- Chemical Abstracts 95,P122631j, (1981).

- 368- Chemical Abstracts 95,P122633m, (1981).
369- Chemical Abstracts 96,P162538r, (1982).
370- Chemical Abstracts 96,P217694w, (1982).
371- Chemical Abstracts 94,P208704f, (1981).
372- Chemical Abstracts 96,P104086f, (1982).
373- Chemical Abstracts 79,P136894h, (1973).
374- Tucker H. et al, J.Med.Chem. 20,1653(1977)
375- Chemical Abstracts 84,P73947h, (1976).
376- Chemical Abstracts 82,P156122r, (1975).
377- Chemical Abstracts 80,P133421m, (1974).
378- Chemical Abstracts 83,P206237e, (1975).
379- Chemical Abstracts 92,P122448s, (1983).
380- Chemical Abstracts 84,P43593x, (1976).
381- Chemical Abstracts 101,P230125c, (1984).
382- Chemical Abstracts 101,P23112f, (1984).
383- Lunsford C.D. et al, J.Am.Chem.Soc. 82,1166-71(1960)
384- Chemical Abstracts 97,P162573u, (1982).
385- Chemical Abstracts 73,P120082g, (1970).
386- Buur A. et al, Int.J.Pharm. 42[1-3],51-60(1988)
387- Chemical Abstracts 84,P16990t, (1976).
388- Chemical Abstracts 112,P197822e, (1990).
389- Chemical Abstracts 68,P59563t, (1968).
390- Chemical Abstracts 73,P120302d, (1970).
391- Chemical Abstracts 95,P186852u, (1981).
392- Chemical Abstracts 90,P58978s, (1979).
393- Chemical Abstracts 93 P26278s, (1980).
394- Chemical Abstracts 93,P26274n, (1980).
395- Chemical Abstracts 94,P174882u, (1981).
396- Chemical Abstracts 94,P15564b, (1981).
397- Chemical Abstracts 95,P42909v, (1981).
398- Chemical Abstracts 95,P16892k, (1981).
399- Chemical Abstracts 96,P199520e, (1982).
400- Chemical Abstracts 96,P217695x, (1982).
401- Chemical Abstracts 97,P55688p, (1982).
402- Sakai M. et al, Heterocycles 19[7],1269-75(1982)
403- Chemical Abstracts 97,P92134q, (1982).
404- Chemical Abstracts 97,P198105g, (1982).
405- Chemical Abstracts 97,P198108k, (1982).

- 406- Chemical Abstracts 98,P53692g, (1983).
407- Chemical Abstracts 74,P42364e, (1971).
408- Chemical Abstracts 75,P76803h, (1971).
409- Chemical Abstracts 100,P174473e, (1984).
410- Chemical Abstracts 81,P135936c, (1974).
411- Chemical Abstracts 100,P120872r, (1984).
412- Chemical Abstracts 84,P73948j, (1976).
413- Chemical Abstracts 99,P194947b, (1983).
414- Crowther A.F. et al, J.Med.Chem. 11[5],1000-8(1968)
415- Augstein J. et al, J.Med.Chem. 8[3],356-67(1965)
416- Zaagsma J.J. et al, J.Med.Chem. 22[4],441-9(1979)
417- Chemical Abstracts 111,P7077z, (1989).
418- Chemical Abstracts 75,P151504s, (1971).
419- Chemical Abstracts 97,P109690d, (1982).
420- Chemical Abstracts 102,P78549e, (1985).
421- Chemical Abstracts 80,P108542v, (1974).
422- Chemical Abstracts 79,P78385e, (1973).
423- Abdel-Hamid et al, Pharmazie 40[7],494-5(1985)
424- Chemical Abstracts 83,P178618j, (1975).
425- Chemical Abstracts 84,P4702n, (1976).
426- Chemical Abstracts 79,P42206h, (1973).
427- Chemical Abstracts 80,P26985b, (1974).
428- Chemical Abstracts 94,P30756m, (1981).
429- Chemical Abstracts 81,P37481f, (1974).
430- Chemical Abstracts 96,P6303z, (1982).
431- Chemical Abstracts 86,P120966s, (1977).
432- Chemical Abstracts 82,P43088r, (1975).
433- Chemical Abstracts 94,P103068y, (1981).
434- Chemical Abstracts 73,P35046d, (1970).
435- Chemical Abstracts 81,P151779j, (1974).
436- Chemical Abstracts 87,P134826a, (1977).
437- Chemical Abstracts 95,P42634b, (1981).
438- Chemical Abstracts 95,P186850s, (1981).
439- Chemical Abstracts 96,P6363z, (1982).
440- Chemical Abstracts 96,P180954c, (1982).
441- Chemical Abstracts 97,P215741f, (1982).
442- Seemann F. et al, Helv.Chim.Acta 54[8],2411-9(1971)
443- Chemical Abstracts 77,P19526q, (1972).

- 444- Chemical Abstracts 80,P95729h, (1974).
445- Chemical Abstracts 93,P132365c, (1980).
446- Chemical Abstracts 82,5807r, (1978).
447- Chemical Abstracts 98,P71925q, (1983).
448- Chemical Abstracts 98,P107155e, (1983).
449- Chemical Abstracts 80,P95730b, (1974).
450- Chemical Abstracts 94,P65315s, (1981).
451- Chemical Abstracts 102,P220570a, (1985).
452- Chemical Abstracts 83,P97269u, (1975).
453- Chemical Abstracts 97,P55684j, (1982).
454- Hoefler O. et al, Arzneim-Forsch. 36[8],1157-61(1986)
455- Aellig W.H.,Br.J.Pharmacol. 47,621(P), (1973)
456- Antonio Y., et al, J.Med.Chem. 21[1],123-6(1977)
457- Chemical Abstracts 83,P178616g, (1975).
458- Chemical Abstracts 82,P139974g, (1975).
459- Chemical Abstracts 85,P108550y, (1976).
460- Chemical Abstracts 85,P94239q, (1976).
461- Chemical Abstracts 66,P85646a, (1967).
462- Chemical Abstracts 67,P99906t, (1967).
463- Chemical Abstracts 73,P120331n, (1970).
464- Chemical Abstracts 95,P186849g, (1981).
465- Chemical Abstracts 98,P107156f, (1983).
466- Chemical Abstracts 94,P208702d, (1981).
467- Chemical Abstracts 82,P49555w, (1975).
468- Chemical Abstracts 103,P104711u, (1985).
469- Cuellar A., et al, Rev.Cubana Farm. 7[2-3],149-66(1973)
471- Chemical Abstracts 78,P58004f, (1973).
472- Chemical Abstracts 86,P121002m, (1977).
473- Chemical Abstracts 87,P5625p, (1977).
474- Chemical Abstracts 90,P22641u, (1979).
475- Chemical Abstracts 92,P198098d, (1980).
476- Chemical Abstracts 77,P75065y, (1972).
477- Chemical Abstracts 75,P129516a, (1971).
478- Chemical Abstracts 105,P153065m, (1986).
479- Chemical Abstracts 106,P32550c, (1987).
480- Chemical Abstracts 82,P125293x, (1975).
481- Chemical Abstracts 88,P62304c, (1978).

- 482- Chemical Abstracts 98,P179366x, (1983).
483- Chemical Abstracts 78,P159327u, (1973).
484- Chemical Abstracts 73,P130776a, (1970).
485- Chemical Abstracts 80,P82653d, B1974).
486- Chemical Abstracts 84,P105388u, (1976).
487- Chemical Abstracts 83,P179079w, (1975).
488- Chemical Abstracts 84,P135676e, (1976).
489- Chemical Abstracts 87,P102090t, (1977).
490- Chemical Abstracts 106,P66496e, (1987).
491- Chemical Abstracts 88,P152420s, (1978).
492- Klunder J., et al, J.Org.Chem. 54[6],1295-304(1989)
493- Edwards J.A., et al, J.Med.Chem. 17[2],200-3(1974)
494- Chemical Abstracts 112,P118479x, (1990).
495- Chemical Abstracts 96,P51976n, (1982).
496- Zoelss G., Arzneim.-Forsch. 33[1A],2-4,(1983)
497- Chemical Abstracts 94,P156525b, (1981).
498- Miyano S., et al, J.Org.Chem. 50[22],4350-60(1985)
499- Chemical Abstracts 81,P25337a, (1974).
500- Chemical Abstracts 92,P194614r, (1983).
501- Chemical Abstracts 74,P141385u, (1971).
502- Chemical Abstracts 82,P57481e, (1975).
503- Chemical Abstracts 87,P201083z, (1977).
504- Chemical Abstracts 94,P139434d, (1981).
505- Chemical Abstracts 104,P230450s, (1986).
506- Yoneda M., et al, Chem.Pharm.Bull. 32[7],2735-42(1985)
507- Chemical Abstracts 110,P75035p, (1989).
508- Iriuchijima S., et al, Agric.Biol.Chem. 46[6],1593-7(1982)
509- Iriuchijima S., et al, Agric.Biol.Chem. 46[5],1153-7(1982)
510- Matsuo N., et al, Tetrahedron Lett. 26[45],5533-4(1985)
511- Chemical Abstracts 106,P17057d, (1987).
512- Chemical Abstracts 107,6867q, (1987).
513- Chemical Abstracts 108,P110832d, (1988).
514- Chemical Abstracts 110,P93558r, (1989).
515- Terao Y., et al, Tetrahedron Lett. 29[40],5173-6(1988)
516- Wang Y., et al, Tetrahedron Lett. 30[15],1917-20(1989)
517- Alexander J., et al, J.Med.Chem. 31[2],318-22(1988)
518- Johnstone S., et al, Stud.Org.Chem. 22,387-92(1987)
519- Chemical Abstracts 110,P7868n, (1989).

- 520- Chemical Abstracts 108,P185296r, (1988).
- 521- Chemical Abstracts 112,P137568s, (1990).
- 522- Chemical Abstracts 74,P22848n, (1971).
- 523- Chemical Abstracts 99,P122023z, (1983).
- 524- Chemical Abstracts 106,P32611y, (1987).
- 525- Chemical Abstracts 100,P67992b, (1984).
- 526- Chemical Abstracts 96,P122634n, (1982).
- 527- Chemical Abstracts 99,P158232f, (1983).
- 528- Chemical Abstracts 98,P107174k, 81983).
- 529- Chemical Abstracts 106,P196052t, (1987).
- 530- Chemical Abstracts 81,P49424c, (1974).
- 531- Chemical Abstracts 89,P215054u, (1978).
- 532- Baeckvall J., et al, J.Org.Chem. 47, (6),1126-8(1982)
- 533- Chemical Abstracts 105,P152694d, (1986).
- 534- Chemical Abstracts 77,P61978m, (1972).
- 535- Danilewicz J., et al, J.Med.Chem. 16[2],168-9(1973)
- 536- Shetty H., et al, J.Labelled.Comp.Radiopharm. 27[10],1215-26(1989)
- 537- Chemical Abstracts 100,P51236x, (1984).
- 538- Chemical Abstracts 96,P162680f, (1982).
- 539- Chemical Abstracts 96,P162535n, (1982).
- 540- Chemical Abstracts 102,P113467a, (1985).
- 541- Chemical Abstracts 82,P139972e, (1975).
- 542- Chemical Abstracts 109,P210909y, (1988).
- 543- Sato Y., Chem.Pharm.Bull. 20,905(1972)
- 544- Chemical Abstracts 85,P143112d, (1976).
- 545- Weinstock L. et al, J.Org.Chem. 41,[19],3121-4(1976)
- 546- Chemical Abstracts 87,P101932g, (1977).
- 547- Nakano J., et al, Chem.Pharm.Bull. 36[4],1399-403(1988)
- 548- Chemical Abstracts 94,P121319k, (1981).
- 549- Chemical Abstracts 98,P71921k, (1983).
- 550- Chemical Abstracts 80,P36991q, (1974).
- 551- Wasson B. et al, J.Med.Chem. 23[11],1178-84(1980)
- 552- Slusare K. et al, Anal.Profiles Drug.Subst. 9,455-85(1980)
- 553- Torii S. et al, Chem.Lett. 1980,[12],1603-4(1980)
- 554- Chemical Abstracts 97,P6146b, (1982).
- 555- Chemical Abstracts 84,P4709u, (1976).
- 556- Chemical Abstracts 84,P135281x, (1976).
- 557- Chemical Abstracts 89,P42840s, (1978).

- 558- Hara Y. et al, J.Pharm.Sci. 67,[9],1334-5(1978)
- 559- Chemical Abstracts 90,P137453c, (1979).
- 560- Chemical Abstracts 97,F182207f, (1982).
- 561- Chemical Abstracts 100,P120880c, (1984).
- 562- Chemical Abstracts 76,F72289t, (1972).
- 563- Caplar V. et al, Anal. Profiles Drug Subst. 13,1-25(1984)
- 564- Chemical Abstracts 97,P181945h, (1982).
- 565- Luch J., Anal. Profiles Drug Subst. 12,325-56(1983)
- 566- Chemical Abstracts 96,P85237n, (1982).
- 567- Illi V.O., J.Labelled.Compnd.Radio Pharm. 18[5],707-11(1981).
- 568- Chemical Abstracts 92,P198272f., (1980).
- 569- Chemical Abstracts 94,P192134g, (1981).
- 570- Chemical Abstracts 95,P7057u, (1981).
- 571- Chemical Abstracts 95,P7058v, (1981).
- 572- Chemical Abstracts 95,P42907t, (1981).
- 573- Chemical Abstracts 95,P150440v, (1981).
- 574- Chemical Abstracts 97,P127496z, (1982).
- 575- Chemical Abstracts 67,P43679d, (1967).
- 576- Chemical Abstracts 85,P62821g, (1976).
- 577- Chemical Abstracts 94,P83808j, (1981).
- 578- Chemical Abstracts 109,P22642g, (1988).
- 579- Chemical Abstracts 81,P91351b, (1974).
- 580- Chemical Abstracts 81,P105258r, (1974).
- 581- Chemical Abstracts 87,P53063a, (1977).
- 582- Chemical Abstracts 84,P89855n, (1976).
- 583- Chemical Abstracts 111,P77662k, (1989).
- 584- Chemical Abstracts 82,P156123w, (1975).
- 585- Chemical Abstracts 85,P108556e, (1976).
- 586- Chemical Abstracts 103,215132a, (1985).
- 587- Smith L.H., J.Appl.Chem.Biotech. 28[3],201-12(1978)
- 588- Chemical Abstracts 111,P153818h, (1989).
- 589- Chemical Abstracts 104,95354w, (1986).
- 590- Chemical Abstracts 96,P68575d, (1982).
- 591- Howe R. et al, J.Med..Chem. 12[4],642-6(1969)
- 592- Chemical Abstracts 105,P172044v, (1986).
- 593- Shiratsuchi M. et al, Chem.Pharm.Bull. 25[9],3691-8(1987)
- 594- Chemical Abstracts 94,F16957p, (1981).
- 595- Chemical Abstracts 70,P114826z, (1969).

- 596- Chemical Abstracts 82,P170437h, (1975).
- 597- Chemical Abstracts 83,P96782u, (1975).
- 598- Chemical Abstracts 77,P52330s, (1972).
- 599- Korany M.A., et al, J.Pharm.Belg. 40[3],178-84(1985)
- 600- Sane R. et al, Talanta 32,(1), 31-3(1985)
- 601- Dewar G. et al, J.Pharm.Sci.71[7],802-6(1982)
- 602- Chemical Abstracts 86,P55183t, (1977).
- 603- Chemical Abstracts 71,P80924h, (1969).
- 604- Chemical Abstracts 95,P6863s, (1981).
- 605- Chemical Abstracts 95,P6836k, (1981).
- 606- Chemical Abstracts 110,P135250s, (1989).
- 607- Ellis G.P. et al, Progress in Med. Chem 22,121-64(1985)
- 608- Chemical Abstracts 92,P87835s, (1983).
- 609- Chemical Abstracts 92,187099y, (1983).
- 610- Chemical Abstracts 95,P186851t, (1981).
- 611- Chemical Abstracts 92,P158004h, (1983).
- 612- Katsuki T. et al, Tetrahedron Lett. 25[26],2821-2(1984)
- 613- Klunder J.M. et al, J.Org.Chem. 51[9],3710-12(1986)
- 614- Cardillo G. et al, Tetrahedron 43[11],2505-12(1987)
- 615- Brittain R.T. et al, J. Clin. Pharmacol. 3[Suppl.],681(1976)
- 616- Fujikura T. et al, Chem.Pharm.Bull. 30,4092(1982)
- 617- McClure D.E. et al, J.Med.Chem. 26,649(1983)
- 618- Franke A. et al, J.Med.Chem. 24,1460(1981)
- 619- Uchida Y. et al, Arch. Int. Pharmacodyn. 262,132(1983)
- 620- Bilski A.J., et al, J.Cardiovasc.Pharmacol. 5,430(1983)
- 621- Tucker H., J.Org.Chem. 44,2943(1979)
- 622- Findley L.J. et al, J.Org.Chem. 49,856(1984)
- 623- Wooldridge K.R., Experientia 28,1404(1972)
- 624- Tominaga M. et al, Chem.Pharm.Bull. 29,2166(1981)
- 625- Leclerc G. et al, J.Med.Chem. 20,1657(1977)
- 626- Bartsch W. et al, Arzneim-Forsch. 27,1022(1977)
- 627- Takenaka T. et al, Arzneim-Forsch. 22,1864(1972)
- 628- Ferreni R. et al, Arzneim-Forsch. 20,1074(1970)
- 629- Vecchietti V. et al, Eur.J.Med.Chem. 9,501(1974)
- 630- Horii D. et al, Arzneim-Forsch. 24,1275(1974)
- 631- Baldwin J. et al, J.Org.Chem. 43,4876(1978)
- 632- McClure D.E. et al, J.Amer.Chem.Soc. 101,3666(1979)

- 596- Chemical Abstracts 82,P170437h, (1975).
- 597- Chemical Abstracts 83,P96782u, (1975).
- 598- Chemical Abstracts 77,P52330s, (1972).
- 599- Korany M.A.. et al, J.Pharm.Belg. 40[3],178-84(1985)
- 600- Sane R. et al, Talanta 32, (1), 31-3(1985)
- 601- Dewar G. et al, J.Pharm.Sci. 71[7],802-6(1982)
- 602- Chemical Abstracts 86,P55183t, (1977).
- 603- Chemical Abstracts 71,P80924h, (1969).
- 604- Chemical Abstracts 95,P6863s, (1981).
- 605- Chemical Abstracts 95,P6836k, (1981).
- 606- Chemical Abstracts 110,P135250s, (1989).
- 607- Ellis G.P. et al, Progress in Med. Chem 22,121-64(1985)
- 608- Chemical Abstracts 92,P87835s, (1983).
- 609- Chemical Abstracts 92,187099y, (1983).
- 610- Chemical Abstracts 95,P186851t, (1981).
- 611- Chemical Abstracts 92,P158004h, (1983).
- 612- Katsuki T. et al, Tetrahedron Lett. 25[26],2821-2(1984)
- 613- Klunder J.M. et al, J.Org.Chem. 51[9],3710-12(1986)
- 614- Cardillo G. et al, Tetrahedron 43[11],2505-12(1987)
- 615- Brittain R.T. et al, J. Clin. Pharmacol. 3[Suppl.],681(1976)
- 616- Fujikura T. et al, Chem.Pharm.Bull. 30,4092(1982)
- 617- McClure D.E. et al, J.Med.Chem. 26,649(1983)
- 618- Franke A. et al, J.Med.Chem. 24,1460(1981)
- 619- Uchida Y. et al, Arch. Int. Pharmacodyn. 262,132(1983)
- 620- Bilski A.J., et al, J.Cardiovasc.Pharmacol. 5,430(1983)
- 621- Tucker H., J.Org.Chem. 44,2943(1979)
- 622- Findley L.J. et al, J.Org.Chem. 49,856(1984)
- 623- Wooldridge K.R., Experientia 28,1404(1972)
- 624- Tomnaga M. et al, Chem.Pharm.Bull. 29,2166(1981)
- 625- Leclerc G. et al, J.Med.Chem. 20,1657(1977)
- 626- Bartsch W. et al, Arzneim-Forsch. 27,1022(1977)
- 627- Takenaka T. et al, Arzneim-Forsch. 22,1864(1972)
- 628- Ferreni R. et al, Arzneim-Forsch. 20,1074(1970)
- 629- Vecchietti V. et al, Eur.J.Med.Chem. 9,501(1974)
- 630- Horii D. et al, Arzneim-Forsch. 24,1275(1974)
- 631- Baldwin J. et al, J.Org.Chem. 43,4876(1978)
- 632- McClure D.E. et al, J.Amer.Chem.Soc. 101,3666(1979)