



CO7 D 65/14, 99/06 A61K 27/00, CO7 D 29/36
PATENTE DE INVENCION

Case 100-2797/I

37/KU/MK.

Memoria Descriptiva

sobre:

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C 07
SUBCLASE	D

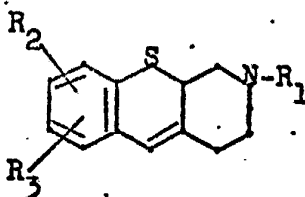
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA
BENZOTIOPIRANO/2,3-c/PIRIDINA.

360843

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

La presente invención se relaciona con nuevas
1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridinas.

La invención proporciona compuestos de fórmula
general I,

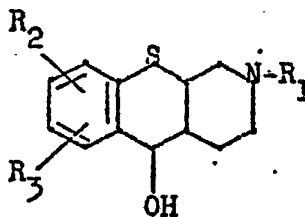


I

en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, o un radical
alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,
cicloalquenilo, cicloalquilo-alquilo o cicloalquenilo-
alquilo inferior, en los que el radical cicloalquilo
5 contiene de 3 a 6 miembros en el anillo y el radical
cicloalquenilo de 4 a 6 miembros en el anillo, y
 R_2 y R_3 significan un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un
radical hidroxilo, un radical alquilo o alcoxi inferior.

De acuerdo con la invención pueden obtenerse los compuestos
10 de fórmula I mediante un procedimiento que se caracteriza porque

1) se disocia agua de un compuesto hidroxilo de fórmula general II,



II

en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados
arriba indicados.

El procedimiento puede, por ejemplo, efectuarse tratando
un compuesto hidroxilo de fórmula general II - como base libre o en la
15 forma de una sal de adición de ácido, por ejemplo como clorhidrato -



con un agente para separar agua durante aprox. media hora a 24 horas a una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción.

Para la separación de agua se usan preferentemente ácidos
5 fuertes. Ejemplos de ácidos adecuados son los ácidos minerales (por ejemplo en solución acuosa o alcohólica) tal como el ácido clorhídrico (por ejemplo como ácido clorhídrico 2 normal, como una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y agua en una proporción de 3:1 o 2:1, o como una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y ácido acético glacial),
10 ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácidos orgánicos fuertes, por ejemplo ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y particularmente ácido naftaleno-1,5-disulfónico.

También pueden usarse como agentes para la separación de
15 agua los cloruros de ácido de ácidos fuertes, tal como el cloruro tionílico o el cloruro del ácido metanosulfónico, o los anhídridos de ácido, tales como el anhídrido del ácido acético o el anhídrido del ácido benzoico.

Los agentes para separar agua así como las condiciones
20 para la disociación de agua se seleccionan naturalmente de tal modo que no ocurra sustitución en el esqueleto de 2H-[1]benzotiopirano-[2,3-c]piridina. Así, por ejemplo, los cloruros de ácido o anhídridos de ácido no se usan para la disociación de agua de compuestos de fórmula general II, que no están substituidos en el átomo de nitrógeno,
25 debido al riesgo de una N-acilación.



Al efectuar la disociación de agua de acuerdo con el procedimiento bajo ciertas condiciones (por ejemplo usando yoduro de hidrógeno), puede ocurrir simultáneamente una conversión de radicales alcoxi inferiores en radicales hidroxí.

5 Los compuestos resultantes de fórmula I pueden recuperarse y purificarse mediante las técnicas convencionales.

En el procedimiento, los compuestos de fórmula I se obtienen en forma de sales de adición de ácido. Las bases libres pueden obtenerse de las mismas en la forma usual.

10 Deberá tenerse presente que los compuestos de fórmula I poseen un átomo de carbono asimétrico. En la presente invención quedan incluidas las formas racémicas así como los isómeros ópticos. En la invención igualmente queda incluido el uso de materiales iniciales ópticamente activos y racémicos de fórmula II en el procedimiento.

15 Si se desea, cuando se obtienen compuestos racémicos de fórmula general I, éstos pueden separarse en forma de por sí conocida en los antípodas ópticos. Esta separación puede, por ejemplo, efectuarse con ácidos ópticamente activos tales como, por ejemplo, el ácido dibenzoil-D-tartárico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido
20 di-p-tolil-D-tartárico, ácido di-p-tolil-L-tartárico, ácido D-málico, ácido L-málico, ácido D-mandélico, ácido L-mandélico, y separación de las sales diaestereoisoméricas resultantes, por ejemplo mediante cristalización fraccionada y liberación de las bases, por ejemplo con hidróxidos de metal alcalino.



Los compuestos de fórmula general I se caracterizan por propiedades farmacodinámicas valiosas mientras que su toxicidad es baja. Así, exhiben pronunciadas propiedades analgésicas y anti-flogísticas y por lo tanto su uso está indicado en el tratamiento de dolores e inflamaciones de orígenes diversos. Los compuestos de fórmula general I exhiben además efectos de depresión central y también efectos estimulantes, de modo que su uso está indicado en el tratamiento de desórdenes neuróticos y psicóticos. Además están indicados para el aumento de la capacidad mental en casos de fatiga o daño al cerebro causado por la vejez, o como agentes anoréticos. Los compuestos de fórmula general I también exhiben propiedades de reducción de la presión sanguínea y de refuerzo o inhibición de amina y por lo tanto su uso está indicado como antihipertensivos o como β -simpaticolíticos o β -simpaticomiméticos. Para los usos farmacológicos arriba indicados la dosis que se aplique variará naturalmente dependiendo del compuesto, de la forma de aplicación y del tratamiento deseado. Por lo general, sin embargo, una dosificación diaria promedio indicada es de 50 a 500 mg y se aplica preferentemente, por ejemplo oralmente, 2 a 3 veces por día en dosis divididas de aprox. 17 a 150 mg.

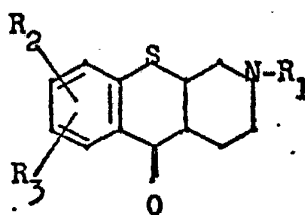
Los compuestos de fórmula I pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas, por ejemplo tabletas, grageas, soluciones inyectables, supositorios, etc., para aplicación entérica o parentérica. Aparte de los adyuvantes farmacológicamente inertes, orgánicos o inorgánicos,



usuales, tal como lactosa, almidón, talco, ácido esteárico, agua, alcoholes, glicerina, aceites naturales o endurecidos y ceras, etc., estas preparaciones pueden también contener adecuados agentes de conservación, estabilización o humectación, facilitadores de la solución, 5 edulcorantes o colorantes y aromatizantes, etc. Los compuestos de fórmula I pueden usarse en la forma de sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables, las que tienen el mismo orden de actividad como las bases libres.

Los compuestos de fórmula general II pueden obtenerse

10 a) reduciendo una cetona de fórmula general IVa,

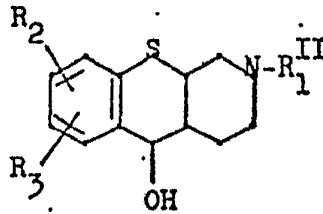


IVa

en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados,

con borohidruro de sodio, borohidruro de potasio o borohidruro de litio en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la 15 reacción, para dar un compuesto de fórmula general II, o

b) convirtiendo una cetona de fórmula general IVa mediante hidrogenación catalítica o reducción con hidruro de litio-aluminio o diborano en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, en un compuesto de fórmula general IIa,



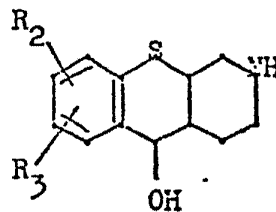
IIa

en la que R_1^{II} significa un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo, cicloalquilo o cicloalquilo-alquilo inferior, en los que el radical cicloalquilo contiene de 3 a 6 miembros en el anillo, y

5

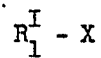
R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, o

c) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general IIb,



IIb

en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula general III,

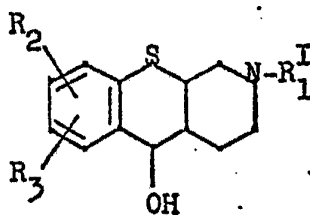


III



en la que R_1^I significa un radical alquilo, alquenido,
alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenido,
cicloalquilo-alquilo o cicloalquenido-alquilo
inferior, en los que el radical cicloalquilo
5 contiene de 3 a 6 miembros en el anillo y el
radical cicloalquenido de 4 a 6 miembros en el
anillo, y

X. significa el radical ácido de un ester reactivo,
en presencia de un agente de condensación básico y en un disolvente
10 que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, para dar un com-
puesto de fórmula general IIc,

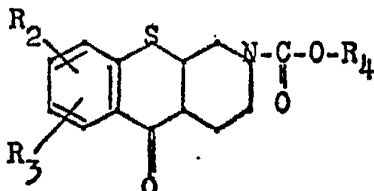


IIc

en la que R_1^I , R_2 y R_3 tienen los significados
arriba indicados, o



d) reduciendo un compuesto de fórmula general VI,

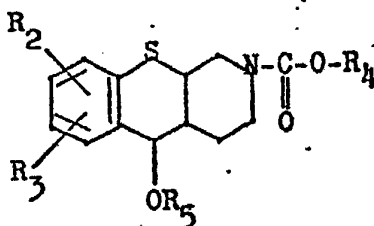


VI

en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, y

R_4 significa un radical alquilo inferior,

o un compuesto de fórmula general VII,



VII

5 en la que R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados, y

R_5 significa un átomo de hidrógeno, o el radical

-CO-OR₄, en el que R_4 tiene el significado arriba

indicado de tal modo que ambos símbolos R_4 en los

compuestos de fórmula general VII tengan el mismo

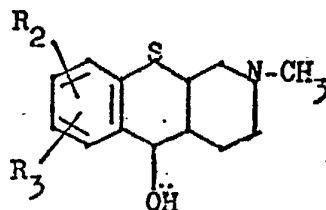
significado,

10

con hidruro de litio-aluminio o diborano en un disolvente que sea

inerte bajo las condiciones de la reacción, para dar un compuesto

de fórmula general IIId,

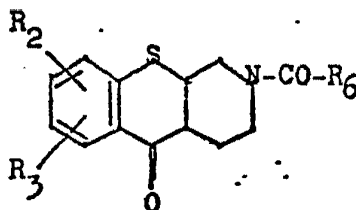


IIId

en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, o



e) reduciendo un compuesto de fórmula general VIII,



VIII

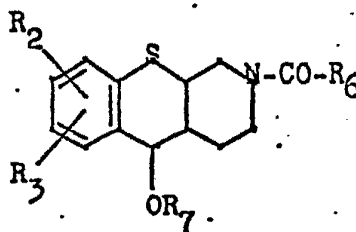
en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, y

R_6 significa un átomo de hidrógeno,

o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo,

5 cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo-alquilo o
 cicloalquenilo-alquilo inferior, en los que el
 radical cicloalquilo contiene de 3 a 6 miembros en
 el anillo y el radical cicloalquenilo de 4 a 6
 miembros en el anillo,

10 o un compuesto de fórmula general IX,



IX

en la que R_2 , R_3 y R_6 tienen los significados arriba indicados, y

R_7 significa un átomo de hidrógeno, o el radical

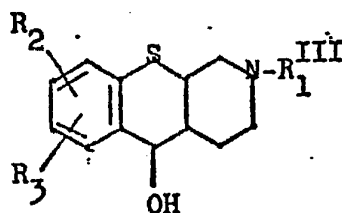
$-CO-R_6$, en el que R_6 tiene el significado arriba

indicado de tal modo que ambos símbolos R_6 en los

15 compuestos de fórmula general IX tengan el mismo
 significado,



con hidruro de litio-aluminio o diborano en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, para dar un compuesto de fórmula general IIf,



IIf

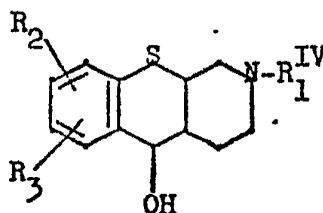
en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, y

5

R_1^{III} significa el radical $-CH_2-R_6^I$, en el que R_6^I significa un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo, cicloalquilo o cicloalquilo-alquilo inferior, en los que el radical cicloalquilo contiene de 3 a 6 miembros en el anillo, o

10

f) convirtiendo un compuesto de fórmula general IIIf,



IIIf

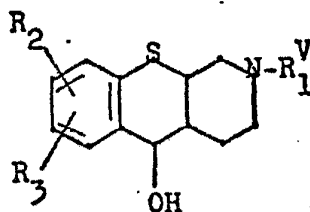
en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, y

15

R_1^{IV} significa un radical alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo o cicloalquenilo-alquilo inferior, en los que el radical cicloalquenilo contiene de 4 a 6 miembros en el anillo,



mediante hidrogenación catalítica en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, en un compuesto de fórmula general IIg,



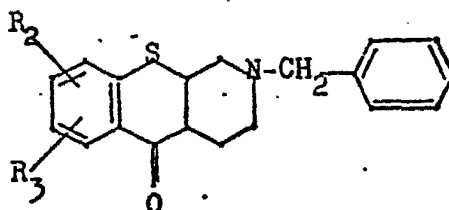
IIg

en la que R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados, y

5

R₁^V significa un radical alquilo, cicloalquilo o cicloalquilo-alquilo inferior, en los que el radical cicloalquilo contiene de 4 a 6 miembros en el anillo, o

g) convirtiendo un compuesto de fórmula general IVb,

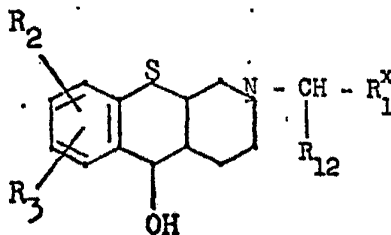


IVb

10

en la que R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados, mediante hidrogenación catalítica en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, en un compuesto de fórmula general IIb, o

h) convirtiendo un compuesto de fórmula general IIh,



IIh



en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, y

tanto R_1^X significa un radical alquilo/que contiene por lo inferior

menos dos átomos de carbono substituidos una vez o

dos veces en un átomo de carbono único, o substituidos

5 una vez en cada uno de dos átomos de carbono adyacentes por flúor, cloro o bromo, o un radical

alqueno substituido una vez en uno de los átomos

de carbono del doble enlace por flúor, cloro o bromo,

o un radical cicloalquilo o cicloalquilo-alquilo

10 inferior substituido una vez en el anillo

cicloalquilo por flúor, cloro o bromo, en el que el

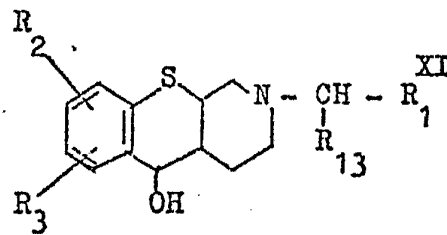
radical cicloalquilo contiene de 4 a 6 miembros en

el anillo, y

R_{12} significa hidrógeno,

15 o R_1^X junto con R_{12} significa un radical cicloalquilo con 4 a 6 miembros de anillo, opcionalmente substituido uno de ellos en el anillo cicloalquilo por flúor, cloro o bromo,

en un compuesto de fórmula IIk,



IIk



en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, y

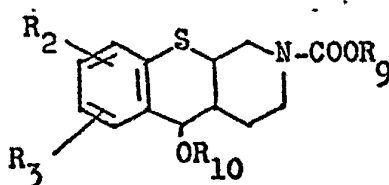
tanto R_1^{XI} significa un radical alquenilo o alquinilo inferior, o un radical cicloalquenilo o cicloalquenoalquilo inferior, con 4 a 6 miembros de anillo, y

R_{13} significa hidrógeno,

o R_1^{XI} junto con R_{13} significa un radical cicloalquenoalquilo con 4 a 6 miembros de anillo,

tratando con una base en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, o

i) convirtiendo un compuesto de fórmula general III,



III

en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados,

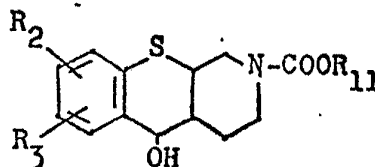
R_9 significa un radical alquilo inferior, el radical fenilo o bencilo, y



R_{10} significa un radical protector generalmente usado para radicales hidróxi,

en un compuesto de fórmula general IIb mediante tratamiento con una base, y si necesario disociación del radical protector R_{10} en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción,

o j) convirtiendo un compuesto de fórmula general IIj,



IIj

en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, y

R_{11} significa el radical bencilo,

mediante hidrogenación catalítica en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, en un compuesto de fórmula general IIb,

y convirtiendo facultativamente cualesquier radicales alcoxi que se hallen presentes en radicales hidróxi.

El procedimiento a) se efectúa preferentemente usando borohidruro de sodio, y pueden usarse como disolventes los alcanoles inferiores, tal como el etanol o las mezclas del mismo con agua.

Los catalizadores de hidrogenación que pueden usarse en el procedimiento b) son, por ejemplo, platino, paladio o sulfuro de molíbdeno, y los disolventes que pueden usarse son preferentemente alcanoles inferiores, tal como el etanol o etanol/ácido clorhídrico.



Cuando la reducción se efectúa con hidruro de litio-aluminio, se prefiere usar como disolventes éteres cíclicos o de cadena abierta, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano. En este procedimiento cualesquier radicales alqueno, alquino o cicloalqueno que se hallen presentes, se reducen a los radicales alquilo o cicloalquilo correspondientes.

En el procedimiento c), se usa preferentemente un compuesto de fórmula III, en la que X significa un átomo de cloro, bromo o yodo, o un radical de ácido metano-, benceno- o p-tolueno-sulfónico. Pueden usarse como agentes de condensación, por ejemplo, los carbonatos de metal alcalino, tal como el carbonato de sodio o carbonato de potasio, o bases orgánicas terciarias, tal como la trietilamina, y como disolventes que sean inertes bajo las condiciones de la reacción pueden usarse alcoholes inferiores, tal como el etanol, hidrocarburos clorados, tal como el cloroformo, o hidrocarburos aromáticos, tal como el xileno, o amidas de ácido disustituidas por radicales alquilo inferiores, tal como la formamida dimetilica. La condensación se efectúa preferentemente a la temperatura de ebullición de la solución y tiene una duración de aprox. 15 a 25 horas.

En el procedimiento d) tiene lugar una reducción de radicales N-alcoxicarbonilo a radicales metilo. En los compuestos de fórmula general VI ocurre simultáneamente la reducción del radical ceto, y en el caso de los compuestos de fórmula general VII, ocurre la disociación de cualesquier radicales O-alcoxicarbonilo que se hallen presentes. Esta reducción se efectúa preferentemente con hidruro de



litio-aluminio, con lo cual pueden usarse como disolventes éteres cíclicos o de cadena abierta, tal como el tetrahidrofurano o el dioxano.

5 En el procedimiento e), se reduce el radical N-carbonilo así como cualesquier radicales alqueno, alquino o cicloalqueno que se hallen presentes en el material inicial. En los compuestos de fórmula general IX ocurre además una disociación de cualesquier radicales O-acilo que se hallen presentes. La reducción se efectúa preferentemente en forma análoga a la indicada en el procedimiento
10 d). Cuando en el procedimiento e) se usan compuestos de fórmula general VIII o IX, en las que el sustituyente R_6 significa un grupo no saturado, la cantidad de agente de reducción que se use se adaptará naturalmente a este hecho. Esto también vale para el procedimiento b).

15 En el procedimiento f), los radicales alqueno o alquino inferior o cicloalqueno se reducen a los radicales alquilo o cicloalquilo correspondientes. El paladio se usa preferentemente como catalizador, y los alcoholes inferiores, tal como el etanol, son disolventes adecuados.

20 El procedimiento g), en el que ocurren simultáneamente la reducción del radical ceto y la disociación del radical bencilo, se efectúa preferentemente con catalizadores de paladio, facultativamente sobre un soporte, tal como carbón vegetal activo, a una presión por encima de aprox. 10 atmósferas y a una temperatura por encima de
25 aprox. 50°C.



En el procedimiento h), pueden usarse como bases, por ejemplo, los hidróxidos de metal alcalino, los alcoholatos de metal alcalino, las amidas de metal alcalino o piridina y quinolina. El éter o alcoholes inferiores pueden, por ejemplo, usarse como disolventes.

5 En el procedimiento i), se usan preferentemente como bases los hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo el hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, los que simultáneamente descarboxilan el compuesto de fórmula III_i y disocian el radical protector R₁₀. Un radical acilo, tal como el radical acetilo o benzoilo, se usa preferentemente
10 como radical protector R₁₀. Son disolventes adecuados los alcoholes inferiores tal como el n-butanol, y el procedimiento se efectúa preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente.

En el procedimiento j) se usa preferentemente como catalizador paladio sobre un soporte tal como el carbón vegetal activo, y
15 un disolvente adecuado es un alcohol inferior.

La conversión de cualesquier radicales alcoxi inferiores que se hallen presentes en los compuestos de fórmula II en radicales hidroxilo, puede efectuarse en forma análoga a la descrita para la producción de compuestos de fórmula general I, pero los reactivos y/o
20 condiciones de la reacción se seleccionan de tal modo que no ocurra una disociación de agua. Por lo tanto, se usa preferentemente tribromuro de boro como reactivo.

Los compuestos de fórmula general II obtenidos de acuerdo con los procedimientos a) a j) pueden aislarse como bases libres o en
25 la forma de sus sales en la forma usual y purificarse en forma de por

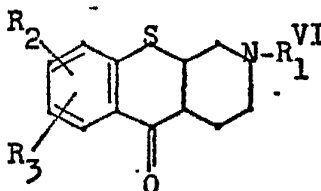


si conocida, por ejemplo mediante cristalización de disolventes adecuados, tales como etanol, isopropanol, acetona y hexano.

Los compuestos racémicos de fórmula II pueden separarse en formas ópticamente activas en forma análoga a la descrita para los compuestos de fórmula I. Alternativamente, si se desea, puede usarse la síntesis estereoespecífica.

Los materiales iniciales IIb y IIf usados en los procedimientos c) y f) son clases de compuestos de fórmula general II y pueden obtenerse de acuerdo con el procedimiento a) o b) (IIb); o a) o c) (IIf).

Las cetonas de fórmula general IVa y IVb, a saber, las cetonas de fórmula general IV,



IV

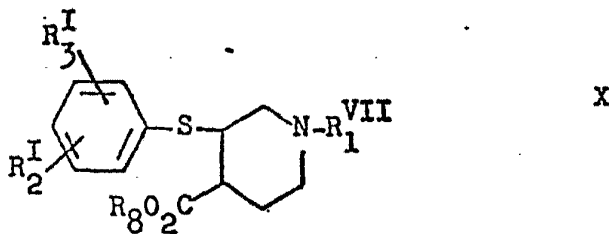
en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, y

R_1^{VI} significa un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo-alquilo o cicloalquenilo-alquilo inferior, o el radical bencilo, en los que el radical cicloalquilo contiene de 3 a 6 miembros en el anillo y el radical cicloalquenilo de 4 a 6 miembros en el anillo,

pueden obtenerse

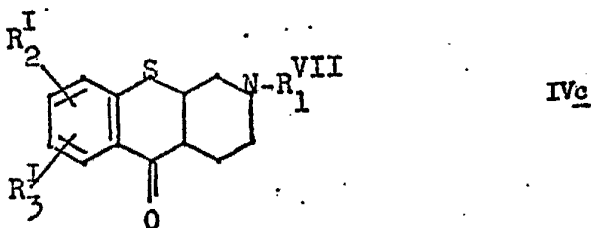


a') llevando a cabo un procedimiento de ciclización sobre un compuesto de fórmula general X,



5 en la que R_1^{VII} significa un radical alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilo-alquilo o cicloalqueno-alquilo inferior, o el radical bencilo, en los que el radical cicloalquilo contiene de 3 a 6 miembros en el anillo y el radical cicloalqueno de 4 a 6 miembros en el anillo,

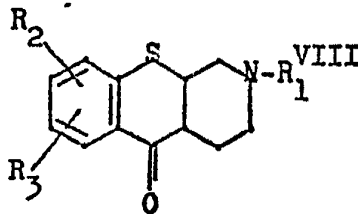
10 R_2^I y R_3^I significan un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical alquilo o alcoxi inferior, y R_8 significa un radical alquilo inferior, para dar un compuesto de fórmula general IVc,



en la que R_1^{VII} , R_2^I y R_3^I tienen los significados arriba indicados, o



b') convirtiendo un compuesto de fórmula general IVd,

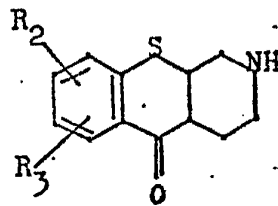


IVd

en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, y

R_1^{VIII} significa el radical metilo o bencilo,

en un compuesto de fórmula general IVe,



IVe

5

en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, mediante disociación del radical R_1^{VIII} , o

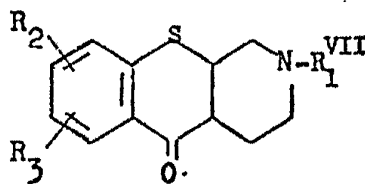
c') condensando un compuesto de fórmula general IVe con un compuesto de fórmula general V,



en la que R_1^{VII} y X tienen los significados arriba indicados,

10

en presencia de un agente de condensación básico y en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, para producir un compuesto de fórmula IVh,

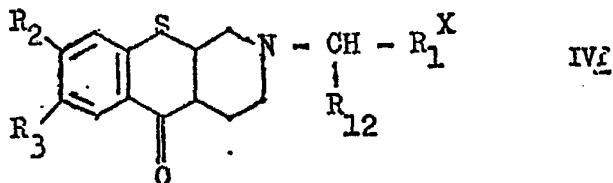


IVh



en la que R_2 , R_3 y R_1^{VII} tienen los significados arriba indicados, o

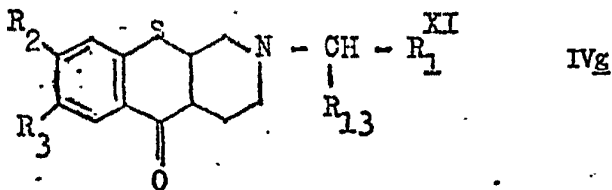
d') convirtiendo un compuesto de fórmula general IV_f ,



en la que R_2 , R_3 , R_1^X y R_{12} tienen los significados arriba indicados,

5

en un compuesto de fórmula general IV_g ,



en la que R_2 , R_3 , R_1^{XI} y R_{13} tienen los significados arriba indicados,

mediante tratamiento con una base en un disolvente que sea inerte

10

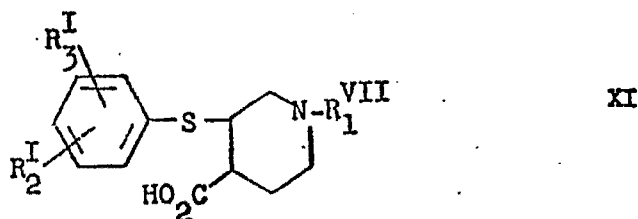
bajo las condiciones de la reacción.

Cualesquier radicales alcoxi inferiores que se hallen presentes pueden convertirse en radicales hidroxilo en cualquier etapa descada después de haberse completado la formación del esqueleto [1]benzotio[2,3-c]piridina.

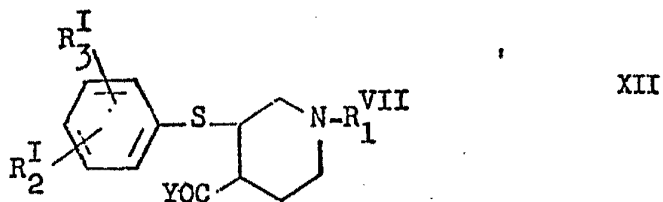


La ciclización en el procedimiento a¹) puede efectuarse usando métodos habituales para tales ciclizaciones. Puede efectuarse, por ejemplo, directamente, tratando un compuesto de fórmula general X, facultativamente en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción y/o con calentamiento, con un agente de ciclización. El benceno, el tolueno o la tetralina son disolventes adecuados, y el ácido polifosfórico, el ácido fosfórico o el ácido sulfúrico se usa preferentemente como agente de ciclización.

De acuerdo con otro método para efectuar el procedimiento a¹), se hidroliza un éster de fórmula general X para dar un ácido de fórmula general XI,



en la que R₁^{VII}, R₂^I y R₃^I tienen los significados arriba indicados, éste se convierte en un compuesto de fórmula general XII,



en la que R₁^{VII}, R₂^I y R₃^I tienen los significados arriba indicados,

15

e Y significa cloro o bromo,

y el compuesto de fórmula general XII se cicliza. La hidrólisis de los ésteres de fórmula general X se efectúa en forma de por sí conocida mediante calentamiento en presencia de ácidos o bases. Los ácidos de



fórmula general XI se convierten en haluros de ácido de fórmula general XII mediante tratamiento con agentes de cloración o bromación, tales como, por ejemplo, cloruro tiónílico, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo o cloruro de dimetilformiminio, y los haluros de ácido de fórmula general XII se ciclizan con catalizadores de Friedel-Crafts, tales como cloruro de aluminio anhidro, bromuro de aluminio o tetracloruro de estaño, o con cloruro acetílico en presencia de ácido sulfúrico, preferentemente mientras se calienta, para dar los compuestos de fórmula general IVc. Este método de preparación de los compuestos de fórmula IVc se prefiere cuando en la fórmula X R_2^I y/c R_3^I significan radicales alcoxi.

La disociación del radical R_1^{VIII} de los compuestos de fórmula IVd de acuerdo con el procedimiento b') puede efectuarse por métodos de por sí conocidos. Por ejemplo, puede efectuarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general IVd con un éster del ácido clorofórmico de fórmula general XIII,

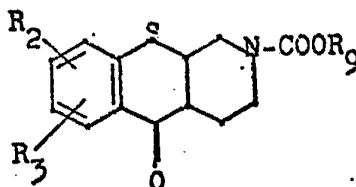


en la que R_9 significa un radical alquilo inferior,

el radical fenilo o bencilo,

y disociando el radical $-COOR_9$ del uretano resultante de fórmula

general XIV,



XIV

en la que R_2 , R_3 y R_9 tienen los significados arriba indicados.



La producción de los uretanos de fórmula general XIV puede, por ejemplo, efectuarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general IVd en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, tal como benceno anhidro, con un éster del ácido clorofórmico de fórmula general XIII, preferentemente a la temperatura de ebullición de la solución. Los uretanos resultantes de fórmula general XIV pueden purificarse en forma de por sí conocida o usarse directamente para la disociación de uretano subsiguiente.

La disociación del radical $-COOR_9$ de los uretanos de fórmula general XIV puede efectuarse con ácidos, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido clorhídrico, o bases, tales como hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, tales como alcoholes inferiores, por ejemplo n-butanol, preferentemente a la temperatura de ebullición de la solución.

Los uretanos de fórmula general XIV, en la que R_9 significa el radical bencilo, también pueden disociarse mediante hidrogenación catalítica. Para esta hidrogenación catalítica el catalizador y las condiciones de la reacción se seleccionan de tal modo que ocurra una reacción selectiva con el grupo uretano. Se usan preferentemente catalizadores de paladio, tal como paladio sobre carbón vegetal activo, y la hidrogenación se efectúa bajo condiciones de reacción suaves (aprox. temperatura ambiente y presión normal).

Otro método del procedimiento b') se caracteriza porque se disocia el radical R_1^{VIII} de los compuestos de fórmula general IVd



haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general IV_d con bromuro de cianógeno y tratando las cianamidas resultantes con un ácido. Este método del procedimiento se efectúa preferentemente haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general IV_d a una temperatura elevada, facultativamente en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con bromuro de cianógeno, en caso necesario purificando la cianamida resultante en forma de por sí conocida, y convirtiendo en los compuestos de fórmula general IV_e mediante calentamiento con ácidos minerales diluidos.

10 Otro método del procedimiento b') se caracteriza porque se disocia el radical bencilo del compuesto de fórmula general IV_d , en la que R_1^{VIII} significa el radical bencilo, mediante hidrogenación catalítica selectiva con paladio sobre un soporte tal como carbón vegetal activo, a aprox. temperatura ambiente y presión normal. Puede usarse como disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo, un alcohol inferior.

15 El procedimiento c') puede efectuarse condensando un compuesto de fórmula general IV_e en presencia de un agente de condensación básico, por ejemplo un carbonato de metal alcalino, tal como el carbonato de sodio o de potasio, o una base orgánica terciaria, tal como trietilamina o piridina, facultativamente en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con un compuesto de fórmula general V.

25 Según otro método del procedimiento c') se convierte un compuesto de fórmula general IV_e en una sal de metal alcalino mediante



calentamiento, por ejemplo con una amida de metal alcalino, y la sal de metal alcalino se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general V mientras se calienta y/o en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción. El significado preferido de X en los compuestos de fórmula V corresponde al indicado en relación con el procedimiento 2).

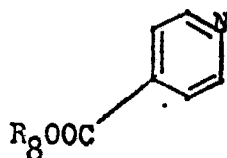
En el procedimiento d') pueden usarse como bases, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, alcoholatos de metal alcalino, amidas de metal alcalino o piridina o quinolina, y como disolventes pueden usarse, por ejemplo, éter o alcoholes inferiores.

La conversión facultativa de cualesquier radicales alcoxi, que se hallen presentes, en radicales hidroxil, se efectúa en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante tratamiento de los compuestos alcoxi correspondientes con tribromuro de boro en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, tal como, por ejemplo, cloruro metilénico, a una temperatura baja, y sometiendo a continuación los ésteres del ácido ortobórico resultantes a la hidrólisis. Otros reactivos con los cuales pueden convertirse en radicales hidroxil cualesquier radicales alcoxi inferiores que se hallen presentes, son, por ejemplo, el tricloruro de boro, el yoduro de hidrógeno o el cloruro de piridinio. Esta conversión de compuestos alcoxi en compuestos hidroxil en los procedimientos a'), b'), c') y d') puede efectuarse en cualquier etapa deseada después del cierre de anillo.

Los materiales iniciales de fórmula general X, usados para la producción de las cetonas de fórmula general IVc (procedimiento a')

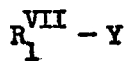


pueden, por ejemplo, producirse haciendo reaccionar un éster del ácido isonicotínico de fórmula general XV,



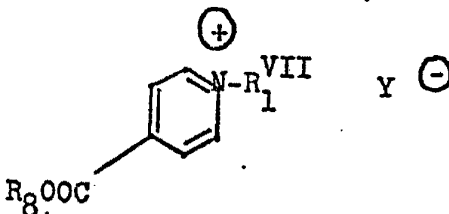
XV

en la que R_3 tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula general XVI,



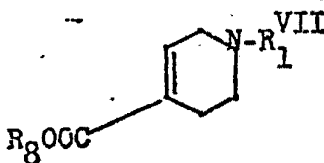
XVI

5 en la que R_1^{VII} e Y tienen los significados arriba indicados, para dar un haluro de piridinio de fórmula general XVII,



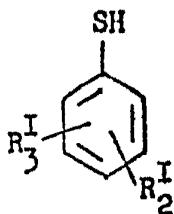
XVII

en la que R_1^{VII} , R_3 e Y tienen los significados arriba indicados, por ejemplo calentando los componentes durante varias horas en etanol, reduciendo el compuesto resultante de fórmula general XVII con boro-
10 hidruro de sodio para proporcionar un éster del ácido tetrahydro-isonicotínico de fórmula general XVIII,



XVIII

en la que R_1^{VII} y R_3 tienen los significados arriba indicados, y condensando este éster con un tiofenol de fórmula general XIX,



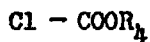
XIX

en la que R_2^I y R_3^I tienen los significados arriba indicados.

Esta condensación se efectúa preferentemente en presencia de un catalizador básico, tal como piperidina, trietilamina, hidróxido de bencil-trimetilamonio, y en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, tal como el etanol, en una atmósfera de nitrógeno, preferentemente a la temperatura de ebullición de la solución y facultativamente en presencia de una pequeña cantidad de hidroquinona.

Los materiales iniciales usados en los procedimientos i) y j) pueden, por ejemplo, producirse mediante reducción de los compuestos N-metil- o N-bencil-ceto correspondientes de acuerdo con el procedimiento a) o b) para proporcionar los compuestos hidroxil correspondientes, los que se convierten en los uretanos de fórmula general III_i o II_j tal como se describe en el procedimiento b'), debiéndose introducir adicionalmente el radical protector R_{10} para la producción de los compuestos III_i .

Los compuestos VI o VII pueden obtenerse mediante reacción de un compuesto de fórmula general IV_e o II_b con un compuesto de fórmula general XX,



XX

en la que R_4 tiene el significado arriba indicado,



en presencia de un agente de condensación básico, preferentemente bases orgánicas terciarias, tales como trietilamina o piridina, y en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

Los compuestos de fórmula general VIII o IX pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general IVe o IIb con un anhídrido de ácido de fórmula general XXI,



en la que R_6 tiene el significado arriba indicado, o en presencia de un agente de condensación básico, por ejemplo bases orgánicas terciarias, tales como trietilamina o piridina, con un cloruro de ácido de fórmula general XXII,



en la que R_6 tiene el significado arriba indicado, facultativamente en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

Estas reacciones pueden proporcionar una mezcla de productos substituidos solamente en el átomo de nitrógeno por el grupo $-COOR_4$ o $-COR_6$, y productos substituidos en el átomo de nitrógeno así como en el átomo de oxígeno del grupo hidroxil, por el grupo $-COOR_4$ o $-COR_6$. Si se desea, pueden disociarse cualesquier grupos $-O-COOR_4$ u $-O-COR_6$ hidrolíticamente, por ejemplo mediante calentamiento con una solución de hidróxido de potasio en un alcohol inferior, pero esta disociación o una separación de las mezclas resultantes no es necesaria, ya que una disociación reductiva de estos grupos tiene lugar durante la reducción de acuerdo con los procedimientos d) y e).



Los compuestos IIh o IVf usados como materiales iniciales en el procedimiento h) o d') pueden producirse mediante condensación de un compuesto IIb o IVe con un compuesto de fórmula general XXIII,



en la que R_1^X y R_{12} tienen los significados arriba indicados, y

5 A significa el radical ácido de un éster reactivo.

El radical A se selecciona de tal modo que éste reaccione más fácilmente con el átomo de nitrógeno en los compuestos de fórmula general IIb o IVe que el halógeno presente en R_1^X . Así, por ejemplo, A puede significar bromo cuando el radical R_1^X contiene un átomo de cloro.

10 Cualquier intermediario cuya producción no haya sido descrita en la presente Memoria es conocido o puede producirse en forma de por sí conocida o en forma análoga a los procedimientos descritos en esta Solicitud.

15 En los compuestos de fórmula general I los radicales alquilo inferiores representados por el símbolo R_1 contienen preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono; los radicales alqueno o alquino inferiores preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono, los radicales alquilo inferiores de los radicales cicloalquilo-alquilo inferiores y cicloalqueno-alquilo inferiores preferentemente de 1 a 4 átomos de
20 carbono, los radicales alquilo y alcoxi inferiores representados por los símbolos R_2 y R_3 de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales preferidos en los compuestos intermedios contienen el mismo número de átomos



de carbono como los radicales preferidos correspondientes en los productos finales o, dependiendo de los procedimientos usados, contienen el número de átomos de carbono que resultaría en la presencia de los radicales preferidos en los productos finales.

5 En los siguientes Ejemplos que ilustran la invención sin limitar su alcance en forma alguna, todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.



EJEMPLO 1: 2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

Se calientan hasta ebullición, durante 30 minutos, 14 g de
2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-
5-ol (isómero A, isómero B o mezcla de isómeros) en 28 cc de ácido
clorhídrico concentrado y 56 cc de agua. A continuación se concentra
la mezcla de la reacción mediante evaporación a presión reducida, y el
clorhidrato del compuesto indicado en el título que permanece como re-
siduo se recrystaliza 3 veces de etanol; P.F.: descomposición a partir
de 254°.

El 2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano-
[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce tal como
sigue:

a) Se calienta hasta ebullición, durante 10 horas, en una
atmósfera de nitrógeno, una solución de 284 g de éster etílico del
ácido 1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-isonicotínico, 220 g de tiofenol y
20 cc de piperidina en 1,2 litros de etanol. Después de la adición de
otros 10 cc de piperidina, se agita la solución de la reacción durante
8 horas a la temperatura de ebullición, a continuación se concentra
mediante evaporación a presión reducida y se calienta el residuo
durante 1 hora a 120-140°/12 mm de Hg, con el fin de eliminar el
disulfuro difenílico que se forma como producto secundario. El residuo
que permanece en el matraz se destila a continuación en un alto vacío,
con lo cual el éster etílico del ácido 1-metil-3-fenil-isotio-
nipecotínico destila a aprox. 148-155°/0,1 mm de Hg como aceite



de un color amarillo pálido (mezcla de isómeros); el clorhidrato tiene un P.F. de 175-178° después de cristalización de acetona.

b) Se añaden, dentro de 1,5 horas, a 150° y en una atmósfera de nitrógeno, 83,0 g de éster etílico del ácido 1-metil-3-feniltio-isonipecotínico (mezcla de isómeros) a 500 g de ácido polifosfórico y se calienta la mezcla, agitando, a 150° durante 30 minutos, luego se enfría la solución de color pardo oscuro a aprox. 100° y se vierte ésta en 1,5 litros de agua. La suspensión resultante se extrae 2 veces con éter, se enfría a 10° y se satura cuidadosamente, a 10-15° y bajo fuerte agitación, con carbonato potásico sólido. La mezcla se extrae 3 veces con cloruro metilénico, las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico. Después de separar el disolvente mediante evaporación, se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual la 2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano-[2,3-c]piridin-5-ona destila a 145-153°/0,02 mm de Hg. El compuesto es un aceite rojo, viscoso, que cristaliza rápidamente y que, en forma de producto bruto, es sensible al oxígeno. El compuesto se recristaliza inmediatamente, como base de metanol o como clorhidrato de isopropanol. El compuesto es estable como producto puro. La base libre tiene un P.F. de 95-96°; el clorhidrato tiene un P.F. de 304-305°.

c) A una solución de 20 g de 2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona en 150 cc de etanol se le añade por gotas, a 30-40°, una solución de 6,8 g de borohidruro de sodio en 26 cc de agua y 0,6 cc de solución de sosa cáustica al 40 %, se agita la solución de la reacción primero a 40° durante 1,5 horas y



luego a 70° durante 2 horas, se le añaden luego 30 cc de metanol y se agita durante otros 30 minutos a 70°. Después de enfriar, se concentra la mezcla mediante evaporación a presión reducida hasta sequedad, se sacude el residuo entre 1,5 litros de cloroformo y 1,2 litros de agua, se separa la solución acuosa y se sacude nuevamente con cloroformo. Las soluciones de cloroformo combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran mediante evaporación, con lo cual el 2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-piridin-5-ol (mezcla de isómeros) permanece como residuo; después de disolución en éter y precipitación con hexano, tiene un P.F. de 150-175° (sinteriza a partir de 127°).

De esta mezcla puede separarse el isómero A mediante cristalización fraccionada de isopropanol; P.F. 193-194°. Los licores madre isopropanólicos se concentran hasta sequedad mediante evaporación y el residuo se recrystaliza 3 veces de éter, con lo cual se obtiene el isómero B, con un P.F. de 129-130°.

EJEMPLO 2: 1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

Se calienta hasta ebullición, durante 30 minutos, una solución de 13 g de 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-piridin-5-ol (mezcla de isómeros) en 26 cc de ácido clorhídrico concentrado y 52 cc de agua. Después de enfriar la mezcla a 10°, se separa mediante filtración el clorhidrato precipitado del compuesto que se indica en el título y se concentra el licor madre hasta la mitad de su volumen mediante evaporación a presión reducida, con lo cual precipita una segunda porción del clorhidrato arriba indicado y puede separarse



mediante filtración. Después de recrystalizar 2 veces de metanol/
etanol, el producto puro tiene un P.F. de 256-259°.

El 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-
piridin-5-ol, usado como material inicial, puede producirse tal como
sigue:

5

a) A una solución de 20 g de 2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexa-
hidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona [producción véase el
Ejemplo 1, sección b)] en 200 cc de benceno absoluto se le añade por
gotas, en el transcurso de 30 minutos, a 20-25°, una solución de 32 g
de éster etílico del ácido clorofórmico en 50 cc de benceno absoluto.
La solución turbia resultante se calienta hasta ebullición durante
3 horas, luego se enfría, se lava primero con ácido clorhídrico diluido
y luego con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra
mediante evaporación a presión reducida. La 2-etoxicarbonil-
1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona
bruta, que permanece como aceite amarillo viscoso, se seca durante
3 horas a 100°/12 mm de Hg; $n_D^{24} = 1,5693$. Después de recrystalización
de etanol, la substancia solidificada tiene un P.F. de 95-96°.

10

15

20

25

b) Se calientan hasta ebullición al reflujo, durante 20 horas,
en una atmósfera de nitrógeno, 20 g de 2-etoxicarbonil-1,2,3,4,4a,10a-
hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona con 500 cc de ácido
clorhídrico 5 normal. Después de enfriar a 20°, se decanta la solución
ácida acuosa; la parte que queda sin disolver se recoge en otros 500 cc
de ácido clorhídrico 5 normal y se calienta hasta ebullición, en una
atmósfera de nitrógeno, hasta su disolución completa (20-30 horas).



Las soluciones de ácido clorhídrico combinadas se tratan con una pequeña cantidad de carbón activo, se filtran y se concentran hasta sequedad mediante evaporación a presión reducida. Después de recrystallizar el residuo 2 veces de 1 a 1,5 litros de metanol, se obtiene el clorhidrato de 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona puro, con un P.F. de 302-303°.

5

c) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, sección c) se obtiene, de 13 g de 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona en 150 cc de etanol y 4,6 g de borohidru-
ro de sodio en 14 cc de agua y 0,4 cc de solución de sosa cáustica al 40 %, el 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros), con un P.F. de 158-164° (de acetona).

10

EJEMPLO 3: 2,7-dimetil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridina.

15

El clorhidrato del compuesto indicado en el título se produce, según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, mediante calentamiento de 12 g de 2,7-dimetil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) en 24 cc de ácido clorhídrico concentrado y 48 cc de agua; P.F. 246-249° después de cristalización de isopropanol.

20

El 2,7-dimetil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, puede producirse tal como sigue:



- a) El éster etílico del ácido 1-metil-3-(4-toliltio)-isonipecotínico (mezcla de isómeros) se obtiene - según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, sección a) - de 113,5 g de éster etílico del ácido 1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-isonicotínico, 100 g de p-tiocresol y 17 cc de piperidina en 500 cc de etanol.
- P.E. 158-164°/0,01 mm de Hg.
- b) La 2,7-dimetil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona se produce, según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, sección b), de 50 g de éster etílico del ácido 1-metil-3-(4-toliltio)-isonipecotínico y 500 g de ácido polifosfórico mediante calentamiento a 150° durante 2 horas. Tiene un P.E. de 175-185°/0,4 mm de Hg. El producto bruto es sensible al oxígeno, y se recristaliza inmediatamente de éter; P.F. 139-144° (el clorhidrato tiene un P.F. de 290-295° de metanol).
- c) El 2,7-dimetil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol se obtiene en forma de mezcla de isómeros, según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, sección c), de 15 g de 2,7-dimetil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona en 120 cc de etanol y 4,9 g de borohidruro de sodio, 18 cc de agua y 0,6 cc de solución de sosa cáustica al 40 %. Tiene un P.F. de 145-160° (de éter); el isómero A tiene un P.F. de 166-168° (de isopropanol).



EJEMPLO 4: 7-cloro-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

El clorhidrato del compuesto que se indica en el título se obtiene, según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, de 8 g de
5 7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-
piridin-5-ol (mezcla de isómeros) mediante calentamiento en 16 cc de
ácido clorhídrico concentrado y 32 cc de agua. Tiene un P.F. de
277-278° (de metanol).

El 7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzo-
10 tiopirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, puede pro-
ducirse tal como sigue:

a) El éster etílico del ácido 1-metil-3-(4-clorofeniltio)-
isonipecotínico se produce, según el procedimiento que se describe en
el Ejemplo 1, sección a), de 100 g de éster etílico del ácido 1-metil-
15 1,2,5,6-tetrahidroisonicotínico, 100 g de p-clorotiofenol y 10 cc de
piperidina en 600 cc de etanol con adición de 0,5 g de hidroquinona;
P.E. 195-205°/0,5 mm de Hg. De la mezcla de isómeros obtenida, puede
separarse mediante cristalización de éter de petróleo uno de los dos
componentes en forma pura; P.F. 61-62°.

b) La producción de 7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-
20 5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona se efectúa, según el procedi-
miento que se describe en el Ejemplo 1, sección b), añadiendo, en el
transcurso de 2 horas, a 120°, 80 g de éster etílico del ácido 1-metil-
3-(4-clorofeniltio)-isonipecotínico a 500 g de ácido polifosfórico y
25 agitando, a continuación, la mezcla durante 8 horas más a la misma



temperatura. El producto resultante (P.E. 161-170°/0,03 mm de Hg) se obtiene en forma de una mezcla de isómeros a partir de la cual cristaliza fácilmente de éter uno de los dos componentes en forma pura. P.F. 149-150°.

- 5 c) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, sección c) se obtiene, de 15 g de 7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona en 100 cc de etanol y 4,5 g de borohidruro sódico en 17 cc de agua y 0,4 cc de solución de sosa cáustica al 40 %, el 7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-
10 5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol como mezcla de isómeros, con un P.F. de 160-172° (de éter). P.F. del isómero A: 175-176° (de isopropanol).

EJEMPLO 5: 8-cloro-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

- 15 Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2, se obtiene, de 12 g de 8-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) mediante calentamiento en 24 cc de ácido clorhídrico concentrado y 48 cc de agua, el clorhidrato del compuesto indicado en el título, con un P.F. de 309-311° (descomp.) después de cristalización de metanol.
20

El 8-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, puede producirse tal como sigue:

- a) El éster etílico del ácido 1-metil-3-(3-clorofeniltio)-
25 isonipecotínico se obtiene, según el procedimiento que se describe en



el Ejemplo 1, sección a), de 100 g de éster etílico del ácido 1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-isonicotínico, 100 g de *m*-clorotiofenol y 10 cc de piperidina en 600 cc de etanol con adición de 0,5 g de hidroquinona; P.E. 155-160°/0,4 mm de Hg. De la mezcla de isómeros resul-

5 tante se cristaliza la forma α de etanol como clorhidrato, con un P.F. de 112-115°, y se aísla la forma β de etanol como hidrogenfumarato, con un P.F. de 110-112°.

b) La 8-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridín-5-ona se produce, según el procedimiento que se
10 describe en el Ejemplo 1, sección b), de 50 g de éster etílico del
ácido 1-metil-3-(3-clorofeniltio)-isonipecotínico y 700 g de ácido
polifosfórico mediante calentamiento durante 2 horas a 150°; P.E.
145-155°/0,02 mm de Hg. El producto se obtiene en forma de una mezcla
de isómeros, de la cual puede cristalizarse uno de los componentes en
15 forma pura de benceno/éter de petróleo, con un P.F. de 111-113°.
P.F. del clorhidrato: 305° (descomposición después de cristalización
de metanol).

c) El 8-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzo-
tiopirano[2,3-c]piridín-5-ol se obtiene como mezcla de isómeros, según
20 el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, sección c), de 15 g
de 8-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano-
[2,3-c]piridín-5-ona en 150 cc de etanol y 4,6 g de borohidruro de
sodio en 18 cc de agua y 0,8 cc de solución de sosa cáustica al 40 %;
P.F. 165-170° (de isopropanol).



EJEMPLO 6: 7-bromo-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2, se
obtiene, de 12 g de 7-bromo-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-
5 [1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) mediante
calentamiento en 24 cc de ácido clorhídrico concentrado y 48 cc de
agua, el clorhidrato del compuesto indicado en el título, con un P.F.
de 298-301° (descomposición después de cristalización de metanol);
P.F. de la base: 105-108° (de éter).

10 El 7-bromo-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzo-
tiopirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, puede
producirse tal como sigue:

a) El éster etílico del ácido 1-metil-3-(4-bromofeniltio)-
isonipecotínico se produce, según el procedimiento que se describe en
15 el Ejemplo 1, sección a), de 134 g de éster etílico del ácido 1-metil-
1,2,5,6-tetrahidro-isonicotínico, 191 g de p-bromotiofenol y 22 cc de
piperidina en 850 cc de etanol con adición de 0,8 g de hidroquinona;
P.E. 170-175°/0,3 mm de Hg. De la mezcla de isómeros resultante puede
aislarse en forma pura uno de los dos componentes mediante cristaliza-
20 ción de éter de petróleo. P.F. 53,5-54,5°.

b) La 7-bromo-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona se obtiene, según el procedimiento que se
describe en el Ejemplo 1, sección b), de 89 g de éster etílico del
ácido 1-metil-3-(4-bromofeniltio)-isonipecotínico y 750 g de ácido
25 polifosfórico a 120°. Después de la elaboración, el residuo se



cristaliza de metanol, sin destilación previa, con lo que se obtiene la forma α pura, con un P.F. de 167-169°. Del licor madre puede cristalizarse una mezcla de isómeros en forma de clorhidrato, con un P.F. de 300-305° (descomp.).

- 5 c) El 7-bromo-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol se obtiene como mezcla de isómeros, según el
procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, sección c), de 15 g de
7-bromo-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona en 200 cc de etanol y 3,9 g de borohidru-
10 15 cc de agua y 0,5 cc de solución de sosa cáustica al 40 %;
P.F. 190-194° (de isopropanol).

EJEMPLO 7: 7-metoxi-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridina.

- Se calienta hasta ebullición, durante 1 hora, una solución
15 de 15 g de 7-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) en 50 cc de ácido
clorhídrico concentrado y 100 cc de ácido acético glacial. A continua-
ción se concentra la solución de la reacción hasta sequedad mediante
evaporación a presión reducida, se recoge el residuo en 100 cc de
20 etanol absoluto, se trata la solución obtenida con carbón activo, y
se concentra mediante evaporación a 12 mm de Hg. El residuo se tritura
con acetona, se filtra y el residuo del filtro se cristaliza 3 veces de
metanol, con lo que se obtiene el clorhidrato del compuesto indicado
en el título, con un P.F. de 220-224° (descomp.).



El 7-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, puede pro-
ducirse tal como sigue:

- 5 a) El éster etílico del ácido 1-metil-3-(4-metoxifeniltio)-
isonipecotínico (mezcla de isómeros) se obtiene - según se describe en
el Ejemplo 1, sección a) - de 134 g de éster etílico del ácido 1-metil-
1,2,5,6-tetrahidro-isonicotínico, 134 g de p-metoxitiofenol, 13 cc de
piperidina y 0,5 g de hidroquinona en 530 cc de etanol; P.E. 186-190°/
0,2 mm de Hg.
- 10 b) Una solución de 50 g de éster etílico del ácido 1-metil-3-
(4-metoxifeniltio)-isonipecotínico en 100 cc de agua y 130 cc de ácido
clorhídrico concentrado se calienta hasta ebullición, en un aparato de
destilación, durante 2 horas, hasta que tenga un volumen de aprox.
70 cc. A continuación se concentra la solución mediante evaporación a
15 presión reducida hasta sequedad, se le añaden al residuo 200 cc de
la mezcla
etanol absoluto, se concentra/nuevamente mediante evaporación a presión
reducida y se seca el residuo. El clorhidrato del ácido 1-metil-3-
(4-metoxifeniltio)-isonipecotínico bruto resultante se recoge cuida-
dosamente en 300 cc de cloruro tiónílico absoluto, a 0-10°, y la solu-
20 ción amarilla resultante se agita a temperatura ambiente, durante
aprox. 10-15 horas. Luego se le añaden 750 cc de tetracloroetano y se
concentra la solución obtenida hasta la mitad de su volumen mediante
evaporación a presión normal. La solución obtenida se añade por gotas,
a 20-30°, en el transcurso de 2 horas y con buena agitación, a una
25 suspensión de 45 g de cloruro de aluminio en 100 cc de tetracloroetano



y la mezcla de la reacción se sigue agitando durante 1 hora más a 40°
y durante 30 minutos a 60°. Después de enfriar, se vierte la mezcla de
la reacción en una mezcla de 120 cc de ácido clorhídrico concentrado y
1,5 litros de agua, se agita bien y se extrae la solución acuosa tres
5 veces con éter. A la solución acuosa se añade, con enfriamiento, solu-
ción de potasa cáustica al 50 % hasta obtener una reacción
fuertemente alcalina, y se extrae la mezcla turbia varias veces con
cloruro metilénico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre
sulfato sódico, el disolvente se separa mediante evaporación y el re-
sido se cristaliza de metanol, con lo que se obtiene la 7-metoxi-2-
10 metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona
con un P.F. de 106-110°. Después de recrystalizar el producto varias
veces de metanol, el P.F. sube a 115-116°.

c) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1,
15 sección c), se produce el 7-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-
5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) de 15 g de
7-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-
piridin-5-ona en 130 cc de etanol y 4,5 g de borohidruro sódico en
13,5 cc de agua y 0,4 cc de solución de sosa cáustica al 40 %; P.F.
20 148-154° (de isopropanol). P.F. del isómero A: 154-155° (de
isopropanol).

EJEMPLO 8: 2-n-butil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, se
25 obtiene, de 10 g de 2-n-butil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-



pirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) mediante calentamiento en 20 cc de ácido clorhídrico concentrado y 40 cc de agua, el clorhidrato del compuesto indicado en el título, con un P.F. de 235-237° (de metanol).

5 El 2-n-butil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano-[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce, por ejemplo, tal como sigue:

a) A una solución de 15 g de 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona [producción véase el Ejemplo 2, 10 sección b)] en 300 cc de xileno absoluto se le añaden 16 g de carbonato sódico anhidro y 10,5 g de bromuro n-butílico. La mezcla de la reacción se calienta hasta ebullición durante 20 horas, luego se enfría, se lava 3 veces con agua y se sacude varias veces con una solución de ácido tartárico acuosa 2 normal. A los extractos ácidos se les añade solución 15 de sosa cáustica conc., a 15-20°, hasta obtener una reacción fuertemente alcalina (pH 14), y la suspensión obtenida se extrae varias veces con cloruro metilénico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran mediante evaporación a presión reducida. Después de recrystalizar el residuo varias 20 veces de éter, se obtiene la 2-butil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona pura, con un P.F. de 87-88°.

El mismo compuesto puede obtenerse también de la manera siguiente:

a') Se agitan durante 45 minutos, a 120°, 7 g de 25 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona y



1,3 g de amida de sodio en 100 cc de tolueno absoluto. Después de enfriar, se añade por gotas, a 50-60°, una solución de 4,9 g de bromuro n-butílico en 30 cc de tolueno absoluto, se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición durante otra hora, y, después de enfriar, se elabora tal como se describe más arriba. P.F. del producto: 87-88° (de éter).

b') El 2-n-butil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol se obtiene en forma de mezcla de isómeros, con un P.F. de 128-135° (de éter), según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, sección c), de 12 g de 2-n-butil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona en 85 cc de etanol y 3,2 g de borohidruro de sodio en 13 cc de agua y 0,3 cc de solución de sosa cáustica al 40 %.

EJEMPLO 9: 2-n-propil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
15 [1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridina.

Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, se obtiene, de 12 g de 2-n-propil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) mediante calentamiento en 25 cc de ácido clorhídrico concentrado y 50 cc de agua, el clorhidrato del compuesto indicado en el título, con un P.F. de 20
227-228° (de etanol).

El 2-n-propil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, puede producirse tal como sigue:



a) Se añade por gotas, a 20-25°, en el transcurso de 1 hora, una solución de 6,2 g de cloruro propionílico en 30 cc de benceno absoluto a una solución de 14,0 g de 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona [producción véase el Ejemplo 2, sección b)] y 6,8 g de amina trietilica en 240 cc de benceno absoluto; la solución turbia resultante se agita primero a 20° durante 1 hora y luego a 50° durante 2 horas, y a continuación se deja enfriar a 15°. El clorhidrato de trietilamina precipitado se separa mediante filtración y se lava varias veces con benceno. Los filtrados combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran mediante evaporación a presión reducida. La 2-propionil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona, que permanece como residuo, se recrystaliza de etanol; P.F. 131-132°.

b) Se añade por gotas, en el transcurso de 2 horas, a temperatura ambiente, una solución de 14 g del producto obtenido en la sección a) en 80 cc de tetrahidrofurano absoluto a una suspensión de 8,5 g de hidruro de litio-aluminio en 350 cc de tetrahidrofurano absoluto. Seguidamente se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición durante 12 horas, se enfría luego a 0° y se le añaden por gotas, a 0-5°, 45 cc de una solución saturada, acuosa, de sulfato de sodio. El precipitado se separa mediante filtración y se extrae 3 veces con tetrahidrofurano hirviente. Los filtrados combinados se concentran mediante evaporación a presión reducida, con lo cual permanece como residuo el 2-n-propil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano-[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros). P.F. 120-132° (de metanol). P.F. del isómero A: 136-138° (de isopropanol).



EJEMPLO 10: 7,8-dimetoxi-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-
2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

Una suspensión de 10 g de 7,8-dimetoxi-2-metil-
1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol
5 (mezcla de isómeros) en 30 cc de isopropanol se calienta a 50° y se le
añaden 15 cc de una solución 4,7 normal de ácido clorhídrico en
isopropanol. El material inicial se disuelve y el producto final
cristaliza lentamente en forma de clorhidrato. Se agita la mezcla
durante otros 5 minutos a 50°, se enfría en un baño de hielo, el
10 compuesto que cristaliza se separa mediante filtración, se lava con
acetona y se recrystaliza de metanol, con lo cual se obtiene el clor-
hidrato del compuesto indicado en el título, con un P.F. de
262-263° (descomp.).

El 7,8-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-
15 [1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial,
puede producirse tal como sigue:

a) El éster etílico del ácido 1-metil-3-(3,4-dimetoxifenil-
tio)-isonipecotínico (mezcla de isómeros) se obtiene - tal como se
describe en el Ejemplo 1, sección a) - de 61 g de éster etílico del
20 ácido 1-metil-1,2,5,6-tetrahidroisonicotínico, 74,4 g de 3,4-dimetoxi-
tiofenol, 11 cc de piperidina y 0,2 g de hidroquinona en 320 cc de
etanol; P.E. 171-174°/0,2 mm de Hg.

b) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7,
sección b), se hidrolizan 28 g de éster etílico del ácido 1-metil-3-
25 (3,4-dimetoxifeniltio)-isonipecotínico en 50 cc de agua y 65 cc de



ácido clorhídrico concentrado; el clorhidrato del ácido 1-metil-3-(3,4-dimetoxifeniltio)-isonipecotínico resultante se convierte en el cloruro de ácido correspondiente con 150 cc de cloruro tióníco, y luego se cicliza con 27 g de cloruro de aluminio en tetracloroetano para proporcionar la 7,8-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona, con un P.F. de 127-129° (de metanol).

c) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, sección c), se produce, de 20 g de 7,8-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona en 160 cc de etanol y 5,4 g de borohidruro de sodio en 16 cc de agua y 0,5 cc de solución de sosa cáustica al 40 %, el 7,8-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros). P.F. 155-161° (de metanol). P.F. del isómero A: 186-187° (de metanol).

EJEMPLO 11: 2-etil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

Se calientan hasta ebullición, durante 1 hora, 19 g de 2-etil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) en 40 cc de ácido clorhídrico concentrado y 80 cc de agua. La solución de la reacción aún caliente se decanta de la pequeña cantidad del residuo negro, se concentra mediante evaporación a presión reducida y el clorhidrato del compuesto indicado en el título, que permanece como residuo, se recristaliza 3 veces de isopropanol; P.F. 184-185°.



El 2-etil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce tal como
sigue:

5 a) A una solución de 14 g de 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-
[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona [producción véase el Ejemplo 2,
sección b)] en 240 cc de benceno absoluto se le añaden primero 6,8 g
de trietilamina y luego se añade por gotas, a 20-25°, una solución de
5,4 g de cloruro de acetilo en 30 cc de benceno absoluto. Se agita la
solución de la reacción primero a temperatura ambiente durante 1 hora y
10 luego a 50° durante 2 horas y se enfría a 15°. El clorhidrato de tri-
etilamina precipitado se separa mediante filtración y se lava varias
veces con benceno. Los filtrados combinados se lavan con solución satu-
rada de sal común, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran
mediante evaporación a presión reducida. La 2-acetil-1,2,3,4,4a,10a-
15 hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona, que permanece como
residuo, se recristaliza de benceno. P.F. 182-183°.

b) Se añade por gotas, en el transcurso de 2 horas, una solu-
ción de 15 g de 2-acetil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona en 200 cc de tetrahidrofurano absoluto a
20 una suspensión de 9,5 g de hidruro de litio-aluminio en 350 cc de
tetrahidrofurano absoluto. A continuación se calienta la mezcla de la
reacción hasta ebullición durante 12 horas, se enfría a 0° y se le
añaden por gotas, a 0-5°, 5l cc de una solución de sulfato sódico
saturada, acuosa. El precipitado se separa mediante filtración y se
25 extrae 3 veces con tetrahidrofurano hirviente. Los filtrados



combinados se concentran mediante evaporación a presión reducida, con lo cual permanece el 2-etil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) en forma de residuo
sólido. P.F. del isómero A: 121-122° (de isopropanol).

5 EJEMPLO 12: 2-isobutil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

Se calienta hasta ebullición, durante 1 hora, una solu-
ción de 12 g de 2-isobutil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol en 48 cc de ácido clorhídrico concentrado y



100 cc de agua, y se enfría, agitando, a 5°. El clorhidrato del compuesto indicado en el título, que cristaliza, se separa mediante filtración y se recrystaliza 2 veces de etanol. P.F. 247-249°.

5 El 2-isobutil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, puede producirse tal como sigue:

a) Se agita durante 14 horas, a 100°, una mezcla de 12,3 g de 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona [producción véase el Ejemplo 2, sección b)], 15,5 g de carbonato
10 sódico anhidro, 19 g de bromuro isobutílico y 100 cc de dimetil-
formamida. Después de enfriar, se vierte la mezcla de la reacción en
400 cc de agua y seguidamente se sacude varias veces con éter. Los
extractos de éter se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y
se concentran mediante evaporación a presión reducida. La 2-isobutil-
15 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona, que
permanece como residuo, se recrystaliza de hexano. P.F. 79-81°.

b) A una solución de 13,3 g de 2-isobutil-1,2,3,4,4a,10a-
hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona en 115 cc de etanol
20 se/añade por gotas, a 30-40°, una solución de 3,9 g de borohidru-
ro sódico en 12 cc de agua y 0,5 cc de solución de sosa cáustica conc.
A continuación se agita la mezcla de la reacción primero a 40°
durante 1 hora y luego a 70° durante 2 horas, se le añaden 20 cc de
metanol y se agita durante 30 minutos adicionales a 70°. La suspensión
resultante se concentra hasta sequedad mediante evaporación a presión
25 reducida. Se reparte el residuo entre agua y cloroformo, se separa la



solución de cloroformo y se sacude la fase acuosa nuevamente con cloroformo. Las soluciones orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se concentran mediante evaporación a presión reducida; se obtiene como residuo aceitoso el 2-isobutil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
5 pirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros), del cual
cristaliza el isómero A de isopropanol. P.F. 108-111°.

El 2-isobutil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol también puede producirse de la manera
siguiente:

- 10 c) Se disuelven 50 g de 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-
[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona [producción véase el Ejemplo 2,
sección b)] en 320 cc de etanol y se le añade por gotas, a 35-40°, una
solución de 14,7 g de borohidruro sódico en 45 cc de agua y 1,5 cc
de solución de sosa cáustica conc. Se agita la solución de la re-
15 acción primero a 40° durante 1 hora y luego a 70° durante 2 horas, se
le añaden 35 cc de metanol y se calienta hasta ebullición durante otros
30 minutos. A continuación se concentra la solución hasta sequedad
mediante evaporación a presión reducida y se reparte el residuo entre
20 1,5 litros de cloroformo y 1,5 litros de agua. Después de separar la
solución orgánica, se sacude la parte acuosa aún tres veces con cloro-
formo. Las soluciones de cloroformo combinadas se lavan con agua, se
secan sobre sulfato sódico y se concentran mediante evaporación a
presión reducida. Se obtiene el 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-
[1]benzotio-
25 pirano[2,3-c]piridin-5-ol como residuo viscoso (mezcla
de isómeros). P.F. del isómero A: 165-167° (de isopropanol).



d) Se disuelven, con calentamiento, 20 g de 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol en 350 cc de cloro-
le
formo. A la solución enfriada se/añaden 33,5 g de carbonato sódico
anhidro y se le gotea, agitando, una solución de 25,5 g de bromuro
5 isobutílico en 20 cc de cloroformo, a 20-25°. A continuación se agita
la mezcla de la reacción primero a temperatura ambiente durante 1 hora
y luego a temperatura de reflujo durante 20 horas, se le añaden
350 cc de cloroformo y, aún caliente, se separa mediante filtración.
El residuo del filtro se lava con cloroformo. Las soluciones de cloro-
10 formo combinadas se lavan con solución saturada de cloruro sódico, se
secan sobre sulfato sódico y se concentran mediante evaporación a
presión reducida. El 2-isobutil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzo-
tiopirano[2,3-c]piridin-5-ol permanece como residuo viscoso, del cual
puede cristalizarse el isómero A de isopropanol. P.F. 108-111°.

15 EJEMPLO 13: 7-hidroxi-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-
2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

A una suspensión de 5,0 g de 5,7-dihidroxi-2-metil-
1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina en 20 cc
le
de isopropanol se/añaden 33 cc de una solución de ácido clorhídrico en
20 isopropanol al 26 % y se calienta hasta ebullición, durante 5 horas
mientras se agita. Después de enfriar, se separa mediante filtración el
clorhidrato del compuesto indicado en el título y se recrystaliza
de etanol/isopropanol. P.F. 247-250° (descomp.).

La 5,7-dihidroxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-
25 [1]benzotiopirano[2,3-c]piridina, usada como material inicial, puede
producirse tal como sigue:



a) Se enfría a -80° una solución de 13,5 g de 7-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona [producción véase el Ejemplo 7, sección b)] en 675 cc de cloruro metilénico anhidro y se le añade por gotas, en el transcurso de 1 hora y a la misma temperatura, una solución de 27 g de tribromuro de boro en 270 cc de cloruro metilénico anhidro. Se sigue agitando durante 30 minutos adicionales a -80° , se separa el enfriamiento y se deja la mezcla de la reacción alcanzar temperatura ambiente, siempre agitando. Después de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 16 horas, se le añaden ^{gotas} por / a la mezcla, a $2-5^{\circ}$, 300 cc de agua, se alcaliniza ligeramente con amoníaco acuoso, se separa la fase orgánica y la parte acuosa se extrae 3 veces con cloruro metilénico. Las soluciones de cloruro metilénico combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se separa el disolvente mediante evaporación a presión reducida. El residuo se disuelve en metanol y se acidifica con solución de ácido clorhídrico en etanol. El clorhidrato de 7-hidroxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona que cristaliza se separa mediante filtración y se recrystaliza de metanol. P.F. $260-261^{\circ}$ (sinterización a partir de 257°).

b) A una suspensión de 8,1 g de clorhidrato de 7-hidroxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona en 60 cc de etanol se le añade por gotas una solución de 3,2 g de borohidruro sódico en 10 cc de agua y 0,5 cc de solución de sosa cáustica conc., a $25-40^{\circ}$. Se agita la mezcla de la reacción primero a 40° durante 1 hora y luego a 70° durante 2 horas, se le añaden 10 cc de



metanol, seguidamente se calienta hasta ebullición, durante 30 minutos, y se concentra hasta sequedad mediante evaporación a presión reducida. El residuo se tritura con 200 cc de agua, se filtra y se lava con agua hasta neutralidad. Después de recristalización de isopropanol la

5 5,7-dihidroxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano-[2,3-c]piridina resultante tiene un P.F. de 250-251°.

EJEMPLO 14: (-)-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

Se añaden 15,7 g de ácido (+)-dibenzoil-L-tartárico a

10 19 g de base de 2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano-[2,3-c]piridina [producción véase Ejemplo 1] en 20 cc de etanol y se deja reposar para que cristalice. La sal cristalizada se separa mediante filtración y se hierve con 400 cc de cloruro metilénico. La parte que queda sin disolver se separa mediante filtración, el

15 filtrado se concentra hasta la mitad de su volumen y se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se separa de la pequeña cantidad de producto cristalizado mediante filtración y se concentra hasta sequedad mediante evaporación a presión reducida. Se disuelve el residuo en 40 cc de acetona, dejándolo luego reposar

20 para que cristalice. A continuación se separa mediante filtración el tartrato (+)-dibenzoílico del compuesto indicado en el título, que cristaliza, y se recristaliza 2 veces de cloruro metilénico/acetona. A continuación se disuelve el producto así obtenido en agua, se le añade éter y se alcaliniza con solución de sosa cáustica concentrada.

25 Después de separar la solución orgánica, se extrae la parte acuosa aún



2 veces con éter, los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se separa el disolvente mediante evaporación a presión reducida. La base así obtenida se disuelve en etanol y se ajusta a un valor pH de 3 con solución de ácido clorhídrico en etanol 4 normal, después de lo cual se separa mediante filtración el clorhidrato del compuesto que se indica en el título, que cristaliza. P.F. 265-267° (sinterización a partir de 263°). $[\alpha]_D^{25} = -58,6^\circ$.

EJEMPLO 15: (+)-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

10 19 g de base de 2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina [producción véase Ejemplo 1] se disuelven en 40 cc de etanol, se añaden 15,7 g de ácido (-)-dibenzoil-D-tartárico y se deja reposar para que cristalice. Después de separar mediante filtración y de recrystalizar 5 veces de metanol/cloruro metilónico (9:1), se obtiene el tartrato (-)-dibenzoílico puro. Se libera la base de esta sal y se produce el clorhidrato del compuesto indicado en el título según el Ejemplo 7. P.F. 267-268° (sinterización a partir de 263°). $[\alpha]_D^{25} = +58,6^\circ$.

EJEMPLO 16: 2-ciclopropilmetil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

20 Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11, se obtiene, de 12 g de 2-ciclopropilmetil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros), 30 cc de ácido clorhídrico concentrado y 30 cc de agua, el clorhidrato del compuesto indicado en el título. Después de recrystalizarlo 3 veces de etanol, el compuesto tiene un P.F. de 258-260°.



El 2-ciclopropilmetil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-

[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce tal como sigue:

- a) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11, sección a), se obtiene de 19,2 g de 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-
5 [1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona, 9,4 g de trietilamina y 10,2 g de cloruro del ácido ciclopropilcarboxílico en 370 cc de benceno absoluto, la 2-ciclopropilcarbonil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona, con un P.F. de 163-165° (etanol).
- 10 b) Se reducen, según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11, sección b), 15 g de 2-ciclopropilcarbonil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona con 9 g de hidruro de litio-aluminio en 470 cc de tetrahydrofurano absoluto para formar
el 2-ciclopropilmetil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano-
15 [2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros); P.F. del isómero A:
122-124° (isopropanol).

EJEMPLO 17: 2-ciclohexilmetil-1,3,4,10a-tetrahydro-2H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

Se calientan hasta ebullición, durante 15 minutos, 17 g de
20 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-
piridin-5-ol (mezcla de isómeros) en 35 cc de ácido clorhídrico con-
centrado y 35 cc de agua. La solución se concentra mediante evaporación
a presión reducida, el residuo se recoge en 200 cc de agua y la solu-
ción obtenida se alcaliniza con solución de sosa cáustica concentrada.
25 La base precipitada se extrae con cloruro metilénico, el extracto se



lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se separa mediante evaporación a presión reducida.

Se disuelve el residuo aceitoso en 80 cc de etanol, se ajusta a un pH de 3 mediante solución de ácido clorhídrico en etanol
5 4 normal y el clorhidrato del compuesto indicado en el título resultante se separa mediante filtración y se recrystaliza de etanol.
P.F. 231-232°.

El 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce
10 tal como sigue:

a) A una solución de 15 g de 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona [producción véase Ejemplo 2,
sección b)] en 260 cc de benceno absoluto se le añaden primero 7,4 g
de trietilamina y luego por gotas, a 20-25°, una solución de 11,2 g de
15 cloruro del ácido ciclohexanocarboxílico en 40 cc de benceno absoluto.
Se agita la solución de la reacción primero a temperatura ambiente
durante 1 hora y luego a 50° durante 2 horas y se enfría nuevamente a
20°. La mezcla turbia de la reacción se lava 3 veces con agua, se seca
sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente a presión reducida.
20 La 2-ciclohexilcarbonil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano-
[2,3-c]piridin-5-ona que permanece como residuo se recrystaliza de
benceno/éter de petróleo. P.F. 169-170°.

b) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9,
sección b), se reduce una solución de 19 g de ciclohexilcarbonil-
25 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona en



100 cc de tetrahydrofurano absoluto con una suspensión de 10 g de hidruro de litio-aluminio en 400 cc de tetrahydrofurano. Se obtiene 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]-piridin-5-ol (mezcla de isómeros) en forma de un precipitado sólido que
5 funde a 157-159° después de tritularlo con éter de petróleo.

EJEMPLO 18: 7-cloro-2-ciclohexilmetil-1,3,4,10a-tetrahydro-2H-
[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridina.

Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 17, se produce la base del compuesto indicado en el título de 17 g de
10 7-cloro-2-ciclohexilmetil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) mediante calentamiento, durante 15 minutos, en 40 cc de ácido clorhídrico conc. y 40 cc de agua. Se recristaliza la base de etanol. P.F. 176-178°.

El 7-cloro-2-ciclohexilmetil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-
15 [1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, puede producirse tal como sigue:

a) A una solución de 300 g de 7-cloro-2-metil-
1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona
[producción véase Ejemplo 4, sección b)] en 3 litros de benceno se le
20 añade por gotas, en el transcurso de 1 hora, a 20-30°, una solución de
420 g de éster etílico del ácido clorofórmico en 375 cc de benceno
absoluto. La solución turbia resultante se calienta hasta ebullición
durante 6 horas y media, luego se enfría a 20°, se lava primero con
ácido clorhídrico diluido y luego con agua, se seca sobre sulfato
25 magnésico y se concentra mediante evaporación a presión reducida.



La 2-etoxicarbonil-7-cloro-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona que permanece como residuo cristalino se
recristaliza de benceno/hexano. P.F. 95-96°.

b) Se calientan hasta ebullición, durante 6 días, en una
5 atmósfera de nitrógeno, 160 g de 2-etoxicarbonil-7-cloro-
1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona con
4,4 litros de ácido clorhídrico 5 normal. El clorhidrato de 7-cloro-
1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona, que
precipita como producto polvoroso, se enfría, se separa mediante
10 filtración y se recristaliza de metanol/agua. P.F. a partir de 300°
(descomp.).

c) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 17,
sección a), se obtiene, de 15 g de 7-cloro-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-
5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona y 6,4 g de trietilamina en
15 200 cc de benceno absoluto y 9,7 g de cloruro del ácido ciclohexano-
carboxílico en 60 cc de benceno absoluto, la 7-cloro-2-ciclohexil-
carbonil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-
5-ona, con un P.F. de 176-177° (benceno/éter de petróleo).

d) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 17,
sección b), se obtiene el 7-cloro-2-ciclohexilmetil-1,2,3,4,4a,10a-
20 hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol en forma de mezcla
de isómeros mediante reducción de 17 g de 7-cloro-2-ciclohexil-
carbonil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-
5-ona en 90 cc de tetrahidrofurano absoluto con 8,1 g de hidruro de
25 litio-aluminio en 330 cc de tetrahidrofurano absoluto. P.F. 154-157°.



De la mezcla de isómeros puede cristalizarse el isómero A en forma pura de acetona; P.F. 169-170°.

EJEMPLO 19: 9-bromo-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

- 5 Se calienta hasta ebullición, durante 10 minutos, una solución de 14 g de 9-bromo-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol (isómero A, isómero B o mezcla de isómeros) en 28 cc de ácido clorhídrico concentrado y 28 cc de agua, y se concentra hasta la mitad mediante evaporación a presión reducida.
- 10 Después de enfriar, el clorhidrato precipitado del compuesto indicado en el título se separa mediante filtración y se recrystaliza de etanol; P.F. 260-262° (P.F. de la base: 125-126°, de acetona).

15 El 9-bromo-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce tal como sigue:

- a) Se calienta hasta ebullición, durante 10 horas, en una atmósfera de nitrógeno, una solución de 250 g de éster etílico del ácido 1-metil-1,2,5,6-tetrahidroisonicotínico, 356 g de o-bromotiofenol y 30 cc de piperidina en 1,5 litros de etanol. Después de la adición
- 20 de otros 10 cc de piperidina, se agita la mezcla de la reacción durante 10 horas a la temperatura de ebullición, luego se concentra mediante evaporación a presión reducida y se calienta el residuo a 120-140°/12 mm de Hg durante una hora, con el fin de eliminar el disulfuro o,o'-dibromodifenílico que se forma como producto secundario. El resi-
- 25 duo que permanece en el matraz se destila a continuación en un alto



vacío, con lo cual el éster etílico del ácido 1-metil-3-(2-bromofenil)-tioisonipecotínico destila a aprox. 185-195°/0,1 mm de Hg en forma de aceite (mezcla de isómeros).

b) A una mezcla de 1500 g de ácido polifosfórico y 300 cc de ^{una} mezcla de xileno se le añade por gotas una solución de 157 g de éster etílico del ácido 1-metil-3-(2-bromofenil)tioisonipecotínico en 150 cc de una mezcla de xileno, en el transcurso de 1 hora, a 90-100° y en una atmósfera de nitrógeno; se calienta la mezcla, agitando, durante 1 hora más a 130°, se enfría la suspensión de color pardo oscuro a 90° y se vierte ésta en 5 litros de agua. Después de la adición de 1 kg de hielo y 2 litros de benceno, se alcaliniza la mezcla, mientras se agita, con 2,5 litros de solución de sosa cáustica concentrada, se separa la capa orgánica y la parte acuosa se sacude aún 2 veces con benceno. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran a través de carbón activo y se separa el disolvente mediante evaporación a presión reducida. Después de secar a 120°/12 mm de Hg, el residuo se cristaliza de acetona o se purifica de metanol en forma de clorhidrato. La base de la 9-bromo-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona tiene un P.F. de 117-118°. El clorhidrato tiene un P.F. de 302-304° (descomp.).

c) A una solución de 15 g de 9-bromo-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona (base) en 300 cc de etanol se le añade por gotas, a 30-40°, una solución de 3,9 g de boro-
hidruro sódico en 16 cc de agua y 0,4 cc de solución de sosa cáustica



conc., se agita la solución de la reacción primero a 40° durante 1 hora y luego a 70° durante 2 horas, luego se le añaden 20 cc de metanol y se sigue agitando a 70° durante otras 30 minutos. Se concentra la mezcla de la reacción hasta sequedad mediante evaporación a presión reducida, se sacude el residuo entre 500 cc de cloroformo y 500 cc de agua, se separa la solución acuosa y se sacude nuevamente con cloroformo. Las soluciones de cloroformo combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran mediante evaporación, con lo cual el 9-bromo-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-piridin-5-ol permanece como residuo cristalino (mezcla de isómeros). P.F. 176-180°. A partir de esta mezcla se cristaliza el isómero A de metanol. P.F. 185-186°.

EJEMPLO 20: 7-cloro-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19 se obtiene, de 12 g de 7-cloro-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) mediante calentamiento en 24 cc de ácido clorhídrico concentrado y 24 cc de agua, el clorhidrato del compuesto indicado en el título, con un P.F. de 310° aprox. (descomp.) (de agua). P.F. del maleato: 189-190°.

El 7-cloro-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano-[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, puede producirse tal como sigue:

a) Se añade por gotas, en el transcurso de 1 hora, a 20-30°, una solución de 420 g de éster etílico del ácido clorofórmico en 375 cc de benceno absoluto a una solución de 300 g de 7-cloro-2-metil-



1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona
[producción véase Ejemplo 4, sección b)] en 3 litros de benceno. La
solución turbia obtenida se calienta hasta ebullición durante 6 horas y
media, luego se enfría a 20°, se lava primero con ácido clorhídrico
5 diluido y luego con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se con-
centra mediante evaporación a presión reducida. La 2-etoxicarbonil-7-
cloro-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona
que permanece como residuo cristalino, se recristaliza de benceno/
hexano. P.F. 95-96°.

10 b) Se calientan hasta ebullición, durante 6 días, en una
atmósfera de nitrógeno, 160 g de 2-etoxicarbonil-7-cloro-
1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona con
4,4 litros de ácido clorhídrico 5 normal. El clorhidrato de 7-cloro-
1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona, que
15 precipita en forma de producto polvoroso, se enfría, se separa mediante
filtración y se recristaliza de metanol/agua. P.F. a partir de 300°
(descomp.).

c) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19,
sección c), se obtiene, de 110 g de 7-cloro-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-
20 5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona en 1 litro de etanol y 39,2 g
de borohidruro sódico en 160 cc de agua y 4 cc de solución de sosa
cáustica concentrada, el 7-cloro-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzo-
tiopirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros), con un P.F. de
178-183°.



EJEMPLO 21: 7-cloro-2-n-propil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

18 g de 7-cloro-2-n-propil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) se suspenden
5 en 40 cc de agua y se añaden 40 cc de ácido clorhídrico concentra-
do. La sustancia se disuelve subiendo la temperatura hasta aprox. 60°. Se agita la solución de la reacción a 100° durante 20 minutos adicionales, se concentra mediante evaporación a presión reducida y el re-
siduo espeso se cristaliza de etanol. El clorhidrato puro del compuesto
10 indicado en el título funde a 208-211° (descomp.) después de re-
cristalización de etanol/éter.

El 7-cloro-2-n-propil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial,
puede producirse tal como sigue:

- 15 a) Se disuelven, a 50°, 29 g de 7-cloro-1,2,3,4,4a,10a-
hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona [producción véase
Ejemplo 20, sección c)] en 450 cc de benceno absoluto. Después de en-
friar a 20°, se le añaden por gotas a la solución primero 12,6 g de
trietilamina y luego una solución de 11,5 g de cloruro
20 propionílico en 60 cc de benceno absoluto. Después de la adición de
otros 3 cc de trietilamina, se agita la mezcla de la reacción primero
a temperatura ambiente durante 1 hora y luego a 50° durante 2 horas,
se enfría a 20° y se le añaden 100 cc de agua. Se separa la solución
de benceno y la parte acuosa se extrae aún 3 veces con cloruro
25 metilénico. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se

secan sobre sulfato magnésico y el disolvente se separa mediante destilación a presión reducida. La 7-cloro-2-propionil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona bruta obtenida se recristaliza de etanol, P.F. 131-132°.

- 5 b) Se añade por gotas, en el transcurso de 2 horas, una solución de 36 g de 7-cloro-2-propionil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona en 400 cc de tetrahydrofurano absoluto a una suspensión de 19,4 g de hidruro de litio-aluminio en 800 cc de tetrahydrofurano absoluto. A continuación se calienta la
- 10 mezcla de la reacción hasta ebullición durante 12 horas, se enfría a 0° y se le añaden por gotas, a 0-5°, 105 cc de una solución de sulfato sódico saturada. Se agita durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente, se separa el precipitado mediante filtración y se hierve éste 3 veces con tetrahydrofurano. Las soluciones de tetrahydrofurano
- 15 combinadas se secan sobre sulfato magnésico, el disolvente se separa mediante evaporación a presión reducida y el residuo sólido se cristaliza de isopropanol. Así se obtiene el 7-cloro-2-n-propil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol (isómero A) con un P.F. de 163-164°. Después de concentrar los
- 20 licores madre y de añadir hexano al residuo, se obtiene otra porción de dicho compuesto en forma de mezcla de isómeros con un P.F. de 140-148°.

EJEMPLO 22: 9-cloro-2-metil-1,3,4,10a-tetrahydro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

- Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19
- 25 se obtiene, de 13 g de 9-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) mediante



calentamiento en 30 cc de ácido clorhídrico concentrado y 30 cc de agua, durante 5 minutos, y subsiguiente enfriamiento de la mezcla de la reacción, el clorhidrato del compuesto indicado en el título, con un P.F. de 258-259° (etanol).

5 El 9-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce como sigue:

a) El éster etílico del ácido 1-metil-3-(2-clorofeniltio)-isonipecotínico se obtiene, según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 22, sección a), de 255 g de éster etílico del ácido 1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-isonicotínico, 260 g de o-clorotiofenol y 20 cc de piperidina en 1,5 litros de etanol y con la adición de 0,5 g de hidroquinona; P.E. 165-173°/0,3 mm de Hg (mezcla de isómeros).

b) La 9-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona se produce, según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19, sección b), de 130 g de éster etílico del ácido 1-metil-3-(2-clorofeniltio)isonipecotínico (mezcla de isómeros), 1,3 kg de ácido polifosfórico y 390 cc de ^{una}mezcla de xileno mediante calentamiento durante 1 hora y media a 150°. El producto resultante se presenta en forma de mezcla de isómeros a partir de la cual uno de los componentes cristaliza en forma pura de metanol, con un P.F. de 124-125°. A continuación se ajusta la solución metanólica a un pH de 3 con una solución de ácido clorhídrico en isopropanol, el producto precipitado se separa mediante filtración y se recrystaliza de etanol.

24 Así se obtiene una cantidad adicional de clorhidrato de



9-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]-
piridin-5-ona (mezcla de isómeros), con un P.F. de 297-300° (descomp.).

c) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19,
sección c), se obtiene 9-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-
5 [1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol en forma de mezcla de isómeros,
de 15 g de 9-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona (forma pura) en 300 cc de etanol y 4,5 g
de borohidruro sódico en 16 cc de agua y 0,4 cc de solución de sosa
cáustica conc. P.F. 164-166°. El isómero A puede obtenerse en forma
10 pura mediante cristalización de acetona; P.F. 170-171°.

EJEMPLO 23: 9-cloro-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridina.

Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19
se obtiene, de 14 g de 9-cloro-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzo-
15 tio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) mediante calenta-
miento, durante 10 minutos, en 35 cc de ácido clorhídrico concentrado y
35 cc de agua y subsiguiente enfriamiento de la mezcla de la reacción,
el clorhidrato del compuesto indicado en el título, con un P.F. por
encima de 300° (descomp.). Una suspensión de 13 g de dicho clorhidrato
20 en 100 cc de agua y 100 cc de cloroformo se alcaliniza con solución de
sosa cáustica conc., la solución de cloroformo se separa y la parte
acuosa se sacude nuevamente con cloroformo. Las soluciones orgánicas
combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico, se con-
centran mediante evaporación a presión reducida y el residuo se re-
25 cristaliza de acetona/hexano. El compuesto indicado en el título
(base) tiene un P.F. de 93-95°.



El 9-cloro-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano-
[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce tal como
sigue:

5 a) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 20,
sección a), se obtiene, de 50 g de 9-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-
hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona en 450 cc de
benceno absoluto y 71 g de éster etílico del ácido clorofórmico en
100 cc de benceno absoluto mediante ebullición durante 4 horas, la
2-etoxicarbonil-9-cloro-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano-
10 [2,3-c]piridin-5-ona, con un P.F. de 99-101° (etanol).

b) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 20,
sección b), se calientan al reflujo, durante 6 días, 55 g de 2-etoxi-
carbonil-9-cloro-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-
piridin-5-ona con 1,9 litros de ácido clorhídrico 5 normal. El clor-
15 hidrato de 9-cloro-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano-
[2,3-c]piridin-5-ona así obtenido funde a partir de 310° (descomp.)
(metanol/agua).

c) El 9-cloro-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano-
[2,3-c]piridin-5-ol se obtiene, según el procedimiento que se describe
20 en el Ejemplo 19, sección c), de 14 g de 9-cloro-1,2,3,4,4a,10a-hexa-
hidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona en 300 cc de etanol y
4,5 g de borohidruro sódico en 16 cc de agua y 0,4 cc de solución de
sosa cáustica conc., en forma de una mezcla de isómeros aceitosa a
partir de la cual cristaliza el isómero A puro de etanol.

25 P.F. 198-199°.



EJEMPLO 24: 7-flúor-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

El clorhidrato del compuesto indicado en el título se
obtiene, según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19, de
5 16 g de 7-flúor-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano-
[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) mediante calentamiento en
40 cc de ácido clorhídrico concentrado y 40 cc de agua, durante
30 minutos y subsiguiente enfriamiento de la mezcla de la reacción.
El compuesto tiene un P.F. de 277-278° (metanol/etanol).

10 El 7-flúor-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzo-
tiopirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce
tal como sigue:

a) El éster etílico del ácido 1-metil-3-(4-fluorofeniltio)-
isonipecotínico se obtiene, según el procedimiento que se describe en
15 el Ejemplo 19, sección a), de 240 g de éster etílico del ácido 1-metil-
1,2,5,6-tetrahidro-isonicotínico, 200 g de 4-fluorotiofenol y 20 cc de
piperidina en 1,5 litros de etanol con adición de 0,5 g de hidro-
quinona; P.E. 132-136°/0,05 mm de Hg (mezcla de isómeros).

El isómero A tiene un P.F. de 72-73° (hexano).

20 b) La 7-flúor-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzo-
tiopirano[2,3-c]piridin-5-ona se produce, según el procedimiento que
se describe en el Ejemplo 19, sección b), de 100 g de éster etílico del
ácido 1-metil-3-(4-fluorofeniltio)isonipecotínico (mezcla de isómeros)
y 1 kg de ácido polifosfórico y 400 cc de ^{una}mezcla de xileno mediante
25 calentamiento durante 1 hora y media a 130°. P.F. 122-123° (metanol).



c) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19, sección c), se obtiene, de 15 g de 7-flúor-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona en 300 cc de etanol y 4,0 g de borohidruro sódico en 16 cc de agua y 0,4 cc de solución de sosa cáustica concentrada, el 7-flúor-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol en forma de mezcla de isómeros, con un P.F. de 140-152°, de la cual cristaliza el isómero A puro de etanol. P.F. 161-162°.

EJEMPLO 25: 7-flúor-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19 se obtiene, de 14 g de 7-flúor-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) mediante calentamiento en 40 cc de ácido clorhídrico conc. y 40 cc de agua, durante 30 minutos y subsiguiente enfriamiento de la mezcla de la reacción, el clorhidrato del compuesto indicado en el título, con un P.F. de 256-258° (metanol/etanol).

El 7-flúor-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce tal como sigue:

a) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 20, sección a), se obtiene, de 50 g de 7-flúor-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona en 450 cc de benceno absoluto y 70,5 g de éster etílico del ácido clorofórmico en 100 cc de benceno absoluto, mediante ebullición durante 3 horas, la



2-etoxicarbonil-7-flúor-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano-
[2,3-c]piridin-5-ona, con un P.F. de 104-105° (etanol).

b) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 20,
sección b), se calientan al reflujo, durante 4 días, 55 g de 2-etoxi-
5 carbonil-7-flúor-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-
piridin-5-ona con 1 litro de ácido clorhídrico conc. y 1 litro de
agua. El clorhidrato de 7-flúor-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzo-
tiopirano[2,3-c]piridin-5-ona así obtenido tiene un P.F. de 332-335°
(etanol) (descomp.).

10 c) El 7-flúor-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano-
[2,3-c]piridin-5-ol se obtiene, según el procedimiento que se describe
en el Ejemplo 19, sección c), de 19 g de 7-flúor-1,2,3,4,4a,10a-hexa-
hidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona en 300 cc de etanol y
4,5 g de borohidruro sódico en 16 cc de agua y 0,4 cc de solución de
15 sosa cáustica conc., en forma de una mezcla de isómeros aceitosa, a
partir de la cual cristaliza el isómero A puro de etanol/éter;
P.F. 159-160°.

EJEMPLO 26: 6,9-dicloro-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

20 El clorhidrato del compuesto indicado en el título se
obtiene, según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19, de
15 g de 6,9-dicloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) mediante calentamiento
durante 1 hora en 40 cc de ácido clorhídrico conc. y 40 cc de agua y
25 subsiguiente enfriamiento de la mezcla de la reacción.
P.F. 279-281° (etanol).



El 6,9-dicloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce tal como sigue:

5 a) Se calienta hasta ebullición, durante 24 horas, en una atmósfera de nitrógeno, una solución de 90 g de éster etílico del ácido 1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-isonicotínico y 112 g de 2,5-diclorofenol en 450 cc de etanol. A continuación se separa el disolvente a 12 mm de Hg y el residuo se fracciona en un alto vacío, con lo cual el éster etílico del ácido 1-metil-3-(2,5-diclorofeniltio)isonipeotínico
10 destila a 175-183°/0,1-0,2 mm de Hg en forma de mezcla de isómeros, aceitosa.

b) La 6,9-dicloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona se produce, según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19, sección b), de 90 g de éster
15 etílico del ácido 1-metil-3-(2,5-diclorofeniltio)isonipeotínico, 800 g de ácido polifosfórico y 160 cc de ^{una}mezcla de xileno mediante agitación durante 3 horas a 110-120°. P.F. 133-134° (de acetonitrilo).

c) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19, sección c), se obtiene, de 15 g de 6,9-dicloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-
20 hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona en 270 cc de etanol y 4,0 g de borohidruro sódico en 14 cc de agua y 0,4 cc de solución de sosa cáustica concentrada, el 6,9-dicloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol como mezcla de isómeros, con un P.F. de 175-187°, a partir de la cual cristaliza el
25 isómero A puro de metanol; P.F. 194-195°.



EJEMPLO 27: 7,9-dicloro-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

El clorhidrato del compuesto indicado en el título se obtiene, según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19, de 14 g
5 de 7,9-dicloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano-
[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) mediante ebullición durante
1 hora en 40 cc de ácido clorhídrico concentrado y 40 cc de agua y
subsiguiente enfriamiento de la mezcla de la reacción.

P.F. 271-273° (de etanol).

10 El 7,9-dicloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial,
se produce tal como sigue:

a) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 26,
sección a), se obtiene, de 60 g de éster etílico del ácido 1-metil-
15 1,2,5,6-tetrahidro-isonicotínico y 77 g de 2,4-diclorotiofenol en
310 cc de etanol, el éster etílico del ácido 1-metil-3-(2,4-dicloro-
feniltio)-isonipecotínico, con un P.E. de aprox. 150-175°/0,3 mm de Hg,
en forma de mezcla de isómeros.

b) La 7,9-dicloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-
20 [1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona se obtiene, según el procedi-
miento que se describe en el Ejemplo 19, sección b), de 35 g de éster
etílico del ácido 1-metil-3-(2,4-diclorofeniltio)-isonipecotínico,
300 g de ácido polifosfórico y 150 cc de ^{una}mezcla de xileno, mediante
agitación a 120-125° durante 3 horas. El clorhidrato tiene un P.F. de
275-277° (metanol/etanol).



c) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19, sección c), se obtiene, de 15 g de 7,9-dicloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona en 270 cc de etanol, 4,0 g de borohidruro sódico en 14 cc de agua y 0,4 cc de solución de sosa cáustica conc., el 7,9-dicloro-2-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol como mezcla de isómeros, con un P.F. de 170-178°, a partir de la cual cristaliza el isómero A puro de etanol; P.F. 182-183°.

EJEMPLO 28: 7-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

El clorhidrato del compuesto indicado en el título se produce, según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19, de 13 g de 7-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) mediante calentamiento en 28 cc de ácido clorhídrico conc. y 28 cc de agua, durante 5 minutos. P.F. 214-215° (etanol).

El 7-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce tal como sigue:

a) La 2-etoxicarbonil-7-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona se obtiene, según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 20, sección a), de 50 g de 2,7-dimetil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona [producción véase Ejemplo 3, sección b)] en 450 cc de benceno y 76 g de éster etílico del ácido clorofórmico en 100 cc de benceno absoluto, hirviendo durante 3 horas. P.F. 79-81° (de etanol).



b) Se calientan hasta ebullición, durante 4 días, 55 g de 2-etoxicarbonil-7-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona con 2,0 litros de ácido clorhídrico 5 normal, de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 20,

5 sección c). Así se obtiene el clorhidrato de 7-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona que funde a partir de 320° (descomp.) (metanol/agua).

c) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19, sección c), se obtiene el 7-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-
10 [1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol de 13 g de 7-metil-
1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ona en 280 cc de etanol y 3,7 g de borohidru-
ro sódico en 15 cc de agua y 0,3 cc de solución de sosa cáustica conc., en forma de una mezcla de
isómeros viscosa, la que se emplea para la separación de agua sin
15 mayor purificación.

EJEMPLO 29: 7-metil-2-n-propil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridina.

El clorhidrato del compuesto indicado en el título se obtiene, según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19, de
20 22,4 g de 7-metil-2-n-propil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
pirano[2,3-c]piridin-5-ol (mezcla de isómeros) mediante calentamiento durante 5 minutos en 45 cc de ácido clorhídrico conc. y 45 cc de agua, concentración mediante evaporación a presión reducida y recristalización del residuo de isopropanol/éter. P.F. 192-194° (sinterización
25 a partir de 185°).



El 7-metil-2-n-propil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce tal como sigue:

a) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 21, sección a), se disuelven 30 g de 7-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona [producción véase Ejemplo 28, sección b)] en 500 cc de benceno absoluto, se añaden primero 14,5 g de trietilamina y luego 13 g de cloruro propionílico en 70 cc de benceno absoluto. Después de la elaboración en forma análoga a la descrita, la 7-metil-2-propionil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona resultante se recristaliza de etanol/éter; P.F. 120-121°.

b) Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 21, sección b), se reducen 29,6 g de 7-metil-2-propionil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ona en 180 cc de tetrahydrofurano absoluto con 17 g de hidruro de litio-aluminio en 600 cc de tetrahydrofurano absoluto. El 7-metil-2-n-propil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol resultante se cristaliza de isopropanol; P.F. 132-147° (mezcla de isómeros).

EJEMPLO 30: (-)-7-cloro-2-metil-1,3,4,10a-tetrahydro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

36 g de base de 7-cloro-2-metil-1,3,4,10a-tetrahydro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina (producción véase Ejemplo 4) se disuelven en 500 cc de etanol a 50° y se añade una solución de 26,6 g de



ácido (+)-dibenzoil-L-tartárico en 400 cc de etanol. Después de dejar
reposar durante 12 horas a temperatura ambiente, se separa mediante
filtración el producto cristalizado y se cristaliza 3 veces de
1,5 litros de etanol al 95 % cada vez. El tartrato (+)-dibenzoílico
5 resultante se suspende luego en 200 cc de agua, a la suspensión se le
añaden 200 cc de cloruro metilénico y se alcaliniza con solución de
sosa cáustica conc. Después de separar la solución orgánica, se extrae
la parte acuosa aún 2 veces con cloruro metilénico, los extractos
combinados se lavan con agua, se secan sobre carbonato potásico y se
10 separa el disolvente mediante evaporación a presión reducida. La base
del compuesto indicado en el título, que permanece como residuo, se
cristaliza de etanol. P.F. 95-97°. $[\alpha]_D^{22} = -45,6^\circ$ (c = 1 en benceno).

EJEMPLO 31: (+)-7-cloro-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
[1]benzotiopirano [2,3-c]piridina.

15 El primer licor madre etanólico de la cristalización del
tartrato (+)-dibenzoílico (véase Ejemplo 30) se concentra hasta
sequedad mediante evaporación a presión reducida. El residuo se re-
coge en 200 cc de agua y 200 cc de cloruro metilénico, se alcaliniza
la mezcla con solución de sosa cáustica, se separa la fase orgánica y
20 se extrae la parte acuosa una vez más con cloruro metilénico. Después
se lavan los extractos con agua, se secan sobre sulfato sódico, se
evapora el disolvente, y el residuo (15 g) se disuelve en 250 cc de
etanol, a 50°; a la solución se le añade una solución de 22 g de
ácido (-)-dibenzoil-D-tartárico en 100 cc de etanol y se deja reposar
25 la solución a temperatura ambiente durante 2 días. El tartrato



(-)-dibenzoílico que cristaliza se separa mediante filtración, se recristaliza 2 veces de 1,5 litros de etanol al 95 % cada vez y se convierte en la base, tal como se describe en el Ejemplo 33. La base del compuesto que se indica en el título se recristaliza de etanol.

5 P.F. 96-97°. $[\alpha]_D^{22} = +43,6^\circ$ (c = 1 en benceno).

EJEMPLO 32: 2-(2-butinil)-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

Se calientan hasta ebullición, durante 30 minutos, 7 g de
2-(2-butinil)-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-
10 piridin-5-ol (mezcla de isómeros) en 100 cc de ácido clorhídrico
4 normal, se enfría la solución a 0° y el clorhidrato precipitado del
compuesto indicado en el título se recristaliza de etanol.

P.F. 178-179° (descomp.).

El 2-(2-butinil)-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotio-
15 pirano[2,3-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, puede
producirse tal como sigue:

a) Se añade por gotas, en el transcurso de 1 hora y a temperatura ambiente, una solución de 17,2 g de 1,3-dicloro-2-buteno en 100 cc de cloroformo anhidro a una mezcla de 25 g de 1,2,3,4,4a,10a-
20 hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol [producción véase
Ejemplo 2, sección c)] y 27 g de carbonato sódico anhidro en 500 cc de cloroformo anhidro. Seguidamente se calienta la suspensión hasta ebullición, durante 18 horas, aún caliente, se separa mediante filtración y se lava el precipitado con cloroformo. Los extractos
25 combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se



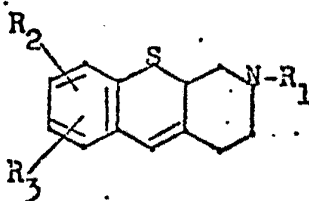
concentran mediante evaporación a presión reducida. El 2-(2-cloro-2-butenil)-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol que permanece como residuo se recristaliza de isopropanol. P.F. 128-129°.

- 5 b) A la solución de 6 g de hidróxido potásico en 55 cc de n-butanol se le añade, en una atmósfera de nitrógeno, una solución de 9,0 g de 2-(2-cloro-2-butenil)-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol en 10 cc de n-butanol y se agita la mezcla durante 24 horas a 115°. Después de enfriar, se le
- 10 añaden a la mezcla de la reacción 200 cc de benceno, se lava hasta neutralidad con solución saturada de sal común, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra mediante evaporación a presión reducida. El residuo se recristaliza de etanol. El 2-(2-butenil)-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridin-5-ol
- 15 (mezcla de isómeros) tiene un P.F. de 153-155°. P.F. del isómero A: 155-156° (de etanol).



NOTA

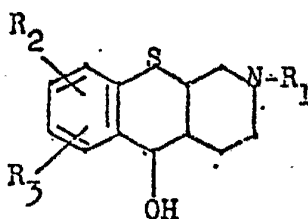
- Describe suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a cuatro solicitudes de Patente presentadas en Suiza con los números y fechas siguientes: 16 917/67 de 1 de diciembre de 1.967, 4 391/68 de 25 de marzo de 1.968, 12 600/68 de 22 de agosto de 1.968, y 15 498/68 de 17 de octubre de 1.968, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una patente de invención por 20 años, sobre:
5. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA BENZO
10. TIOPIRANO $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ 2,3-c \\ \diagdown \end{array} \right]$ PIRIDINA; caracterizándose por lo siguiente:
15. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de la benzotiopireno $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ 2,3-c \\ \diagdown \end{array} \right]$ piridina, de fórmula general I.
- 20.



I

en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo-alquilo o cicloalquenilo-alquilo inferior, en los que el radical cicloalquilo contiene de 3 a 6 miembros en el anillo y el radical cicloalquenilo de 4 a 6 miembros en el anillo, y R_2 y R_3 significan un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical hidroxilo, un radical alquilo o alcoxi inferior, caracterizado porque

10 se disocia agua de un compuesto hidroxilo de fórmula general II,



II

en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados.

2. Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque se disocia agua de un compuesto de fórmula II mediante tratamiento con un ácido fuerte.

15

