

|         |                            |           |         |
|---------|----------------------------|-----------|---------|
| (10) ES | (11) NÚMERO                | 484683    | (10) AI |
| (21)    | (22) FECHA DE PRESENTACION | 3-10-1979 |         |



ESPAÑA

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

**PATENTE DE INVENCION**

|                  |              |           |
|------------------|--------------|-----------|
| (30) PRIORIDADES | (31) FECHA   | (33) PAIS |
| (31) NÚMERO      |              |           |
| 61832/78         | 23 Mayo 1978 | Japón     |

|                          |                                  |  |
|--------------------------|----------------------------------|--|
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|                          | C07D 405/14/A61K 31/35, 31/405   | No. 480.787                            |

|  |
|--|
| (64) TITULO DE LA INVENCION  |
| "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TETRAHIDROTIPIRANO<br>/2,3-b/INDOL" |

|                                       |
|---------------------------------------|
| (71) SOLICITANTE (S)                  |
| SHIONOGI & CO., LTD. (BB 29733B Div.) |

|  |
|--|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE                          |
| 12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-ku, Osaka, Japón |

|  |
|--|
| (72) INVENTOR (ES)   |
| Yasuo Makisumi, Susumu Takada, Takashi Sasatani y Natsuki Ishizuka |

|                   |
|-------------------|
| (73) TITULAR (ES) |
|                   |

|   |
|---|
| (74) REPRESENTANTE                          |
| DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-72.933) |

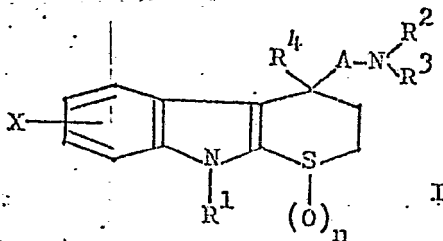
jga

**POOR  
QUALITY**

1 La presente invención se refiere a nuevos derivados de tetrahidropirano[2,3-b]indol y sus sales farmacéuticamente aceptables, y a procedimientos para su preparación.

5 Los derivados de tetrahidropirano[2,3-b]indol y sus sales farmacéuticamente aceptables, son medicamentos útiles que muestran actividades analgésicas y anti-inflamatorias.

10 De acuerdo con esta invención, se proporciona un compuesto de la fórmula:



15

donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, alcoholo, hidroxialcoholo, alqueni-  
lo, aralcoholo, arilo, -COR<sup>5</sup> (donde R<sup>5</sup> es alcoholo, alque-  
nilo, arilo o alcoxi) o -Y-N $\begin{matrix} R^6 \\ R^7 \end{matrix}$  (donde Y es alcoholeno,  
20 oxoalcoholeno, hidroxialcoholeno, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, cada uno  
de ellos, hidrógeno o alcoholo); R<sup>2</sup> es hidrógeno o alcoholo;  
R<sup>3</sup> es hidrógeno, alcoholo, hidroxialcoholo, alqueni-  
lo, aralcoholo, arilo o dialcoholaminoalcoholo, o -N $\begin{matrix} R^2 \\ R^3 \end{matrix}$  es  
25 pirrolidino, piperidino, piperazino, 4-alcoholpiperazino,  
4-arilpiperazino o morfolino; R<sup>4</sup> es hidrógeno o alcoholo;  
A es metileno, alcoholmetileno, etileno o alcoholetileno;  
X es hidrógeno o uno o dos grupos seleccionados del grupo  
que consiste en halógeno, alcoholo, alcoxi, hidroxilo y halo-  
30 genoalcoholo; y n es 0 ó un entero de 1 ó 2.

1 Las siguientes definiciones se dan para diversos términos utilizados por toda esta memoria.

5 El término "alcohilo" se refiere a radicales tanto de cadena recta como de cadena ramificada, y a radicales alifáticos cíclicos, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, incluidos, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, ter-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y similares. El término "alquenilo" se refiere a un grupo que tiene uno o más dobles enlaces en la anterior cadena alcohólica recta o ramificada, por ejemplo vinilo, alilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, isopentenilo y similares. "Alcoxi" incluye radicales éter, que tienen de 1 a 10 6 átomos de carbono, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, pentoxi y similares. El término "halógeno" se refiere a cloro, bromo y flúor. "Ariilo" incluye un radical cíclico aromático, sustituido o no sustituido, tal como: fenilo, naftilo, furilo, tienilo, oxazolilo, piridilo, pirimidilo, benzimidolilo y similares. Los sustituyentes en el ciclo aromático incluyen tales como alcohilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo y similares. Los términos "hidroxialcohilo", "dialcoholaminoalcoholo", "halogenoalcohilo" y "aralcohilo" pueden comprenderse a partir de la descripción anterior. A saber, estos grupos incluyen los alcoholos anteriores sustituidos con hidroxilo, 15 dialcoholamino, halógeno o ariilo, en una posición opcional. El término "alcoholeno" se refiere a radicales de cadena tanto recta como ramificada, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, que incluyen, por ejemplo, metileno, etileno, metilmetileno, trimetileno, etilmetileno, etiletileno, propilmetileno, pentametileno, hexametileno y similares. El tér-

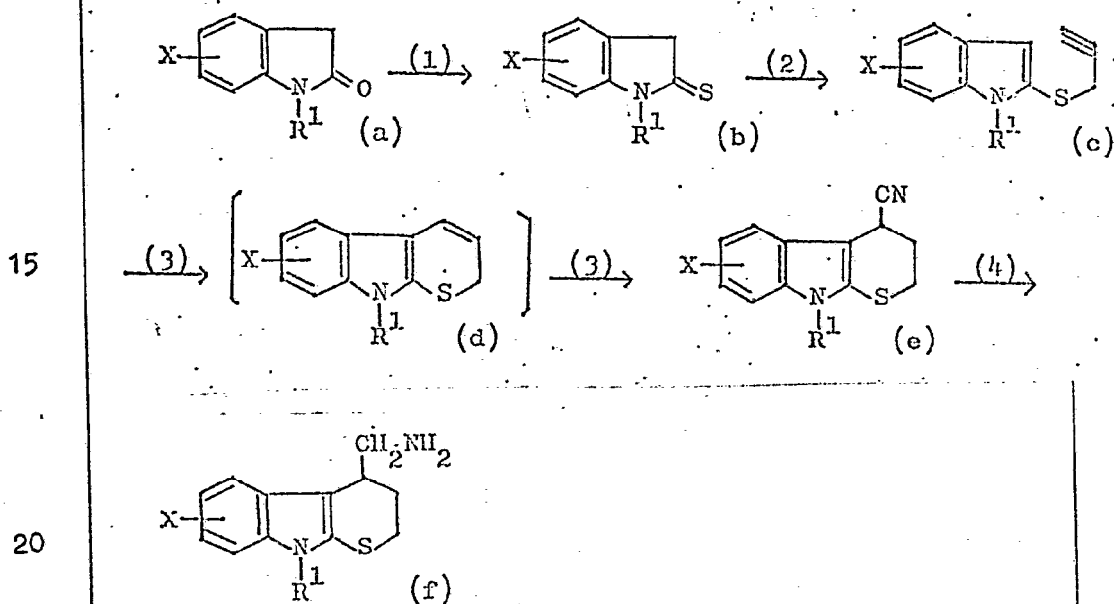
20  
25  
30

1   mino "oxoalcohileno" e "hidroxialcohileno" incluye el alcohileno definido arriba, substituído por oxo o hidroxí en una posición opcional.

5   El tetrahidrotiopirano [2,3-b]indol (I) de esta invención puede prepararse por muchos métodos, algunos de los cuales métodos se esbozan a continuación.

Método I (para preparar derivados 4-aminometílicos)

10   Procedimiento A (pasando por un derivado 4-ciano)



20

(donde  $R^1$  y X son cada uno de ellos como se han definido arriba).

25

Este procedimiento parte del oxindol. Se pueden introducir substituyentes  $R^1$ , en cualquier etapa del procedimiento. El procedimiento se explica por cada una de las operaciones, siguiendo el esquema anterior.

30

Operación (1): El grupo oxo es substituído con el grupo tioxo en la posición 2 del oxindol (a) que tiene

1 opcionalmente substituyentes en las posiciones 4, 5, 6 o 7,  
mediante reacción con pentasulfuro de fósforo, para dar el  
compuesto (b).

5 El compuesto de partida 2-oxiindol, se obtiene  
fácilmente y se conocen numerosos derivados del mismo; por  
ejemplo, el 5-cloro-2-oxiindol se describe en J. Org. Chem.  
33, 4440 (1968); el 6-fluorometil-2-oxiindol lo es en idem.  
28, 3580 (1963); los 5-metil-, 5-metoxi- y 5-fluoro-2-oxi-  
indoles lo son en la patente de Estados Unidos número  
10 3.882.236; el 1,7-dimetil-2-oxiindol, lo es en Bull. Soc.  
Chim. 5, 658 (1938); y los derivados N-fenílicos lo son en  
J. Med. Chem. 15, 762 (1972) y en Ber. Deut. Chem. Ges.,  
47, 2120 (1914). Los otros compuestos de partida pueden pre-  
pararse de la misma manera que se ha descrito en estas re-  
15 ferencias. Además, el 7-etil-2-oxiindol puede obtenerse a  
partir de la 7-etil-isatina, por el método de reducción  
usual, tal como el descrito en la patente de Estados Unidos  
número 3.882.236..

20 Operación (2): El compuesto (c) puede prepararse  
por reacción de indolin-2-tiona (compuesto (b)) con haloge-  
nuro de propargilo en presencia de una base, en un disol-  
vente inerte. Ejemplos del disolvente inerte son: alcoholes  
(por ejemplo, metanol, etanol, propanol y similares), ben-  
cenos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno y similares),  
25 éteres (por ejemplo, éter, tetrahidrofurano y similares),  
acetona, dimetilformamida, piridina, trietilamina, dietila-  
nilina y similares, que se utilizan por sí solos o combina-  
dos. Ejemplos de bases son: carbonato potásico, bicarbona-  
to sódico, bicarbonato potásico, piridina, metóxido sódico,  
30 etóxido sódico y similares.

1 Operación (3): El compuesto (c) se calienta en un disolvente inerte, preferiblemente un disolvente básico, para formar el ciclo tiopirano, seguido por reacción con cianuro de metal alcalino (por ejemplo, cianuro potásico)

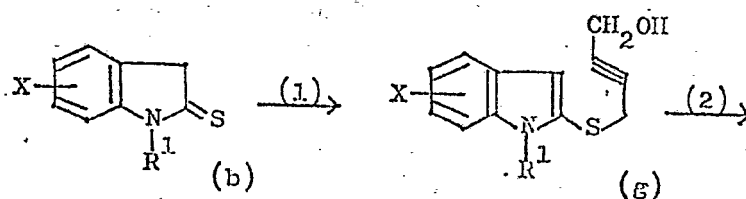
5 para dar 4-ciano-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol (compuesto (e)).

Operación (4): El grupo ciano en la posición 4 del compuesto (e) puede convertirse en aminometilo mediante reducción con hidruro metálico (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio) o con sodio y alcohol, mediante reducción catalítica, o similares.

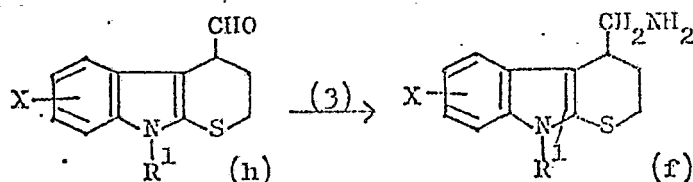
10

Procedimiento B (pasando por el derivado 4-formílico)

15



20



(donde X y R<sup>1</sup> son cada uno como se han definido arriba).

25

El sustituyente 1 puede introducirse en cualquier etapa de este procedimiento.

30

Operación (1): La indolin-2-tiona (compuesto (b)) se hace reaccionar con 4-halógeno-2-butin-1-ol, en presencia de una base, para dar el compuesto (g). La base a que se hace referencia en la anterior operación (2) del

1 procedimiento A, puede ser utilizada en esta operación.

Operación (2): El compuesto (g) se calienta en un disolvente inerte, preferiblemente un disolvente básico, para dar 4-formil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol  
5 (compuesto (h)). Esta operación transcurre de la misma manera que en la anterior operación (3) del procedimiento A. La reacción del compuesto (h) con hidroxilamina, convierte el grupo formilo de la posición 4 del compuesto (h) en hidroximinometilo, el cual se reduce a aminometilo con hidru  
10 druro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de aluminio y litio).

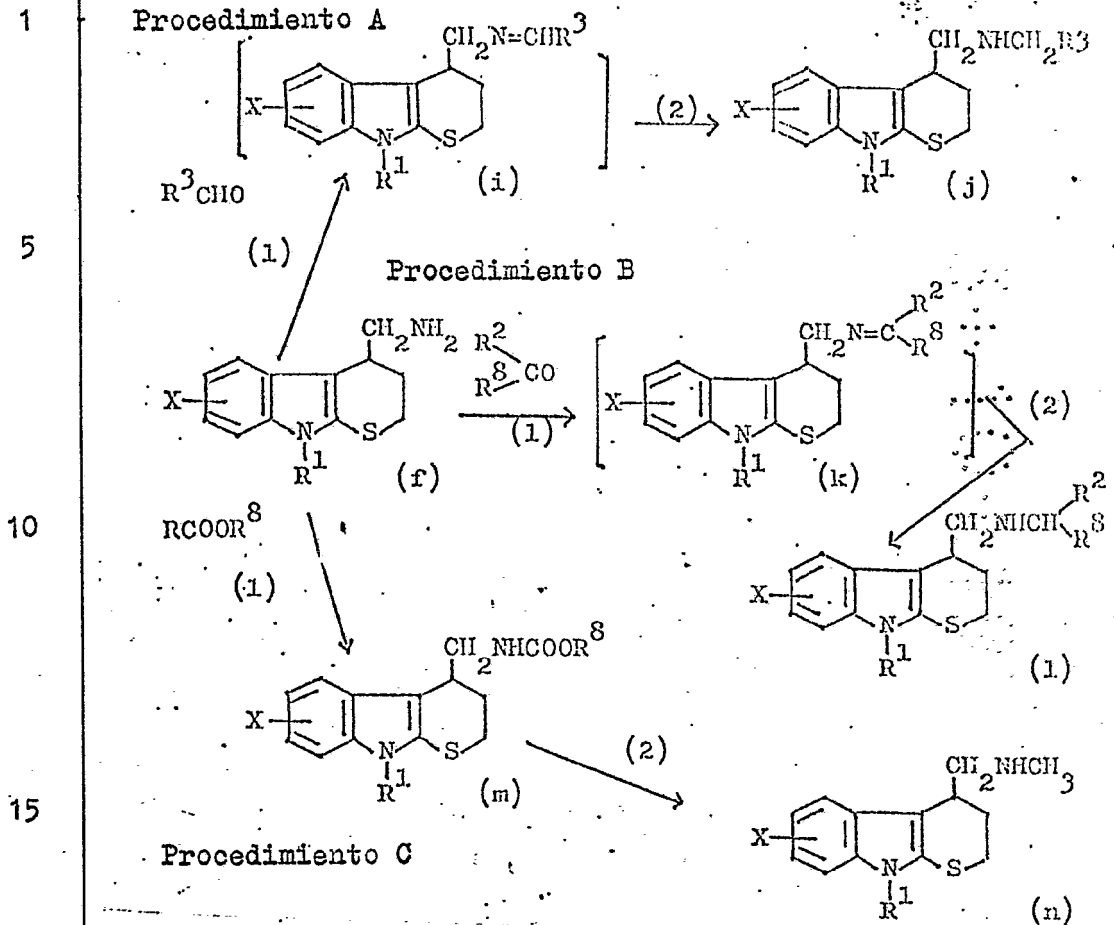
Método II (para preparar derivados aminometílicos 4-N-monosustituídos)

15 Procedimientos A, B y C (partiendo del derivado 4-aminometílico).

20

25

30



(donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{X}$  son cada uno de ellos como se han definido arriba,  $\text{R}$  es halógeno y  $\text{R}^8$  es alcohilo, pero  $\text{R}^2$  no es hidrógeno).

#### Procedimiento A

El compuesto (f), 4-aminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol y los derivados opcionalmente substituídos, se hacen reaccionar con un aldehído, para formar una base de Schiff (Operación (1)). La base de Schiff se reduce para dar el compuesto objetivo (j) (Operación (2)). La base de Schiff puede ser preparada en un disolvente inerte o sin disolvente, a la temperatura ambiente, o bajo calentamiento. La reducción se lleva a efecto con

1 druro metálico en un disolvente inerte, calentando, si es  
necesario, en amalgama de sodio y agua, en sodio y alcohol,  
o similares. Se puede emplear también la reducción catalí-  
tica. Como ilustrativos del hidruro metálico, son: hidruro  
5 de aluminio y litio, borohidruro sódico, cianoborohidruro  
sódico, y similares. Se utiliza preferiblemente el cianobo-  
rohidruro sódico, puesto que éste puede añadirse a la mez-  
cla de reacción con aldehído al mismo tiempo.

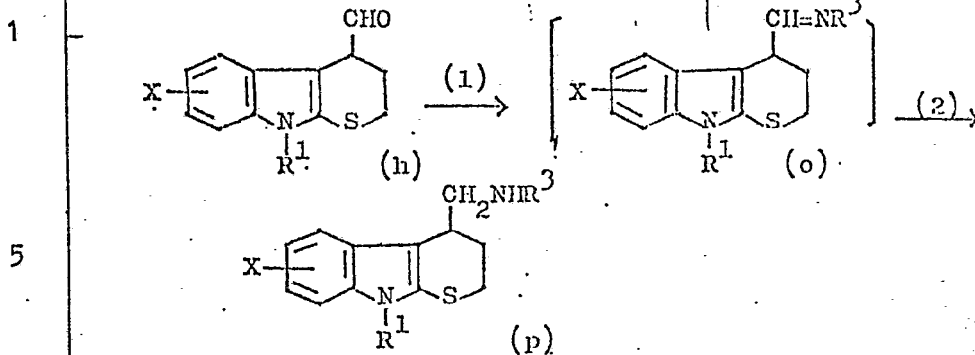
#### 10 Procedimiento B

Este procedimiento puede efectuarse de la misma  
manera que el procedimiento A, a excepción de que se utili-  
za cetona en lugar de aldehído.

#### 15 Procedimiento C

Este procedimiento incluye una reacción del com-  
puesto (f), haloformiato de alcohol (operación (1)) y la  
reacción del uretano resultante con el hidruro metálico  
(operación (2)). La condensación con haloformiato de alcohol  
20 lo puede efectuarse en un disolvente inerte, a la tempera-  
tura ambiente o bajo calentamiento. La reducción se practi-  
ca de la misma manera que en el procedimiento A.

25 Procedimiento D (partiendo de derivados 4-formí-  
licos).



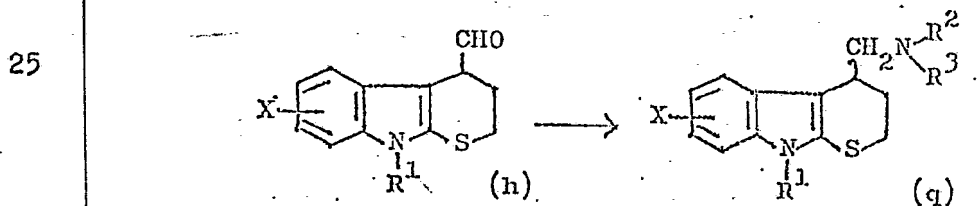
(donde  $R^1$ ,  $R^3$  y X son cada uno de ellos como se han definido arriba).

10 Operación (1): El compuesto (h), derivado 4-formílico, se hace reaccionar con una amina primaria, para formar una base de Schiff. La reacción transcurre suavemente a la temperatura ambiente.

15 Operación (2): Esta operación es la reducción de la base de Schiff, es decir del compuesto (o), y se efectúa por el mismo método que en la operación (2) del procedimiento A. Generalmente, la reacción transcurre suavemente a la temperatura ambiente.

20 Método III (para preparar derivados aminometílicos 4-N,N-disustituídos).

Procedimiento A (partiendo del derivado 4-formílico)

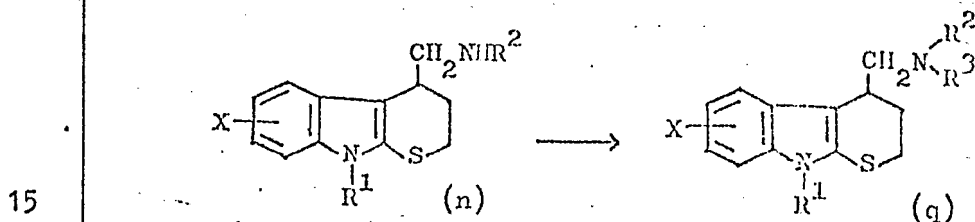


(donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y X son cada uno de ellos como se han definido arriba, pero  $R^2$  y  $R^3$  no son ninguno de ellos hidró-

1 -geno).

El compuesto (q), el derivado aminometílico 4-N,N-  
-disustituido, puede prepararse por la reacción del deri-  
vado 4-formílico (Compuesto (h)) con una amina secundaria,  
5 en presencia de un agente reductor. Como agente reductor  
son ilustrativos: ácido fórmico, hidruro metálico, preferi-  
blemente cianoborohidruro sódico, y similares. La reacción  
puede efectuarse a la temperatura ambiente o calentando.

10 Procedimiento B (partiendo del derivado 4-metil-  
amino)



(donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y X son cada uno de ellos como se han de-  
finido arriba, pero  $\text{R}^3$  no es hidrógeno).

20 El compuesto de partida (n) puede prepararse por  
los procedimientos A, B, C ó D del método II. En este pro-  
cedimiento, el compuesto (q) puede prepararse por reacción  
del compuesto (n) con un aldehído, en presencia de un agen-  
te reductor. Ejemplos del aldehído son: aldehídos alifáti-  
cos (por ejemplo, formaldehído, acetaldehído, propionaldehí-  
do, butiraldehído, y similares) y aldehídos aromáticos (por  
25 ejemplo, benzaldehído, fenilacetaldehído, para-clorofenil-  
acetaldehído, para-metoxiacetaldehído, aldehído cinámico,  
4-formilfurano, 3-formiltiofeno, y similares. En este pro-  
cedimiento, se utiliza preferiblemente, como agente reduc-  
tor, el ácido fórmico o el hidruro metálico descrito arriba.

30

1 La reacción puede efectuarse enfriando o calentando, o a la temperatura ambiente. Si es necesario, puede utilizarse disolvente inerte.

5 Método IV (para preparar 2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indoles sustituidos).

10 El sustituyente puede ser introducido en la posición 9 del 2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol, en cualquier etapa de los procedimientos explicados en los métodos anteriores I, II y III, así como en los productos finales de estos procedimientos. Alternativamente, puede utilizarse como compuesto de partida, un 2-oxiindol sustituido, para obtener el compuesto (I) deseado, sustituido en las posiciones 5, 6, 7, 8 y 9. La introducción del sustituyente en la posición 9 se efectúa suavemente, si se han protegido otros sustituyentes sensibles, con el grupo protector adecuado y de la manera usual. Se prefiere, por ejemplo, proteger un grupo amino secundario en la posición 4, con un grupo protector de grupos amino, adecuado, antes de la introducción. Como grupo protector de grupos amino, son ilustrativos el ter-butoxicarbonilo, el trifluoroaceto-

15

20

25

30

La introducción de un sustituyente en la posición 9, se utilizan preferiblemente los halogenuros. Para introducir el grupo acilo pueden utilizarse los anhídridos de ácido, y para introducir el grupo hidroxialcoholo, los aldehidos. La introducción de un sustituyente en la posición 9, puede efectuarse suavemente, si el nitrógeno de la posición 9 se convierte en sal de metal alcalino, antes de la reacción. Puede introducirse un sustituyente en la posición 4, por reacción de un derivado 4-formilo con

1 un halogenuro de alcoholo.

#### Método V (para preparar óxidos).

5 Se pueden preparar el óxido y el dióxido del compuesto (I), oxidando un compuesto intermedio o un producto final de los procedimientos anteriores.

10 Esto puede efectuarse con un perácido (por ejemplo, ácido peryódico, ácido perclórico, ácido perbenzoico, ácido meta-cloroperbenzoico y similares) o su sal. La reacción se efectúa en un disolvente inerte, a la temperatura ambiente.

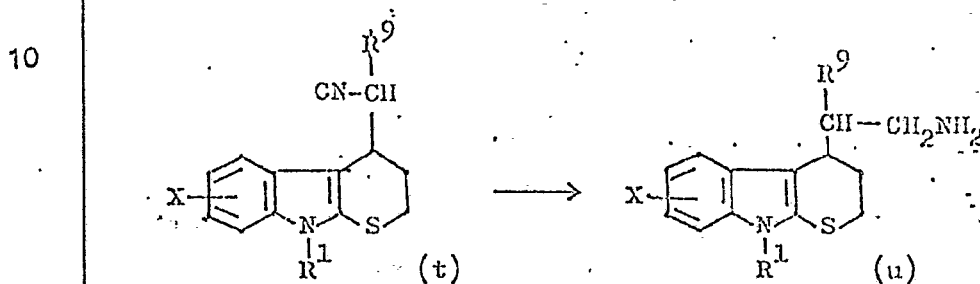
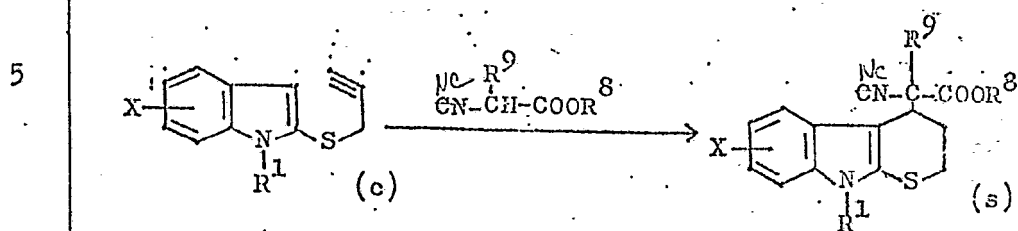
#### Método V (modificación)

15 Adicionalmente a los métodos descritos arriba, pueden aplicarse cualesquiera otros métodos usuales utilizados en el campo de la química orgánica, a un compuesto intermedio y a un producto final de los procedimientos anteriores de los métodos I a IV, para obtener un compuesto (I) deseado. Por ejemplo, el grupo formilo en la posición  
20 4 del 4-formil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol puede convertirse en 1-alcoholaminometilo, mediante la reacción de Grignard, seguida por oxidación para transformar el grupo formilo en acilo, y por reacción con alcoholamina. El grupo alcoholamino en la posición 4 del compuesto (I)  
25 puede convertirse en alcoholaminoalcoholo, con halogenuro de alcoholo.

#### Método VI.

30 El compuesto (I), cuyo grupo A es más largo que el metileno, puede prepararse por la misma reacción que

1 se describe en el procedimiento A del método I, con éster  
del ácido cianoacético, en lugar de cianuro de metal alcalino. El procedimiento se ilustra de la manera siguiente:



15

(donde  $R^1$ ,  $R^8$  y X son cada uno de ellos como se han definido arriba, y  $R^9$  es hidrógeno o alcohol).

Los métodos son todos ellos los mismos que se han descrito en el procedimiento A del método (I). El compuesto (u) puede someterse a los procedimientos A, B o C del método II, o al procedimiento B del método III, para dar los correspondientes derivados aminoalcohólicos 4-N-monosustituídos o 4-N,N-disustituídos.

25 El compuesto (I) así obtenido puede convertirse en sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, mediante métodos convencionales compatibles con los requerimientos de dicho método, tales como separación, purificación y formulación. Las sales incluyen, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, acetato, oxalato, maleato, citrato, 30 tartrato, succinato, sulfato, nitrato, fosfato, tiocianato.

1 benzoato, salicilato, ftalato y similares.

Los compuestos de esta invención que incluyen las sales farmacéuticamente no tóxicas del compuesto (I), muestran actividades analgésicas y antiinflamatorias. La actividad farmacológica fue examinada mediante los siguientes  
5 métodos, mostrándose los resultados en la Tabla 1.

#### Métodos de ensayo

##### 1. Toxicidad aguda.

10 a. A ratones macho DS (20-25 g) se les administra por vía oral una suspensión de compuesto de ensayo con goma arábiga. Se determina la mortalidad a las 72 horas, y se calcula la  $DL_{50}$ .

15 b. A ratas hembra JCL-Wistar (180-220 g) se les administra por vía oral una suspensión de compuesto de ensayo con goma arábiga. Se determina la mortalidad al 15º día y se calcula la  $DL_{50}$ .

##### 2. Actividad analgésica

20 a. Método de las contorsiones con ácido acético.  
Se tratan ratones macho DS (20-23 g) con una inyección intraperitoneal de 0,1 mm/10 g de ácido acético al 0,6%, 30 minutos después de la administración oral de un compuesto de ensayo. Se cuenta el número de veces que se  
25 contorsionan durante 10 minutos, y se calcula la  $DE_{50}$ .

##### b. Método del lamido de las patas.

30 minutos después de la administración oral de un compuesto de ensayo a ratas hembra SLC-Wistar (150-170 g), se inyectan por vía subcutánea 0,05 ml de formaldehído al 3,7%, en el tejido plantar de la pata trasera. Se obser-

1 -va el número de veces que se laman la pata, durante 50 minutos, y se calcula la  $DE_{50}$ .

c. Método de Randall y Selitto.

5 Se administra por vía oral un compuesto de ensayo a ratas hembra SLC-Wistar (150-170 g). Cinco minutos más tarde, se inyectan por vía subcutánea 0,1 ml de suspensión de levadura al 20%, en el tejido plantar de la pata. Se mide el umbral de dolor, comprimiendo la pata con un émbolo, 120 minutos más tarde, y se calcula la  $DE_{50}$ .

10

3. Actividad antiinflamatoria.

Como agente productor de fiebre se utiliza una solución salina al 0,9% (0,05 ml) que contiene 1,0 % de carrageenina. Al cabo de 30 minutos de haber administrado por vía oral un compuesto de ensayo a ratas hembra JCL-Wistar (180-200 g), se inyecta por vía subcutánea el agente productor de fiebre, en la planta de las patas de las ratas. Se mide el volumen de la inflamación tres horas más tarde y se determina la actividad antiedematosa, calculando la relación en porcentaje entre el volumen edematoso de la pata medicada y el de la pata no medicada.

25

30

18069

1

Tabla 1

| Método de ensayo | Toxicidad aguda              |                             | Actividad analgésica     |                          |                          | Actividad antiinflamatoria, 50 mg/kg |
|------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
|                  | Ratón DL <sub>50</sub> mg/kg | Rata DL <sub>50</sub> mg/kg | a DE <sub>50</sub> mg/kg | b DE <sub>50</sub> mg/kg | c DE <sub>50</sub> mg/kg |                                      |
| Compuesto 1      | 409                          | 295                         | 4,2                      | 1,6                      | 8,4                      | 66                                   |
| Compuesto 2      | 750P                         | -                           | 21,2                     | 0,54                     | 17,8                     | 40                                   |
| Compuesto 3      | 750P                         | -                           | 11,7                     | 2,9                      | 19,1                     | 25                                   |
| Compuesto 4      | 175P                         | -                           | 21                       | 4,7                      | 15,9                     | 44                                   |
| Mepirizol        | 1151                         | 552                         | 110                      | 13                       | 130                      | -                                    |
| Indometacina     | 17                           | 14                          | 7                        | 65                       | 14                       | -                                    |

15

Observaciones: P = presunción

- = no efectuado

Compuesto 1 = 4-metilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol (oxalato).

20

Compuesto 2 = 4-metilaminometil-9-metil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol (oxalato).

Compuesto 3 = 4-metilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol, S-dióxido de

25

Compuesto 4 = 4-(N,N-dimetil)aminometil-9-acetil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol (clorhidrato).

30

Como se muestra en la Tabla 1, los compuestos (I) de esta invención, arriba ensayados, muestran actividades analgésicas y antiinflamatorias. La actividad analgésica

1 es más potente que las de los compuestos asequibles en el  
comercio, es decir, el mepirizol y la indometacina.

Por lo tanto, el compuesto (I) y sus sales farma-  
céuticamente aceptables son útiles para el tratamiento de  
5 diversos dolores de los seres humanos y de otros animales.

Los compuestos de esta invención pueden ser ad-  
ministrados sólo o en combinación con vehículos farmacéu-  
ticamente aceptables y con otros medicamentos, si es nece-  
sario, por vía oral, por vía percutánea o por inyección.  
10 Preferiblemente, los compuestos se utilizan en combinación  
con uno o más vehículos adecuados para la vía particular  
de administración. Ejemplos de vehículos sólidos para uso  
interno o externo, son: lactosa, sacarosa, fécula, dextri-  
na, bicarbonato sódico, polvo de regaliz, talco, caolín,  
15 bentonita, carbonato cálcico, parafina y similares, y  
ejemplos de vehículos en forma de gel o líquidos son: gela-  
tina, agua, etanol, isopropanol, cloroformo, glicerina y  
similares.

Ejemplos prácticos de formas adecuadas de prepa-  
raciones farmacéuticas del compuesto (I), son: tabletas,  
20 cápsulas, píldoras, ungüentos, gránulos, polvos, suposito-  
rios, aerosoles y soluciones inyectables.

La invención proporciona, también, una formulación  
terapéutica, que comprende de 1 mg a 500 mg de uno o más  
25 de los compuestos (I), con o sin un vehículo farmacéutica-  
mente aceptable. El compuesto I se administra generalmente  
a los seres humanos adultos, en una cantidad de aproximada-  
mente 3 a aproximadamente 500 mg por día, aunque la canti-  
dad se varía en gran manera, dependiendo de las condiciones,  
30 por ejemplo, de la historia clínica, de la edad y del sexo

1 del paciente, de la vía de administración y similares. Los  
compuestos pueden ser administrados al hombre, en dosis  
únicas o divididas. Los compuestos pueden ser administrados,  
también, de una vez, en el caso de enfermedades agudas. Por  
5 lo tanto, la invención incluye un método para producir un  
efecto analgésico en un animal, el cual método comprende  
administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto  
de acuerdo con esta invención.

La invención se ilustrará y describirá ahora,  
10 adicionalmente, por medio de los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1 4-aminometil-2,3,4,9-tetrahidrotio-  
pirano[2,3-b]indol.

(1) Indolin-2-tiona.

15 A una suspensión de 13,3 g de oxiindol y 13,3 g  
de pentasulfuro de fósforo en 150 ml de tetrahidrofurano,  
se añaden gradualmente 16,8 g de bicarbonato sódico, a la  
temperatura ambiente. Después de agitar a la temperatura  
ambiente durante 3 horas, se añaden a ésta 500 ml de bence-  
20 no. La mezcla se lava con agua y con una solución salina  
saturada, se seca sobre sulfato magnésico y, seguidamente,  
se evapora para eliminar el disolvente, obteniéndose 13,7  
g de cristales crudos. El producto se recristaliza en meta-  
nol, para dar 11,7 g del compuesto del título, que funde a  
25 145-148°C. Rendimiento: 78%.

(2) 2-propargiltioindol.

A una solución de 14,9 g del producto (1) ante-  
rior en 250 ml de acetona, se añaden 16,5 g de carbonato  
30 potásico y 14,3 g de bromuro de propargilo, sucesivamente,

1 y se agita la mezcla a la temperatura ambiente, durante 3  
horas. El precipitado se separa por filtración. El filtra-  
do se condensa y se extrae con éter, después de la adición  
de agua. El extracto se lava con agua, se seca y se evapo-  
5 ra hasta eliminar el disolvente, proporcionando 23 g de re-  
siduo oleoso. El residuo se cromatografía en una columna  
de 100 g de gel de sílice, y se eluye con benceno-hexano.  
El eluato se condensa para dar el compuesto del título en  
forma de 18,3 g de un aceite. Rendimiento: 98%.

10 IR:  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{CCl}_3$  150, 3300  $\text{cm}^{-1}$

Análisis calculado para:  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NS}$ : C, 70,55; H, 4,84;  
N, 7,48; S, 17,12

Encontrado: C, 70,28; H, 4,89; N, 7,66; S, 17,00.

15 (3) 4-ciano-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol

Los 13,2 g del producto del párrafo (2) anterior  
se disuelven en una mezcla de 300 ml de etanol y 20 ml de  
trietilamina. La solución se somete a reflujo durante una  
20 hora y durante 2 horas más, después de la adición de una  
solución de 25 g de cianato potásico en una mezcla de 170  
ml de etanol y 80 ml de agua, y se evapora hasta eliminar  
el disolvente. El residuo se extrae con éter después de la  
adición de agua. El extracto se lava con agua, se seca y  
25 se evapora hasta eliminar el disolvente. Los 15 g de resi-  
duo oleoso se cromatografían por una columna de 450 g de  
gel de sílice, y se eluye con benceno. El eluato se conden-  
sa para dar el compuesto del título en forma de cristales,  
que funden a 125-126°C. Rendimiento: 69%.

30 IR:  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{CHCl}_3$  3440, 2230  $\text{cm}^{-1}$

18069

1 -Análisis calculado para:  $C_{12}H_{10}N_2S$ : C, 67,26; H, 4,70;  
N, 13,07; S, 14,96  
Encontrado: C, 66,97; H, 4,61; N, 12,82; S, 15,07.

5 (4) 4-aminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano-  
[2,3-b]indol.

10 A una solución de 18,7 g de cloruro de aluminio  
y 5,5 g de hidruro de litio y aluminio en 200 ml de éter  
absoluto, se añade gota a gota una solución de 12 g del  
producto del párrafo (3) anterior en 300 ml de éter abso-  
luto, a la temperatura ambiente. La solución se agita a la  
temperatura ambiente durante 45 minutos y se añaden, gota  
a gota, enfriando con hielo, 65 ml de una solución acuosa  
de hidróxido sódico al 20%. El precipitado se separa por  
15 filtración. La capa etérea del filtrado se separa, se lava  
con agua, se seca y se evapora para dar 5,1 g de un aceite.  
El precipitado mencionado arriba se suspende en agua, se  
alcaliniza con una solución acuosa de hidróxido sódico al  
20%, y se extrae con éter. El extracto se lava con agua, se  
20 seca y se evapora para dar 5,3 g de un aceite. Ambos acei-  
tes se mezclan y se tratan con ácido oxálico en éter, para  
dar 15 g de oxalato del compuesto del título, que funde a  
238°C (descomposición).

25 El producto se suspende en agua, se alcaliniza  
con una solución acuosa de hidróxido sódico al 20%, y se  
extrae con éter. El extracto se condensa para dar 9,4 g de  
un aceite, el cual se cristaliza en mezcla de etanol-hexa-  
no-éter, para dar 8,8 g de cristales del compuesto del tí-  
tulo, que funde a 122-125°C. Rendimiento: 72%.

30 IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  3450  $\text{cm}^{-1}$  (base libre)

1 Análisis calculado para:  $C_{12}H_{14}N_2S$ : C, 66,02; H, 6,46;  
 N, 12,28; S, 14,69  
 Encontrado: C, 66,24; H, 6,51; N, 12,72; S, 14,51.

Ejemplos 2 a 4

5

Los compuestos de la Tabla 2 pueden prepararse por el mismo método que en el Ejemplo 1, como se muestra en el esquema.

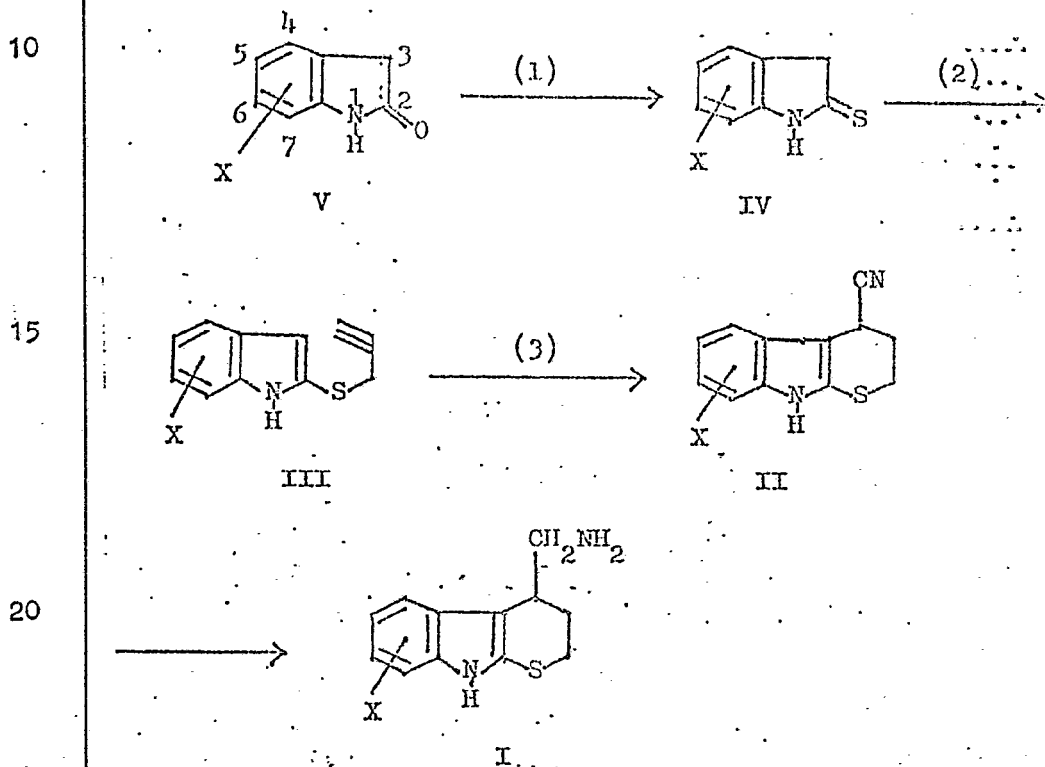


Tabla 2

| Ejem<br>plo<br>Nº | Compuesto           |              |              |                         |              |                         |              |                         |
|-------------------|---------------------|--------------|--------------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|-------------------------|
|                   | V                   | IV           | III          |                         | II           |                         | I            |                         |
|                   | X                   | p.f.<br>(°C) | p.f.<br>(°C) | Rendi-<br>miento<br>(%) | p.f.<br>(°C) | Rendi-<br>miento<br>(%) | p.f.<br>(°C) | Rendi-<br>miento<br>(%) |
| 2                 | 5-Cl                | 165-175      | aceite       | 90                      | 190-192      | 52                      | 156-158      | 70                      |
| 3                 | 5-CH <sub>3</sub> O | 173-182      | 44-46        | 96                      | 148-150      | 54                      | 164-166      | 63                      |
| 4                 | 5-CH <sub>3</sub>   | 153-162      | aceite       | 90                      | aceite       | 53                      | 125-127      | 46                      |

Ejemplo 5 4-bencilaminometil-2,3,4,5-tetrahidro  
tiopirano[2,3-b]indol.

(1) A una solución de 595 mg del producto del ejemplo 1 en 8 ml de etanol, se añade una solución de 304 mg de benzaldehído en 4 ml de etanol, enfriando. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1,5 horas y, seguidamente, se evapora hasta eliminar el disolvente. El residuo se disuelve en 20 ml de tetrahidrofurano y se añaden gota a gota, a una suspensión de 359 mg de hidruro de litio y aluminio en 40 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se somete a reflujo durante 2 horas y se añaden a ella, enfriando con hielo, agua y una solución acuosa de hidróxido sódico al 10%. El precipitado se separa por filtración. El filtrado se lava con una solución salina, se seca y se evapora hasta dar un aceite. El aceite se cristaliza en acetato de etilo y bencina de petróleo, para dar 741 mg del compuesto del título, en forma de agujas incoloras que funden a 117,5-118°C. Rendimiento 88%.

1 IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  máx  $3450 \text{ cm}^{-1}$

RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  2,0-3,5m5H, 3,81s2H, 7,27s5H, 6,9-7,5m, 7,85  
s ancho.

5 Análisis calculado para:  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$ : C, 73,99; H, 6,54;  
N, 9,08

Encontrado: C, 73,97; H, 6,61; N, 9,33.

(1a) A una solución de 150 mg de 4-aminometil-  
-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol en 5 ml de metanol se añade una solución de 76 mg de benzaldehído en 1,5  
10 ml de metanol y 132 mg de cianoborohidruro sódico. La mezcla se ajusta a pH 7 con una solución de clorhidrato en metanol, se agita a la temperatura ambiente durante una hora, y se evapora hasta eliminar el disolvente. El residuo se  
15 disuelve en éter, se lava con una solución acuosa de hidróxido sódico al 10% y con una solución salina, se seca y se evapora hasta dar 210 mg del compuesto del título.

#### Ejemplos 6 a 7

20 Los siguientes compuestos pueden prepararse por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5 (1).

(1) 4-(para-clorobencilaminometil)-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol, p.f. 155-156, 5°C. Rendimiento 93%.

25 IR:  $\nu$  Nujol máx  $3270 \text{ cm}^{-1}$

Análisis calculado para:  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{SCl}$ : C, 66,55; H, 5,59;  
N, 8,17;

Encontrado: C, 66,53; H, 5,60; N, 8,34.

30 (2) 4-(para-metoxibencilaminometil)-2,3,4,9-tetra

1 -hidrotiopirano/2,3-b/indol, punto de fusión 133 a 134°C.  
Rendimiento 81%.

IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  3460  $\text{cm}^{-1}$   
máx

5 RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  3,68s3H, 3,87s2H

Análisis calculado para:  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$ : C, 70,97; H, 6,55;  
N, 8,27

Encontrado: C, 70,94; H, 6,64; N, 8,20

10 Ejem 10 8 4-isopropilaminometil-2,3,4,9-tetra-  
hidrotiopiran /2,3-b/indol.

Una solución de 1,0 g de 4-aminometil-2,3,4,9-te-  
trahidrotiopirano/2,3-b/indol en 10 ml de acetona se man-  
tiene a la temperatura ambiente durante 30 minutos y, se-  
15 guidamente, se calienta a 50°C durante 5 minutos. La solu-  
ción se enfría con hielo. El precipitado incoloro se reco-  
ge por filtración para dar 1,07 g de 4-isopropilidenoamino-  
metil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano/2,3-b/indol, que funde  
a 173°C (descomposición).

20 Análisis calculado para:  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$ : C, 69,73; H, 7,02;  
N, 10,84

Encontrado: C, 69,83; H, 7,04; N, 10,67

Los 1,07 g de producto se tratan con hidruro de  
aluminio y litio, de la misma manera que en el Ejemplo 5(1),  
25 para dar 1,29 g de cristales crudos. La recristalización  
en acetato de etilo y bencina de petróleo proporciona 985  
mg de cristales incoloros del compuesto del título, que  
funden a 106-108°C. Rendimiento 91%.

30 IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  3470  $\text{cm}^{-1}$   
máx

1 -Análisis calculado para:  $C_{15}H_{20}N_2S$ : C, 69,19; H, 7,47;  
N, 10,78

Encontrado: C, 69,05; H, 7,72; N, 10,78

5 Ejemplo 9 4-metilaminometil-2,3,4,9-tetrahidro-  
tiopirano[2,3-b]indol.

A una solución de 2,72 g de 4-aminometil-2,3,4,9-  
-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol en una mezcla de 55 ml  
de tetrahidrofurano y 3,4 ml de trietilamina, se añade, go-  
10 ta a gota, una solución de 1,41 g de clorocarbonato de eti-  
lo en 20 ml de tetrahidrofurano. La solución se agita a la  
temperatura ambiente durante 5 horas, se diluye con éter y  
se lava con ácido clorhídrico 3 N, con agua, con una solu-  
ción acuosa de bicarbonato sódico y con agua, sucesivamen-  
15 te. Seguidamente, la solución se seca y se evapora hasta  
dar 3,47 g de un aceite. El aceite se cromatografía (por  
una columna de 140 g de gel de sílice y se eluye con ben-  
ceno-hexano (4:1). El eluato se evapora hasta 3,50 g de  
4-(N-etoxicarbonilaminometil)-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano-  
20 [2,3-b]indol.

IR:  $\left. \begin{array}{l} \text{CHCl}_3 \\ \text{máx} \end{array} \right\} 3640, 1710 \text{ cm}^{-1}$

Los 3,5 g de producto se tratan con hidruro de  
litio y aluminio de la misma manera que en el Ejemplo 5 (1),  
25 para dar un aceite. El aceite se trata con ácido oxálico  
en etanol para dar 3,4 g de oxalato del compuesto del títu-  
lo, que funde a 239°C (descomposición). Rendimiento 85%.

Análisis calculado para:  $C_{15}H_{18}N_2O_4S$ : C, 55,88; H, 5,62;  
N, 8,69

30 Encontrado: C, 55,82; H, 5,61; N, 8,42.

1                    Ejemplo 10    4-dimetilaminometil-2,3,4,9-tetrahi-  
drotiopirano[2,3-b]indol.

5                    A una solución de 1,8 g de 4-aminometil-2,3,4,9-  
-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol en 80 ml de tetrahidro-  
10                   furano se añaden 2,3 ml de ácido acético, 5,6 ml de forma-  
lina al 37% y 1,35 g de cianoborohidruro sódico, sucesiva-  
mente. La mezcla se agita a la temperatura ambiente duran-  
te una hora y se evapora hasta eliminar el disolvente. El  
residuo se extrae con éter después de la adición de algu-  
nos trozos de hielo y una solución acuosa de hidróxido só-  
dico al 10%. El extracto se lava con agua, se seca y se  
evapora hasta dar 3 g de aceite. El aceite se cromatogra-  
fía por una columna de 70 g de alúmina básica y se eluye  
15                   con acetato de etilo-hexano (1:1). El eluato se evapora  
para dar 1,34 g de cristales del compuesto del título, que  
funde a 121-122°C. Rendimiento 66%.

Análisis calculado para:  $C_{14}H_{18}N_2S$ : C, 68,25; H, 7,36;  
N, 11,37

Encontrado: C, 68,14; H, 7,30; N, 11,32.

20                   Ejemplo 11    4-dibutilaminometil-2,3,4,9-tetra-  
hidrotiopirano[2,3-b]indol.

25                   El compuesto del título puede prepararse por el  
mismo procedimiento que en el Ejemplo 10, utilizando pro-  
pionaldehído en lugar de formalina. Rendimiento: 80%, pun-  
to de fusión 175 a 178°C (oxalato).

Ejemplo 12    4-metilaminometil-2,3,4,9-tetrahi-  
drotiopirano[2,3-b]indol.

30                   (1) 2-(4-hidroxí-2-butíniltio)indol.

1 A una solución de 7,45 g de 2-indolintiona en 75 ml de acetona se añaden 7,60 g de carbonato potásico. Después de agitar, se añaden a ésto 5,48 g de 4-cloro-2-butin-5 -1-ol. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas y se filtra. El filtrado se condensa hasta eliminar la acetona por completo. El residuo se disuelve en 10 ml de dietilamina, se mantiene a la temperatura ambiente durante una hora, y se evapora hasta separar la dietilamina, intentando separar el exceso de agentes. El residuo se disuelve en 250 ml de éter, se lava con agua, con ácido clorhídrico 2 N, con agua y con una solución salina saturada, sucesivamente, se seca y se evapora para dar el compuesto del título en forma de 12,0 g de un aceite.

15 IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  máx 3600, 3450  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  2,01s1H, 3,57t(2)2H, 4,27t(2)2H, 6,80t(2)1H.

(2) 4-formil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]-indol.

20 Una solución de 12,0 g del producto del párrafo (1) anterior en 120 ml de piridina se calienta a 100°C durante 2 horas y se evapora hasta eliminar la piridina. El residuo se disuelve en 300 ml de éter, se lava con agua, con ácido clorhídrico 2 N y con una solución salina saturada, se seca y se evapora hasta eliminar el disolvente. 25 Los 11,0 g de residuo se cromatografían por 50 g de gel de sílice y se eluyen con benceno. El eluato se evapora para dar 8,14 g del compuesto del título en forma de un aceite. El aceite se solidifica gradualmente en un frigorífico. 30 Punto de fusión 60-65°C.

1 IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  3450, 1720  $\text{cm}^{-1}$   
máx

Análisis calculado para:  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOS}$ : C, 66,33; H, 5,10;  
N, 6,45; S, 14,76

5 Encontrado: C, 66,16; H, 5,15; N, 6,20; S, 14,64.

(3) 4-metilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

A una solución de 2,17 g del producto del párrafo anterior (2) en 10 ml de metanol absoluto, se añaden  
10 2,2 ml de una solución al 30% de metilamina en metanol. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora. Se añaden al filtrado 380 mg de borohidruro sódico. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas y se evapora hasta eliminar el disolvente. El residuo  
15 se acidifica con ácido clorhídrico 2 N, después de la adición de agua. La solución se extrae con cloroformo para separar las impurezas neutras. La capa acuosa se alcaliniza con una solución acuosa de hidróxido sódico, y se extrae de nuevo con cloroformo. El extracto se lava con agua, se  
20 seca y se evapora hasta eliminar el disolvente. El residuo se trata con una pequeña cantidad de benceno, para dar 2,21 g de compuesto de adición con benceno 1/6 del compuesto del título, que funde a 78-81°C. Rendimiento 90%.

25 IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  3460, 3300  $\text{cm}^{-1}$   
máx

RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  2,48s3H, 7,40s1H

Análisis calculado para:  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S} \cdot 1/6 \text{C}_6\text{H}_6$ : C, 68,53;  
H, 6,98; N, 11,42; S, 13,07

Encontrado: C, 68,36; H, 6,97; N, 11,38; S, 13,03

30 p.f. 245-250°C (descomp.) (clorhidrato)

1 Análisis calculado para:  $C_{13}H_{17}N_2S$ : C, 58,09; H, 6,37;  
N, 10,42; S, 11,93

Encontrado: C, 58,27; H, 6,39; N, 10,50; S, 11,90

p.f. 246-248°C (descomp.) (metilsulfonato)

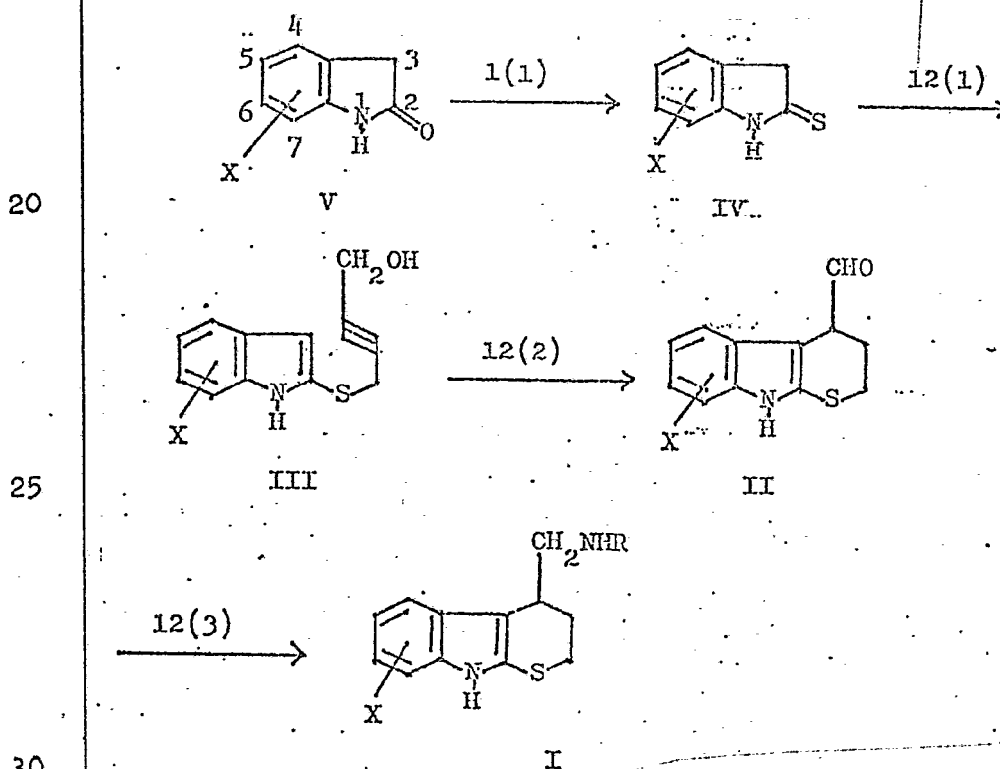
5 Análisis calculado para:  $C_{14}H_{20}N_2O_3S$ : C, 51,20; H, 6,14;  
N, 8,53; S, 19,52

Encontrado: C, 51,42; H, 6,11; N, 8,43; S, 19,27

Ejemplos 13 a 29

10 El Compuesto I de la Tabla 4 se obtiene por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12(1)-(3), utilizando el compuesto IV preparado por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1(1), como se ilustra en el siguiente esquema. Las constantes físicas de los compuestos de partida II, III, IV y V, se muestran en la Tabla 3.

15



1

Tabla 3

| Compuesto         |                      |                 |                      |                      |                 |
|-------------------|----------------------|-----------------|----------------------|----------------------|-----------------|
| V                 | IV                   |                 | III                  | II                   |                 |
| X                 | punto de fusión (°C) | rendimiento (%) | punto de fusión (°C) | punto de fusión (°C) | rendimiento (%) |
| 4,7-diMe          | 208,5-212(d)         | 69,3            | aceite               | 190,5-192(d)         | 81,2            |
| 7-Et              | 163-166              | 65,4            | "                    | 154-157              | 74              |
| 6-CF <sub>3</sub> | 180-183              | 72,5            | "                    | 139-141              | 75,1            |
| 5-F               | 167-173              | 78,7            | "                    | 94,5-96              | 76,3            |

10

15

20

25

30

18069

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
18069

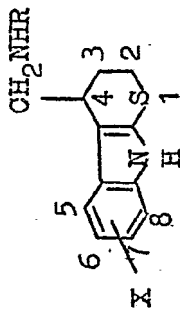


Tabla 4

| Ejem<br>plo<br>No | X | R   | Sal o compuesto<br>de adición | punto<br>de fu<br>sión<br>(°C) | Análisis elemental<br>Calculado:<br>Encontrado:   | RMN: $\delta$ CDCl <sub>3</sub><br>(base li-<br>bre) | Rendi-<br>miento<br>(II-VI)<br>% |
|-------------------|---|-----|-------------------------------|--------------------------------|---|--|----------------------------------|
|                   |   |     |                               |                                | C H N S   |  |                                  |
| 13                | H | Et  | HBr                           | 209-<br>211(a)                 | C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> SBr<br>51,38 5,85 8,56 9,80<br>51,42 5,95 8,30 9,66              | 1,10t(7)3H,<br>2,75c(7)3H.                           | 64                               |
| 14                | H | Pr  | HCl                           | 245-<br>250(a)                 | C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> SCL<br>60,69 7,13 9,44 10,80<br>60,93 7,18 9,35 10,93            | ---  | 70                               |
| 15                | H |     | (COOH) <sub>2</sub>           | 230-<br>232(a)                 | C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S<br>61,52 6,71 7,17 8,21<br>61,59 6,65 7,12 8,04 | ---  | 75                               |
| 16                | H | Ph- | (COOH) <sub>2</sub>           | 173-<br>175(a)                 | C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S<br>62,48 5,24 7,29 8,34<br>62,43 5,27 7,01 8,50 | ---  | 20                               |

Tabla 4 (continuación)

| Ejem<br>plo<br>Nº | X | R  | Sal o compuesto<br>de adición                          | Punto<br>de fu<br>sión<br>(°C) | Análisis elemental<br>Calculado:<br>Encontrado:  | RMN: $\delta$ CDCl <sub>3</sub><br>(base li-<br>bre)       | Rendi-<br>miento<br>(II→I)<br>% |
|-------------------|---|--|--|--------------------------------|--|--|---------------------------------|
|                   |   |  |  |                                | C H N O S<br>C H N O S   |  |                                 |
| 17                | H | $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2^-$              | $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$                       | 245-<br>248(a)                 | $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$<br>54,21 6,26 7,90 18,09<br>54,44 6,33 7,71 17,79                     | 5,23m(2H),<br>5,97m(1H)                                    | 72                              |
| 18                | H | $\text{PhCH}_2\text{CH}_2^-$               | ---  | 110-<br>111                    | $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$<br>74,49 6,88 8,69 9,94<br>74,35 6,94 8,45 10,10                                  | 6,9-7,5m(9H)   | 80                              |
| 19                | H | $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2^-$ | $2\text{HBr} \cdot \text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ | 127-<br>129(a)                 | $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{SBr}_2$<br>43,27 6,31 7,97 6,08<br>43,14 6,06 7,99 5,94                     | 2,20s(6H)  | 85                              |
| 20                | H | $\text{HOCH}_2\text{CH}_2^-$               | $1/6\text{H}_2\text{O}$                                | 138-<br>139                    | $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$<br>63,36 6,96 10,56 12,08<br>63,27 6,90 10,43 12,25 | 2,73t(6)2H,<br>3,63t(6)2H,<br>(en $\text{CD}_3\text{OD}$ ) | 69                              |

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
18069

Tabla 4 (continuación)

| Ejem-<br>plo<br>Nº | X             | R    | Sal o compuesto<br>de adición | Punto<br>de fu-<br>sión<br>( $^{\circ}$ C) | Análisis elemental<br>Calculado:<br>Encontrado:<br>C H N S  | PMN: $\delta$ CDCl <sub>3</sub><br>(base li-<br>bre) | Rendi-<br>miento<br>(II→I)<br>% |
|--------------------|---------------|------|-------------------------------|--|---|--|---------------------------------|
| 21                 | 5,8-<br>diMe  | Me   | HCl                           | 277,5-<br>280                              | C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>1</sub> S<br>60,69 7,13 9,44<br>60,69 7,27 9,38 | 2,35s3H,<br>2,65s3H,<br>2,42s                        | 85                              |
| 22                 | 5,8-<br>diMe  | Et   | HCl                           | 270-<br>275                                | C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>1</sub> S<br>61,82 7,46 9,01<br>61,61 7,60 9,26 | 2,35s3H,<br>2,63s3H,<br>1,10t(7)                     | 76                              |
| 23                 | 5,8-<br>di-Me | i-Pr | HCl                           | 281-<br>285                                | C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>1</sub> S<br>62,84 7,76 8,62<br>62,76 7,65 8,42 | 2,33s3H,<br>2,63s3H,<br>1,03d(6),<br>1,05d(6)        | 83                              |
| 24                 | 5,8-<br>diMe  | t-Bu | (COOH) <sub>2</sub>           | 289-<br>293                                | C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S<br>61,20 7,19 7,14<br>61,07 7,12 7,07 | 2,35s3H,<br>2,64s3H,<br>1,10s9H.                     | 65                              |

Table 4 (continuación)

| Ejem-<br>plo<br>Nº | X                 | R  | Sal o compuesto<br>de adición | Punto<br>de fu-<br>sión<br>(°C) | Análisis elemental<br>Calculado:<br>Encontrado:<br>C H N S  | RMN: $\delta$ CDCl <sub>3</sub><br>(base li-<br>bre)                | Rendi-<br>miento<br>(II→I)<br>% |
|--------------------|-------------------|----|-------------------------------|---------------------------------|---|---|---------------------------------|
| 25                 | 8-Et              | Me | (COOH) <sub>2</sub>           | 225-<br>229(a)                  | C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S<br>58,27 6,33 7,99<br>58,06 6,22 7,83   | 1,30t(7)3H,<br>3,33d(1)<br>7,75d-c(6,1)<br>8,28 s ancho             | 78                              |
| 26                 | 7-CF <sub>3</sub> | Me | HCl                           | 183-<br>187(a)                  | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S<br>49,93 4,79 8,32<br>49,88 5,03 8,10 | 2,47s3H.<br>IR: ) CHCl <sub>3</sub><br>max<br>3470 cm <sup>-1</sup> | 79                              |
| 27                 | 6-F               | Me | (COOH) <sub>2</sub>           | 217-<br>223(a)                  | C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S<br>52,93 5,03 8,23<br>52,92 5,26 7,93  | 2,45s3H,<br>8,95 s ancho  | 74                              |
| 28                 | 6-F               | Et | (COOH) <sub>2</sub>           | 203-<br>205(a)                  | C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S<br>54,23 5,40 7,90<br>54,03 5,58 7,71  | 1,10t(7)3H  | 61                              |

1

5

10

15

20

25

30

18069

Tabla 4 (continuación)

| Ejem-<br>plo<br>Nº | X   | R    | Sal o compuesto<br>de adición | Punto<br>de fu-<br>sion<br>(°C) | Análisis elemental<br>Calculado:<br>Encontrado:<br>C H N S                                | RMN: $\delta$ CDCl <sub>3</sub><br>(base li-<br>bre) | Rendi-<br>miento<br>(II→I)<br>% |
|--------------------|-----|------|-------------------------------|---------------------------------|---|--|---------------------------------|
| 29                 | 6-F | i-Pr | HCl                           | >280                            | C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> ClFN <sub>2</sub> S<br>57,22 6,40 8,90<br>57,08 6,58 8,79 | 1,05d(6)3H,<br>1,06d(6)3H.                           | 81                              |

(Observaciones). Cada abreviatura tiene el siguiente significado en toda esta me-  
moria: Me = metilo, Et = etilo, Pr = propilo, Bu = butilo,  
Ph = fenilo.

1                    Ejemplo 30    4-dimetilaminometil-2,3,4,9-tetrahi  
drotiopirano[2,3-b]indol.

5                    A 5,8 ml de una solución al 20% de dimetilamina  
en metanol se añaden 940 mg de ácido fórmico del 98%. La  
solución se calienta para separar el metanol. Se añade a  
ella, gota a gota, a 70-80°C, una solución de 2,17 g de  
4-formil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol en 10  
ml de benceno.

10                    La mezcla se somete a reflujo durante 5 horas y  
se evapora hasta eliminar el disolvente. El residuo se al-  
caliniza con una solución acuosa de hidróxido sódico y se  
extrae con cloroformo. El extracto se lava con agua, se se-  
ca y se evapora hasta eliminar el disolvente. El residuo  
se recristaliza en metanol para dar 1,74 g del compuesto  
15 del título que funde a 122-124°C. Rendimiento 71%.

IR:  $\nu$  CHCl<sub>3</sub> 3460 cm<sup>-1</sup> (base libre)  
      máx

Análisis calculado para: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S :

      C, 68,25; H, 7,36; N, 11,37; S, 13,01.

20                    Encontrado: C, 68,30; H, 7,43; N, 11,29; S, 13,12.

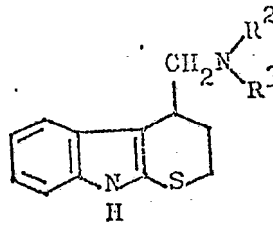
Ejemplos 31 a 34

      Los compuestos de la Tabla 5 se preparan por el  
mismo procedimiento que en el Ejemplo 30.

25

30

Tabla 5



| Ejem<br>plo<br>Nº | N $\begin{matrix} R^2 \\ R^3 \end{matrix}$ | Sal o com<br>puesto de<br>adición | punto<br>de fu<br>sión<br>(°C) | Análisis elemental  |              |                |               | Rendi<br>mien<br>to<br>% |
|-------------------|--|-----------------------------------|--------------------------------|---|--------------|----------------|---------------|--------------------------|
|                   |  |                                   |                                | Calculado:<br>C   | H            | N              | S             |                          |
| 31                |  | (COOH) <sub>2</sub>               | 226-<br>228(d)                 | C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S<br>60,62<br>60,54 | 6,43<br>6,34 | 7,44<br>7,26   | 8,52<br>8,59  | 84                       |
| 32                |  | H <sub>2</sub> O                  | 153-<br>155                    | C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S<br>63,91<br>63,71 | 7,89<br>8,14 | 13,15<br>13,44 | 10,04<br>9,77 | 60                       |
| 33                |  | (COOH) <sub>2</sub>               | 175-<br>178                    | C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S<br>62,83<br>62,51 | 7,67<br>7,72 | 6,66<br>6,46   | 7,62<br>7,67  | 83                       |
| 34                |  | HCl                               | 248-<br>255                    | C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> SCl<br>66,06<br>65,87              | 6,55<br>6,72 | 10,05<br>10,55 | 8,02<br>8,20  | 49                       |

Ejemplo 35 4-aminometil-9-fenil-2,3,4,9-tetra-  
hidrotiopirano[2,3-b]indol.

(1) 1-fenilindolino-2-tiona.

A una solución de 1 g de N-feniloxiindol en 20 ml de tetrahidrofurano se añaden 2,6 g de pentasulfuro de fósforo y 1 g de bicarbonato sódico. La mezcla se agita durante la noche y se evapora hasta eliminar el disolvente.

1 - El residuo se disuelve en agua con agitación vigorosa. La  
solución se ajusta a pH 8-9 con una solución acuosa de  
bicarbonato sódico, y se extrae con benceno. El extracto  
se lava con agua, se seca y se evapora para dar 800 mg del  
5 compuesto del título en forma de polvo amarillo, que funde  
a 104-106°C. La recristalización en éter y bencina de pe-  
tróleo proporciona cristales amarillos que funden a 106-  
-107°C.

10 RMN:  $\delta$  CDCl<sub>3</sub> 4,25s2H, 6,6-7,7m9H.

Análisis calculado para: C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NS :

C, 74,63; H, 4,92; N, 6,22; S, 14,23.

Encontrado: C, 74,61; H, 4,99; N, 6,06; S, 14,42.

15 (2) 1-fenil-2-(4-hidroxi-2-buteniltio)indol.

A una solución de 2,2 g del producto del párrafo  
(1) anterior en 20 ml de acetona, se añaden 1,54 g de car-  
bonato potásico y 1,03 g de 4-cloro-2-butin-1-cl. La mezcla  
se agita durante 4 horas y se filtra. El filtrado se conden-  
sa a una temperatura inferior a la ambiente. El residuo  
oleoso se disuelve en benceno y se evapora a una temperatu-  
ra inferior a la ambiente. Se añade éter al residuo y, se-  
guidamente, 1,5 ml de una solución al 30% de metilamina en  
20 metanol, sobre baño de hielo. La mezcla se agita durante  
30 minutos y, después de la adición de éter, se lava con  
25 ácido clorhídrico 3 N enfriado con hielo, con agua, con  
una solución acuosa de bicarbonato sódico y con agua, su-  
cesivamente. La capa etérea se seca y se evapora para dar  
3,1 g del compuesto del título en forma de aceite. El acei-  
te se cromatografía por una columna de gel de sílice y se  
30

1 eluye con hexano-benceno (1:10), benceno y éter-benceno (1:100) sucesivamente. El compuesto del título se obtiene en forma de aceite incoloro.

5 IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  3600  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  1,64 s ancho 1H, 3,27t(2)2H, 4,09 s ancho (w1/2=13), 6,87s1H, 7,44s5H.

10 (3) L-tartrato de 4-aminometil-9-fenil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

Una solución de 3,71 g del producto del párrafo (2) anterior en 75 ml de piridina, se calienta a 110°C durante 70 minutos. Después de enfriar, se añaden a ella 25 ml de metanol y 2,2 g de clorhidrato de hidroxiamina. La  
15 mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 50 minutos, y se evapora. El residuo se acidifica con ácido clorhídrico 3 N enfriado con hielo, y se extrae con cloroformo. El extracto se evapora hasta dar un residuo oleoso. El residuo se cromatografía por una columna de gel de sílice, y  
20 se eluye con benceno. El eluato se evapora para dar 3,28 g de 4-hidroxiiminometil-9-fenil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol. El producto se disuelve en 55 ml de tetrahidrofurano y se añaden a éste 1,4 g de hidruro de litio y aluminio, a la temperatura ambiente. La mezcla se so  
25 mete a reflujo durante una hora. Se añaden a ella, sucesivamente, acetato de etilo, una solución acuosa de hidróxido sódico al 10% y agua. El precipitado se recoge por filtración, se lava con acetato de etilo y cloroformo y se añade al filtrado. Se separa la capa orgánica, se lava con  
30 agua, se seca y se evapora para dar la base libre del com-

1 - puesto del título, en forma de un aceite.

Los 3 gramos del aceite se disuelven en acetato de etilo. Se añade a esto una solución de ácido L-tartárico en acetato de etilo-metanol, para dar 3,0 g de tartrato del compuesto del título que funde a 196-198°C (descomposición).

Análisis calculado para:  $C_{22}H_{24}N_2O_6S$ : C, 59,45; H, 5,44;  
N, 6,30; S, 7,21.

Encontrado: C, 59,37; H, 5,72; N, 6,28; S, 7,03

10

Ejemplo 36 4-dimetilaminometil-9-fenil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

(1) 4-formil-9-fenil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

15

Los 200 mg del producto del ejemplo 35 (2) anterior se disuelven en una mezcla de 2 ml de tolueno y 0,1 ml de piridina y se somete a reflujo durante 30 minutos. La evaporación de los disolventes proporciona 190 mg del compuesto del título.

20

IR:  $\nu$   $CHCl_3$  1720  $cm^{-1}$   
máx

RMN:  $\delta$   $CDCl_3$  7,49s5H, 9,84d(2)1H.

(2) 4-dimetilaminometil-9-fenil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

25

Se disuelven 1,74 g de clorhidrato de dimetilamina en 18 ml de metanol absoluto y se añaden a esto 813 mg de metóxido sódico. A la solución se añaden 1,1 g de una solución del producto del párrafo (1) anterior en 10 ml de tetrahidrofurano y 1 g de cianoborohidruro sódico. La mez-

30

1 cla se agita a la temperatura ambiente durante la noche,  
y se evapora después de la adición de 4 ml de una solución  
acuosa de hidróxido sódico. El residuo se extrae con éter  
después de la adición de agua y con una solución acuosa de  
5 hidróxido sódico al 10%. El extracto se condensa para dar  
1,10 g del compuesto del título, en forma de un aceite. El  
aceite se trata con 443 mg de ácido L-tartárico en etanol,  
para dar 750 mg del tartrato, que funde a 172-177°C (des-  
composición).

10 RMN:  $\delta$  CDCl<sub>3</sub> 2,37s6H, 7,48s5H (base libre)

Análisis calculado para: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: C, 61,00; H, 5,37;  
N, 5,93; S, 6,79

Encontrado: C, 61,00; H, 5,74; N, 6,00; S, 6,80

15 El mismo procedimiento proporciona el oxalato que  
funde a 230°C (descomposición).

Análisis calculado para: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 64,06; H, 5,86;  
N, 6,79; S, 7,77.

Encontrado: C, 64,10; H, 6,03; N, 6,59; S, 7,71.

20 Ejemplo 37 4-metilaminometil-9-fenil-2,3,4,9-  
-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

A una solución de 1,4 g de 4-formil-9-fenil-2,3,  
4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol en 20 ml de benceno  
absoluto, se añaden 1,5 ml de una solución al 30% de metil-  
25 amina en metanol. La mezcla se agita a la temperatura  
ambiente durante 3 horas, y se evapora para dar 4-metilimi-  
nometil-9-fenil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol,  
en forma de sólido de color naranja. El producto se disuel-  
ve en una mezcla de 20 ml de metanol y 20 ml de tetrahidro-

1 furano, y se añaden a esto 274 mg de borohidruro sódico. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora, y se evapora.

5 El residuo se extrae con éter después de la adición de agua y de una solución acuosa de hidróxido sódico al 10%. El extracto se condensa para dar 1,3 g del compuesto del título, en forma de un aceite. El producto se trata con ácido clorhídrico en etanol, para dar 1,25 g del clorhidrato, que funde a 253°C (descomposición).

10 Análisis calculado para:  $C_{19}H_{21}N_2S$ : C, 66,17; H, 5,14; N, 8,12; S, 9,30  
Encontrado: C, 66,25; H, 6,26; N, 8,22; S, 9,04.

15 Ejemplo 38 4-etilaminometil-9-fenil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

A una solución de 1,8 g de 4-formil-9-fenil-2,3,4,9-tetrahidro[2,3-b]indol en 20 ml de benceno se añaden 690 mg de una solución de etilamina en 3,4 ml de etanol. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas, y se evapora. El residuo se trata de la misma manera que en el Ejemplo 30, para dar 1,3 g de clorhidrato del compuesto del título, que funde a 232-238°C (descomposición).

20 RMN:  $\delta$   $CDCl_3$  1,13t(7)3H, 1,77 s ancho 1H, 2,77c(7)2H, 7,43s5H (base libre).

25 Análisis calculado para:  $C_{20}H_{22}N_2S$ :  
C, 66,93; H, 6,46; N, 7,80; S, 8,93.  
Encontrado: C, 66,90; H, 6,09; N, 7,52; S, 8,97.

30 Ejemplo 39 9-(para-clorobenzoil)-4-metilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

1 (1) 4-(N-t-butoxicarbonil-n-metilaminometil)-2,3,-  
4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

A una solución de 4,41 g de 4-metilaminometil-2,  
3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol en 50 ml de tetra-  
5 hidrofurano, se añaden 4 ml de trietilamina y 4,76 g de  
2-(t-butoxicarboniltio)-4,6-dimetilpirimidina, sucesivamen-  
te, a la temperatura ambiente. La mezcla se agita a la  
temperatura ambiente durante 2,5 horas y se evapora hasta  
eliminar el disolvente. El residuo se extrae con cloroformo,  
10 después de la adición de agua. El extracto se lava, se  
seca y se evapora, para dar cristales crudos. La recrista-  
lización en acetona proporciona 5,57 g del compuesto del  
título, que funde a 220-222°C (descomposición). Rendimien-  
to: 93%.

15 IR:  $\nu_{\text{máx}}$  CHCl<sub>3</sub> 3460, 1675 cm<sup>-1</sup>.

Análisis calculado para: C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S :

C, 65,03; H, 7,28; N, 8,43; S, 9,64.

Encontrado: C, 64,94; H, 7,28; N, 8,32; S, 9,65.

20 (2) 9-(para-clorobenzoil)-4-metilaminometil-2,3,-  
4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

A una solución de 333 mg del producto del párra-  
fo (1) anterior en 8 ml de dimetilformamida, se añaden 58  
25 mg de una suspensión al 50% de hidruro sódico en aceite  
mineral. La mezcla se agita a la temperatura ambiente du-  
rante una hora y, después, a 40-50°C, durante 30 minutos.  
Después de la adición de una solución de 210 mg de cloruro  
de para-clorobenzoilo en 2 ml de dimetilformamida, enfriando  
30 con hielo, se agita la mezcla adicionalmente a la tempe-

1 -ratura ambiente, durante 2 horas. Se añaden a ella 10 ml  
de una solución acuosa de cloruro amónico al 10%, enfrian-  
do con hielo. La mezcla se extrae con cloroformo. El extrac-  
to se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico  
5 y con agua, se seca y se evapora para dar 533 mg de 4-(N-  
-t-butoxicarbonil-N-metilaminometil)-9-(para-clorobenzoil)-  
-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol, en forma de un  
aceite.

10 A una solución de 533 mg del producto anterior en  
4 ml de diclorometano, se añaden 2 ml de ácido trifluoro-  
acético, enfriando con hielo. La mezcla se agita a la tem-  
peratura ambiente durante 2 horas, y se evapora para sepa-  
rar el disolvente y el agente.

15 El residuo se disuelve en cloroformo y se lava  
con una solución acuosa fría de carbonato potásico. La ca-  
pa clorofórmica se separa, se lava con agua, se seca y se  
evapora hasta eliminar el disolvente. El residuo oleoso se  
trata con ácido oxálico en etanol, para dar un precipitado.  
El precipitado se filtra, se lava con acetona, se disuelve  
20 en una solución acuosa de carbonato potásico, y se extrae  
con cloroformo. El extracto se lava con agua, se seca y se  
evapora, para dar 300 mg del compuesto del título, en for-  
ma de un aceite. Rendimiento: 81%.

25 IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  1680  $\text{cm}^{-1}$  (base libre)

p.f. 252 - 255°C (descomp.) (clorhidrato)

Análisis calculado para:  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OSCl}_2$ :

C, 58,97; H, 4,95; N, 6,88; S, 7,87.

Encontrado: C, 58,83; H, 4,91; N, 6,88; S, 8,14.

## Ejemplos 40-64

Los compuestos I de la Tabla 7, se obtienen por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 39 (1) y (2), según el esquema siguiente. Las constantes físicas del compuesto intermedio (III) se muestran en la Tabla 6. Los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear se miden con bases libres.

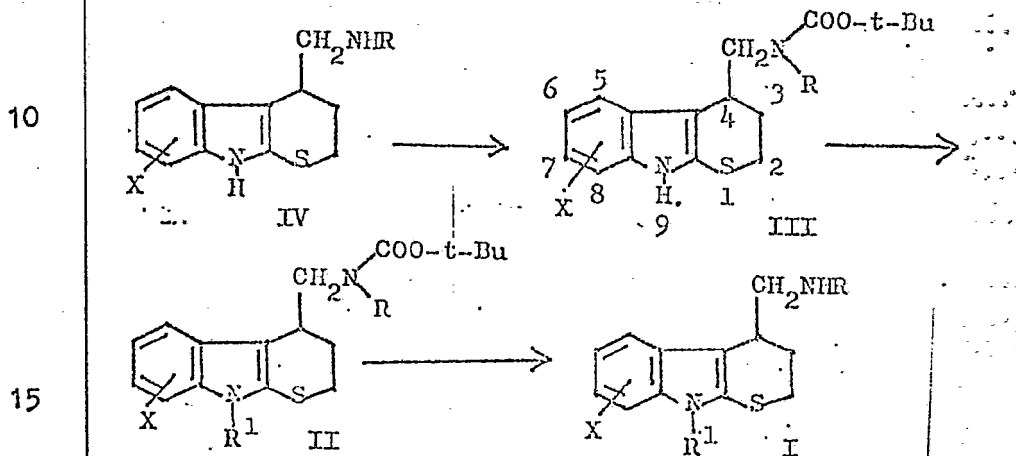


Tabla 6

20

| Compuesto III     |      |               | Rendimiento % |
|-------------------|------|---------------|---------------|
| X                 | R    | p.f. (°C)     |               |
| 7-CF <sub>3</sub> | Me   | 185 - 188 (d) | 85            |
| 6-F               | Me   | 209 - 211     | 81            |
| 6-F               | Et   | 143 - 145     | 83            |
| 6-F               | i-Pr | 145,5-147     | 85            |

25

Tabla 7

| Ejem<br>plo<br>No | Compuesto I |    |      |  |                                       |                    |  | Rendi<br>miento<br>(III-I)<br>(%) |
|-------------------|-------------|----|------|--|---------------------------------------|--------------------|--|-----------------------------------|
|                   | X           | R  | R'   | IR:<br>CHCl <sub>3</sub> cm <sup>-1</sup><br>máx | RMN: $\delta$ CDCl <sub>3</sub>       | p.f. (°C)          | Analisis elemental:<br>Calculado<br>Encontrado<br>C H N S  |                                   |
| 40                | H           | Me | Et   | ---  | 1,32t(7)3H,<br>2,55s3H,<br>4,06c(7)2H | HCl<br>251(d)      | C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> S<br>60,69 7,13 9,44 10,80<br>60,54 7,11 9,29 10,88 | 67                                |
| 41                | H           | Me | Pr   | ---  | 0,92t(7)3H,<br>2,47s3H,<br>3,91t(7)2H | HCl<br>246         | C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> S<br>61,82 7,46 9,01 10,31<br>61,76 7,52 8,97 10,14 | 64                                |
| 42                | H           | Me | i-Pr | ---  | 1,58d(7)6H,<br>4,58c(7)1H,<br>2,45s3H | HCl<br>243-<br>247 | C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> S<br>61,82 7,46 9,01 10,31<br>61,65 7,58 8,74 10,21 | 77                                |
| 43                | H           | Me | i-Bu | ---  | 0,92d(7)6H,<br>2,47s3H,<br>3,80d(7)2H | HCl<br>245(d)      | C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> S<br>62,84 7,76 8,62 9,87<br>62,77 7,84 8,55 10,07  | 66                                |

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
18069

Table 7 (continuación)


| Ejem-<br>plo<br>Nº | Compuesto I |    |   |                                 |   |                                    | Rendi-<br>miento<br>(III→I)<br>(%)  |   |
|--------------------|-------------|----|---|---------------------------------|---|------------------------------------|---|---|
|                    | X           | R  | R'  | IR:<br>CHCl <sub>3</sub><br>máx | RMN:<br>δ CDCl <sub>3</sub>                           | p.f. (°C)                          |   | Análisis elemental:<br>Calculado:<br>Encontrado:<br>C H N S |
| 44                 | H           | Me |  | ---                             | 2,47s3H   | (COOH) <sub>2</sub><br>234-<br>237 | C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S<br>62,35 6,98 6,92 7,93<br>62,76 7,06 6,93 8,21 | 20  |
| 45                 | H           | Me | CH <sub>2</sub> Ph  | ---                             | ---   | HCl                                | C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> OCl<br>66,93 6,46 7,80 8,93<br>66,68 6,48 7,83 8,99              | 72  |
| 46                 | H           | Me | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph  | ---                             | 2,48s3H,<br>4,20t(8)2H                                | HCl                                | C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> SOCl<br>67,63 6,76 7,51 8,60<br>67,85 6,86 7,49 8,61             | 74  |
| 47                 | H           | Me | CH <sub>2</sub> CONEt <sub>2</sub>  | 1660                            | 1,13t(7,5)6H,<br>2,45s3H,<br>3,40c(7,5)4H,<br>4,75s2H | HCl                                | C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> SOCl<br>59,75 7,39 11,00 8,39<br>59,85 7,37 10,96 8,18           | 93  |

Tabla 7 (continuación)

| Ejem<br>plo<br>Nº | Compuesto I |    |  |  |  |                       |  | Rendi-<br>miento<br>(III→I)<br>(%) |
|-------------------|-------------|----|--|--|--|-----------------------|--|------------------------------------|
|                   | X           | R  | R'   | IR:<br>CHCl <sub>3</sub> cm <sup>-1</sup><br>max | RMN:<br>δ CDCl <sub>3</sub>  | p.f. (°C)             | Análisis elemental:<br>Calculado:<br>Encontrado:<br>C H N S  |                                    |
| 48                | H           | Me | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> | ---  | 2,33s <sub>6</sub> H,<br>2,46s <sub>3</sub> H,<br>4,13t(8)2H                         | 2HCl<br>252-<br>260   | C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> SOCl <sub>2</sub><br>54,25 7,23 11,16 8,52<br>54,23 7,52 10,80 8,37 | 89                                 |
| 49                | H           | Me | COCH <sub>3</sub>                                | 1695   | 2,46s <sub>3</sub> H,<br>2,75s <sub>3</sub> H  | HCl<br>256-<br>260(a) | C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> OCl<br>57,96 6,16 9,01 10,32<br>57,86 6,25 9,00 10,52               | 90                                 |
| 50                | H           | Me | COEt   | 1690   | 1,33t(6,5)3H,<br>2,49s <sub>3</sub> H,<br>3,07c(6,5)2H,<br>4,5s ancho1H,<br>7,1-7,9m | HCl<br>250<br>260(a)  | C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> OSCl<br>59,15 6,52 8,62 9,87<br>58,91 6,53 8,55 10,15               | 65                                 |
| 51                | H           | Me | CO-Pr  | 1680   | 1,09t(7)3H,<br>2,50s <sub>3</sub> H  | HCl<br>221-<br>227(a) | C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> OSCl<br>60,25 6,84 8,27 9,46<br>59,98 5,87 8,16 9,47                | 65                                 |

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
18069

Tabla 7 (continuación)

| Ejempl<br>plo<br>No | Compuesto I |    |                   |  |  |                                    | Rendi-<br>miento<br>(II→I)<br>(%)   |   |
|---------------------|-------------|----|-------------------|--|--|------------------------------------|---|---|
|                     | X           | R  | R'                | IR:<br>CHCl <sub>3</sub> cm <sup>-1</sup><br>máx | RMN: δ CDCl <sub>3</sub>                             | p.f. (°C)                          |   | Análisis elemental:<br>Calculado:<br>Encontrado:<br>C H S |
| 52                  | H           | Me | CO <sub>2</sub> H | 1680   | 2,53s3H  | (COOH) <sub>2</sub> 236-<br>238(d) | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S<br>61,96 5,20 6,57 7,52<br>61,68 5,32 6,52 7,77 | 91  |
| 53                  | H           | Me | COOMe             | 1730,<br>1690                                    | 2,44s3H, 4,00<br>s3H, 7,0-7,5<br>m3H, 7,8-8,1<br>m1H | HCl                                | C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S<br>55,12 5,86 8,57 9,81<br>55,13 5,87 8,57 9,92 | 40  |
| 54                  | 6-F         | Me | Me                | ---  | 2,53s3H,<br>3,63s3H                                  | HCl                                | C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>2</sub> S<br>55,90 6,03 9,31<br>56,12 6,28 9,38                       | 78  |
| 55                  | 6-F         | Me | Et                | ---  | 2,57s3H,<br>1,32t(7)3H                               | HCl                                | C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> ClFN <sub>2</sub> S<br>57,22 6,40 8,90<br>57,28 6,53 8,99                       | 83,7  |

Tabla 7 (continuación)

| Ejem-<br>plo<br>Nº | Compuesto I |    |      |  |                                       |                         | Rendi-<br>miento<br>(III→I)<br>(%)   |   |
|--------------------|-------------|----|------|--|---------------------------------------|-------------------------|--|---|
|                    | X           | R  | R'   | IR:<br>CHCl <sub>3</sub><br>máx cm <sup>-1</sup> | PMN:<br>δ CDCl <sub>3</sub>           | p.f. (°C)               |  | Análisis elemental:<br>Calculado:<br>Encontrado:<br>C H N S |
| 56                 | 6-F         | Me | i-Pr | ---  | 1,58d(7)6H,<br>2,60s3H,<br>4,57m(7)1H | HCl<br>263-<br>266(a)   | C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> ClFN <sub>2</sub> S<br>58,43 6,74 8,52<br>58,37 6,86 8,70  | 78,7  |
| 57                 | 6-F         | Me | COEt | 1690   | 2,43s3H,<br>2,70s3H                   | HCl<br>252-<br>256(a)   | C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>2</sub> OS<br>54,79 5,52 8,52<br>54,54 5,50 8,53 | 73,3  |
| 58                 | 6-F         | Me | COEt | 1690   | 2,54s3H,<br>1,37t(7)3H                | HCl<br>246-<br>250,5(a) | C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> ClFN <sub>2</sub> SO<br>56,05 5,88 8,17<br>55,91 6,05 8,06 | 71,8  |
| 59                 | 6-F         | Et | Me   | ---  | 3,57s3H,<br>1,10t(7)3H                | HCl<br>240-<br>246(a)   | C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> FCIN <sub>2</sub> S<br>57,22 6,40 8,90<br>57,31 6,47 8,75  | 87,5  |

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
18069

Tabla 7 (continuación)

| Ejem-<br>plo<br>Nº | Compuesto I       |      |           |                                 |  |                                   |  | Rendi-<br>miento<br>(III-I)<br>(%) |
|--------------------|-------------------|------|-----------|---------------------------------|--|-----------------------------------|--|------------------------------------|
|                    | X                 | R    | R'        | IR:<br>CHCl <sub>3</sub><br>max | RMN: $\delta$ CDCl <sub>3</sub>                                | p.f. (°C)                         | Análisis elemental:<br>Calculado:<br>Encontrado:<br>C H N S  |                                    |
| 60                 | 6-F               | i-Pr | Me        | ---                             | 3,58s <sub>3H</sub> , 1,38<br>d <sub>3H</sub> , 1,42d(6)<br>3H | HCl<br>208-<br>211(d)             | C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> ClFN <sub>2</sub> S<br>58,43 6,74 8,52<br>58,25 6,69 8,42                            | 81                                 |
| 61                 | 7-CF <sub>3</sub> | Me   | COMe      | 1700                            | 2,57s <sub>3H</sub> ,<br>2,82s <sub>3H</sub>                   | HCl<br>246-<br>253(d)             | C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> OS.HCl<br>50,73 4,79 7,39<br>50,98 4,74 7,35           | 89,2                               |
| 62                 | 7-CF <sub>3</sub> | Me   | COEt      | 1700                            | 2,50s <sub>3H</sub> ,<br>1,33t(7)3H                            | (COOH) <sub>2</sub> 258<br>260(d) | C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S<br>51,12 4,74 6,27<br>50,90 4,90 6,21 | 91,6                               |
| 63                 | 7-CF <sub>3</sub> | Me   | COCH=CHPh | 1675,<br>1650,<br>975           | 2,53s <sub>3H</sub> ,<br>9,89d(16)                             | HCl<br>250-<br>254(d)             | C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> OS.HCl<br>59,16 4,75 6,00<br>59,04 5,04 5,97           | 91,1                               |

Tabla 7 (continuación)

| Ejem-<br>plo<br>Nº | Compuesto I       |    |                            |  |                             |                    |  | Rendi-<br>miento<br>(III→I)<br>(%) |
|--------------------|-------------------|----|----------------------------|--|-----------------------------|--------------------|--|------------------------------------|
|                    | X                 | R  | R'                         | IR:<br>CHCl <sub>3</sub> cm <sup>-1</sup><br>máx | RMN:<br>δ CDCl <sub>3</sub> | p.f. (°C)          | Análisis elemental:<br>Calculado:<br>Encontrado:<br>C H N S  |                                    |
| 64                 | 7-CF <sub>3</sub> | Me | COCH=<br>CHCH <sub>3</sub> | 1685,<br>1650,<br>965                            | 2,51s3H,<br>1,88dd(6,15)    | HCl<br>153-<br>157 | C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> OS.HCl<br>53,40 4,98 6,92<br>53,14 5,08 6,71 | 72,0                               |

Observaciones: \* sin absorbancia característica

\*\* no determinable por insolubilidad.

1                    Ejemplo 65    7-trifluorometil-4-metilaminometil-  
-9-(3-dimetilaminopropil)-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

5                    Por el mismo procedimiento que en el Ejemplo  
39 (2) se hacen reaccionar 1,5 g de 7-trifluorometil-4-(N-  
-t-butoxicarbonil-N-metilaminometil)-2,3,4,9-tetrahidrotio-  
pirano[2,3-b]indol con cloruro de 3-bromopropilo, segui-  
do por la reacción para separar el grupo butoxicarbonilo y  
dar el 9-(3-cloropropil)-7-trifluorometil-4-metilaminome-  
10 til-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol. Al producto  
se añaden 15 ml de etanol y una solución acuosa de dimetil-  
amina al 50%. La solución se calienta a 90-95°C en un tubo  
cerrado a la lámpara, durante 8 horas, y se evapora para  
eliminar el disolvente. El residuo se disuelve en cloroformo  
15 y se extrae con ácido clorhídrico diluido. El extracto  
se ajusta a pH 8 con una solución acuosa de hidróxido sódico  
y se extrae con cloroformo. El extracto se lava con  
agua, se seca y se condensa para dar 1,28 g del compuesto  
del título. Rendimiento: 89,2%.

20                    RMN:  $\delta$  CDCl<sub>3</sub> 2,23s6H, 2,52s3H, 4,15t(7)2H

p.f. 196-212°C (descomp.) (oxalato)

Análisis calculado para: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S (absorción de hu-  
medad 10 µg/min):

25                    C, 48,85; H, 5,35; N, 7,43

Encontrado: C, 48,62; H, 5,91; N, 7,30.

30                    Ejemplo 66    7-trifluorometil-9-(3-dimetilamino-  
-2-hidroxipropil)-4-metilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotio-  
pirano[2,3-b]indol.

1 (1) De la misma manera que en el Ejemplo 39 (2),  
se hacen reaccionar 2,8 g de 7-trifluorometil-4-(N-t-buto-  
xicarbonil-N-metilaminometil)-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano-  
5  $\lbrack$ 2,3-b $\rceil$ indol con 1,15 g de epibromhidrina, para dar 3,10  
g de 7-trifluorometil-4-(N-t-butoxicarbonil-N-metilaminome-  
til)-9-(2,3-epoxipropil)-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano $\lbrack$ 2,3-b $\rceil$ -  
indol. Rendimiento: 97,2%.

RMN:  $\delta$  CDCl<sub>3</sub> 1,48s9H, 2,97s3H

10 (2) Al producto anterior se añaden 20 ml de ete-  
nol y 3 g de una solución acuosa de dimetilamina al 50%.  
La solución se calienta a 95°C en un tubo cerrado a la  
lámpara, durante 8 horas, y se condensa para dar 7-trifluoro  
15 metil-4-(N-t-butoxicarbonil-N-metilaminometil)-9-(2-hidro-  
xi-3-dimetilaminopropil)-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano $\lbrack$ 2,3-b $\rceil$ -  
indol.

IR:  $\nu$  CHCl<sub>3</sub> 1680 cm<sup>-1</sup>  
máx

RMN:  $\delta$  CDCl<sub>3</sub> 1,48s9H, 2,22s6H, 2,96s3H

20 (3) El producto anterior se trata con ácido tri-  
fluoroacético de la misma manera que en el Ejemplo 39 (2),  
para dar el compuesto del título, en forma de un aceite.  
El rendimiento total es de 94,2%.

IR:  $\nu$  CHCl<sub>3</sub> 3300 cm<sup>-1</sup>  
máx

RMN:  $\delta$  CDCl<sub>3</sub> 2,28s6H, 2,45s3H

p.f. 191-200°C (descomp.) (oxalato)

Análisis calculado para: C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S: C, 47,14; H, 5,42;  
N, 7,28.

30 Encontrado: C, 47,29; H, 5,48; N, 6,92.

1                    Ejemplo 67    7-trifluorometil-9-(2-hidroxi-3-propilaminopropil)-4-metilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

5                    El mismo procedimiento que en el Ejemplo 66, utilizando el mismo compuesto de partida y propilamina, en lugar de dimetilamina en la etapa (2), proporciona el compuesto del título pasando por el siguiente compuesto. Rendimiento total 80,1%.

10                   7-trifluorometil-4-(N-t-butoxicarbonil-N-metilaminometil)-9-(2-hidroxi-3-propilaminopropil)-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

RMN:  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>    0,99d(6)6H, 1,48s9H, 2,96s3H

Constantes físicas del compuesto del título:

15                   IR:  $\delta$  CHCl<sub>3</sub> máx 3000, 1370 cm<sup>-1</sup>

RMN:  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>    1,00d(6)6H, 2,40s3H

p.f. 205-210°C (descomp.) (oxalato)

20                   Análisis calculado para: C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S: C, 48,40; H, 5,42; N, 7,06

Encontrado: C, 48,22; H, 5,70; N, 6,78.

Ejemplo 68    8-etil-9-ciclopropilmetil-4-metilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

25                   (1) 8-etil-4-(N-metil-N-trifluoroacetilaminometil)-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

                  A una solución de 2,60 g de 8-etil-4-metilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol en 30 ml de cloruro de metileno, se añaden 3 ml de piridina y, enfriando con hielo, se añade, gota a gota, una solución de

1 2,73 g de anhídrido trifluoroacético en 3 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agitó durante 2 horas y se extrae con cloruro de metileno, enfriando con hielo, después de la adición de agua. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora, para dar 3,5 g de un residuo oleoso. El producto se purifica por cromatografía en columna por gel de sílice, y se recrystaliza en benceno para dar 3,3 g del compuesto del título, que funde a 131-134°C. Rendimiento: 93%.

10

IR:  $\left. \begin{array}{l} \text{CHCl}_3 \\ \text{máx} \end{array} \right\} 3460, 1685 \text{ cm}^{-1}$

Análisis calculado para:  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OSF}_3$ : C, 57,29; H, 5,37; N, 7,86; S, 9,00

Encontrado: C, 57,35; H, 5,31; N, 7,80; S, 9,04.

15

(2) 8-etil-9-ciclopropilmetil-4-metilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

20

A una solución de 1,35 g del producto del párrafo (1) anterior en 15 ml de dimetilformamida, se añaden 255 mg de una suspensión al 50% de hidruro sódico en aceite mineral. La mezcla se calienta a 40°C, durante una hora. Se añade a ella una solución de 767 mg de bromuro de ciclopropilmetilo en 2 ml de dimetilformamida, a la temperatura ambiente y agitando. La mezcla se agita a 40°C durante 22 horas, y se extrae con éter, enfriando con hielo, después de la adición de 20 ml de agua helada. El extracto se lava con agua y se evapora para dar 1,53 g de un aceite. El aceite se purifica por cromatografía en columna por gel de sílice, para dar 8-etil-9-ciclopropilmetil-4-(N-metil-N-trifluoroacetilaminometil)-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]

25

30

1 indol en forma de 1,17 g de un aceite. Rendimiento: 76%.

5 A una solución de 1,16 g del producto en 10 ml de metanol, se añaden 2 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico (226 mg). La solución se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas, y se evapora para separar el disolvente. Después de la adición de agua, el residuo se extrae con cloroformo. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora, para dar 840 mg de un aceite. El producto se trata con una solución etérea de cloruro de hidrógeno en acetona, para dar 740 mg del clorhidrato del compuesto del título, que funde a 261-266°C. Rendimiento: 75%.

10 Análisis calculado para:  $C_{19}H_{27}N_2SCl$ : C, 65,02; H, 7,75; N, 7,98

Encontrado: C, 65,03; H, 7,51; N, 7,95.

15

#### Ejemplos 69-70

20

Los siguientes compuestos se obtienen por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 68, utilizando el mismo compuesto de partida y bromuro de alilo o de isopropilo, en lugar de bromuro de ciclopropilmetilo.

9-alil-8-etil-4-metilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano/2,3-b/indol.

25

IR:  $\nu$   $CHCl_3$  máx 1640, 995, 920  $cm^{-1}$

RMN:  $\delta$   $CDCl_3$  2,43s

p.f. 234-242°C (descomp.) (clorhidrato)

Análisis calculado para:  $C_{18}H_{25}ClN_2S$ : C, 64,17; H, 7,48; N, 8,31

30

Encontrado: C, 64,06; H, 7,53; N, 8,23.

18069

1 9-isopropil-8-etil-4-metilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

IR:  $\delta$  CHCl<sub>3</sub> máx 1370

5 RMN:  $\delta$  CDCl<sub>3</sub> 1,62d(7)6H, 2,48s3H, 5,23(7)1H

p.f. 253-257°C (descomp.) (clorhidrato)

Análisis calculado para: C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>ClS: C, 63,79; H, 8,03;  
N, 8,26

Encontrado: C 63,68; H, 8,15; N, 8,41.

10

Ejemplo 71 9-metil-4-metilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

15

Una solución de 1,63 g de 4-metilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol en 5 ml de tetrahydrofurano se añade, gota a gota, a una solución de amida sódica en amoníaco líquido preparada a partir de 193 mg de sodio y 100 ml de amoníaco líquido y, después de 5 minutos, una solución de 1,20 g de yoduro de metilo en 5 ml de tetrahydrofurano. La mezcla se agita durante una hora y se evapora para separar el amoníaco líquido, después de la adición de 150 mg de cloruro amónico. Después de la adición de agua, se extrae el residuo con éter. El extracto se lava, se seca y se evapora. Los 1,7 g de residuo se disuelven en metanol y se tratan con ácido oxálico para dar 2,1 g de oxalato del compuesto del título, que funde a 251-254°C (descomposición). Rendimiento 89%.

20

25

Análisis calculado para: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S: C, 57,13; H, 5,99;  
N, 8,33; S, 9,53

Encontrado: C, 57,08; H, 6,04; N, 8,04; S, 9,77

30

1 Ejemplo 72 9-acetil-4-dimetilaminometil-2,3,-  
4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

5 A una solución de 246 mg de 4-dimetilaminometil-  
-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol en 4 ml de dime-  
tilformamida, se añaden 72 mg de una suspensión al 50% de  
hidruro sódico en aceite mineral. La mezcla se agita a 40°C  
durante 30 minutos y, adicionalmente, a la temperatura  
ambiente, durante una hora, después de la adición de 95 mg  
de cloruro de acetilo, enfriando con hielo, y se añade a  
10 ella una solución acuosa fría de cloruro amónico, seguida  
por extracción con cloroformo. El extracto se lava con agua,  
se seca y se evapora. El residuo se lava con pentano para  
dar 244 mg de cristales del compuesto del título, que fun-  
de a 131-133°C. Rendimiento: 84%.

15 IR:  $\delta$  CHCl<sub>3</sub> 1695 cm<sup>-1</sup>  
máx

Análisis calculado para: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS: C, 66,63; H, 6,99;  
N, 9,71; S, 11,21

Encontrado: C, 66,73; H, 7,07; N, 9,52; S, 10,91

20 p.f. 225-232°C (descomp.) (clorhidrato).

Ejemplos 73-74

El mismo procedimiento que en el Ejemplo 72, pro-  
porciona los siguientes compuestos:

25 9-metil-4-dimetilaminometil-2,3,4-tetrahidrotio-  
pirano[2,3-b]indol (rendimiento 93%, aceite).

RMN:  $\delta$  CDCl<sub>3</sub> 2,33s6H, 3,59s3H

p.f. 234-236°C (descomp.) (oxalato)

30 Análisis calculado para: C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S: C, 58,26; H, 6,33;  
N, 8,00

1 - Encontrado: C, 58,10; H, 6,23; N, 8,15

9-(para-clorobenzoil)-4-dimetilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol (rendimiento 61%, aceite).

5

IR:  $\nu_{\text{máx}}$  CHCl<sub>3</sub> 1680 cm<sup>-1</sup>

p.f. 201-203°C (descomp.) (oxalato)

Análisis calculado para: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C, 58,16; H, 4,88;  
N, 5,90

10

Encontrado: C, 57,98; H, 4,80; N, 5,73.

Ejemplo 75 9-hidroximetil-4-dimetilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

15

A una solución de 1,76 g de 4-dimetilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol en 25 ml de tetrahidrofurano se añaden 8 ml de formalina al 37% y 1,2 ml de una solución acuosa de carbonato potásico al 20%. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2,5 horas, y se evapora para separar parcialmente el disolvente. Se añade éter al residuo. La capa etérea se separa, se lava con una solución salina, se seca y se evapora, para dar 2,1 g de un aceite. La recristalización en acetato de etilo proporciona 1,24 g del compuesto del título, en forma de agujas incoloras, que funden a 129-130°C. Rendimiento: 84%.

25

Ejemplo 76 4-(N-bencil-N-metilaminometil)-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

30

A una solución de 1,39 g de 4-bencilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol en 30 ml de te-

1 -trahidrofurano, se añaden 1,2 ml de ácido acético, 3,4 ml de formalina al 37%, y 793 mg de cianoborohidruro sódico, sucesivamente.

5 La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora, y se evapora para separar el disolvente. Después de la adición de algunos trozos de hielo y de una solución acuosa de hidróxido sódico al 10%, se extrae el residuo con éter. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora, para dar 1,48 g de un aceite. El aceite se cro-  
10 matografía a través de una columna de alúmina básica (que contiene 3% de agua, 40 g) y se eluye con benceno. El elua- to se condensa para dar 950 mg del compuesto del título, que funde a 91-93°C.

15 IR:  $\nu$  CHCl<sub>3</sub> máx 3470 cm<sup>-1</sup>

Análisis calculado para: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>S: C, 74,49; H, 6,88;  
N, 8,69

Encontrado: C, 74,38; H, 6,96; N, 8,45

20 Ejemplo 77 4-(N-isopropil-N-metilaminometil)-  
-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

El compuesto del título se prepara por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 76, con 1,42 g de 4-isopro-  
25 pilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol como compuesto de partida. La recristalización en acetato de etilo y bencina de petróleo, proporciona agujas incoloras que funden a 116-118°C.

IR:  $\nu$  CHCl<sub>3</sub> máx 3450 cm<sup>-1</sup>

30 RMN:  $\delta$  CDCl<sub>3</sub> 0,97d(6,5)3H, 1,01d(6,5)3H, 2,38s3H, 7,70

18069

1 s ancho 1H

Análisis calculado para:  $C_{16}H_{22}N_2S$ : C, 70,02; H, 8,08;  
N, 10,20

Encontrado: C, 70,23; H, 8,04; N, 10,05.

5 Ejemplo 78 4-(2-aminoetil)-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

(1) Etil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indolil-4-cianoacetato.

10 Una solución de 1,93 g de 2-propangiltioindol en una mezcla de 20 ml de etanol y 0,1 ml de trietilamina, se somete a reflujo durante 1,5 horas y otras 4 horas adicionales, después de la adición de 2,33 g de cianoacetato de etilo y 2 ml de trietilamina, y se evapora.

15 El residuo se purifica por cromatografía por columna de gel de sílice, para dar 730 mg del compuesto del título, en forma de cristales blancos que funden a 136-138°C.  
Rendimiento: 24%.

20 IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  3450, 2240, 1730  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  1,26t(7)3H, 4,21d(5)1H, 4,23c(7)2H

Análisis calculado para:  $C_{16}H_{16}O_2N_2S$ : C, 63,97; H, 5,37;  
N, 9,34; S, 10,67

Encontrado: C, 63,97; H, 5,38; N, 9,24; S, 10,88.

25 (2) 4-cianometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

30 El producto del párrafo (1) anterior, se disuelve en una mezcla de 16 ml de etanol y 4 ml de agua, y se añaden a ella 552 mg de carbonato potásico.

1 La mezcla se somete a reflujo durante 1,5 horas,  
se ajusta a un pH próximo a 1 con ácido clorhídrico concen-  
trado, y se extrae con éter. El extracto se condensa para  
5 dar ácidos 2-ciano-2-(2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]-  
indol-4-il)acético, en forma de un aceite.

El producto se disuelve en 5 ml de quinoleína,  
se calienta a 170°C durante 2 horas, y se extrae con éter.  
El extracto se condensa. El residuo se purifica por cromatografía por gel de sílice, para dar 301 mg del compuesto  
10 del título, en forma de cristales blancos que funden a  
94-98°C.

IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  3460, 2240  $\text{cm}^{-1}$

Análisis calculado para:  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NS}$ : C, 68,38; H, 5,32;  
15 N, 12,27; S, 14,04

Encontrado: C, 68,36; H, 5,17; N, 12,01; S, 14,11.

(3) 4-(2-aminoetil)-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano-  
[2,3-b]indol.

20 Una suspensión de 1,40 g del producto del párrafo (2) anterior en 40 ml de éter, se añade, gota a gota, a una suspensión de 467 mg de hidruro de litio y aluminio y 1,63 g de cloruro de aluminio en éter. La mezcla se agita  
25 a la temperatura ambiente durante 2,5 horas, y se extrae con mezcla de éter y acetato de etilo, después de la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico. El extracto se condensa. El residuo se cristaliza en acetato de etilo y metanol, para dar 1,13 g del compuesto del título,  
30 en forma de cristales blancos que funden a 136-138°C. Rendimiento 79%.

1 -IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  3450  $\text{cm}^{-1}$

Análisis calculado para:  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$ : C, 67,20; H, 6,94;  
N, 12,06; S, 13,80

5 Encontrado: C, 67,11; H, 7,04; N, 11,82; S, 13,76.

Ejemplo 79 4,9-dimetil-4-metilaminometil-2,3,  
4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

(1) 4-formil-4,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

10 A 12,6 g de una solución acuosa de hidróxido sódico al 50% se añaden 900 mg de bromuro de tetrabutilamonio y 18 ml de cloroformo, sucesivamente. La solución se agita a la temperatura ambiente y se añade a ella, de una vez,  
15 una mezcla de 3,0 g de 4-formil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol, 4 ml de cloroformo y 12 g de yoduro de metilo.

La solución se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas, y se diluye con éter. Se separa la capa orgánica, se lava con agua, se seca y se evapora para separar el disolvente. Los 3,85 g del residuo oleoso se cromatografían por una columna de gel de sílice, eluída con hexano-benceno.

El eluato se evapora para separar el disolvente.

25 La recristalización del residuo en acetona-bencina de petróleo proporciona el compuesto del título, en forma de cristales verde pálido que funden a 89,5-91,0°C.

Análisis calculado para:  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NOS}$ : C, 68,54; H, 6,16;  
N, 5,71; S, 13,07

Encontrado: C, 68,46; H, 6,15; N, 5,62; S, 12,96

30 (2) 4,9-dimetil-4-metilaminometil-2,3,4,9-tetra-

1 hidrotiopirano[2,3-b]indol.

A una solución de 2,0 g de producto del párrafo (1) anterior en 20 ml de benceno, se añaden 14 ml de una solución al 30% de metilamina en metanol. La solución se  
5 agita durante 2 horas, y se evapora para dar 4,9-dimetil-4-metiliminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol (IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  1660  $\text{cm}^{-1}$ ). El producto se disuelve en 20 ml de metanol y se añaden a esta solución, manteni-  
10 da sobre baño de hielo, 930 mg de borohidruro sódico. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora, y se evapora para separar el disolvente. El residuo se extrae con éter después de la adición de algunos trozos de hielo, y con una solución acuosa de hidróxido sódico al 10%. El extracto etéreo se extrae nuevamente con ácido  
15 clorhídrico. El extracto se alcaliniza con una solución acuosa de hidróxido sódico, y se extrae con éter. El extracto se lava con una solución salina, se seca y se evapora, para dar un aceite. La cristalización en ácido clorhídrico-etanol, proporciona 2,06 g del clorhidrato del  
20 compuesto del título, que funde a 274°C (descomposición). Rendimiento 86%.

RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  0,95 s ancho, 1,41s, 2,33s, 3,56s, 7,1-7,9m

Análisis calculado para:  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{SCl}$ : C, 60,69; H, 7,13;  
25 N, 9,44; S, 10,80

Encontrado: C, 60,40; H, 7,13; N, 9,41; S, 11,00.

Ejemplo 80 S-óxido de 4-metilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

A una solución de 1,26 g de 4-metilaminometil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol en 40 ml de meta-  
30  
18069

1 nol, se añaden 20 ml de una solución acuosa de 1,32 g de  
metaperyodato a la temperatura ambiente. La mezcla se agi-  
ta a la temperatura ambiente, durante 4 horas. Los crista-  
les precipitados de yoduro sódico, se separan por filtra-  
5 ción. El filtrado se condensa y se extrae con cloroformo,  
después de la adición de una solución acuosa de carbonato  
potásico.

El extracto se lava con agua, se seca y se evapo-  
ra, para dar un aceite. El aceite se trata con una solu-  
10 ción de ácido oxálico en metanol, para dar cristales. La  
recristalización en agua proporciona 1,49 g del oxalato  
del compuesto del título, que funde a 194-198°C (descompo-  
sición). Rendimiento: 83%.

15 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3540, 1010  $\text{cm}^{-1}$  (base libre)

RMN:  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  2,48s3H (base libre)

Análisis calculado para:  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C, 51,89;  
H, 5,51; N, 8,07; S, 9,23

Encontrado: C, 51,69; H, 5,61; N, 7,96; S, 9,29

20

Ejemplo 81 S-dióxido de 4-metilaminometil-  
-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

A una solución de 1,99 g de 4-(N-metil-N-t-buto-  
xicarbonilaminometil)-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]-  
25 indol en 240 ml de cloroformo, se añaden 2,33 g de ácido  
meta-cloroperbenzoico. La mezcla se agita a la temperatura  
ambiente durante 3 horas y se añaden a ella 250 ml de clo-  
roformo. La mezcla se lava con una solución acuosa de hi-  
dróxido sódico al 5%, con agua y con una solución salina  
30 saturada, se seca y se evapora, para dar S-dióxido de

1 4-(N-metil-N-t-butoxicarbonilaminometil)-2,3,4,9-tetrahidro-  
tiopirano[2,3-b]indol en forma de 2,4 g de cristales cru-  
dos.

5 Al producto se añaden 10 ml de cloruro de meti-  
leno y, seguidamente, 10 ml de ácido trifluoroacético, en-  
friando con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura  
ambiente durante 2 horas, y se evapora para dar 3,65 g del  
trifluoroacetato del compuesto del título. El producto se  
10 trata con 10 ml de una solución acuosa al 5% de hidróxido  
sódico, y se extrae con cloroformo. El extracto se lava  
con una solución salina saturada, se seca y se evapora. El  
residuo se cristaliza en etanol, para dar 1,35 g del com-  
puesto del título, que funde a 165-167°C. Rendimiento: 85%.

15 IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  3450, 1300, 1140, 1120  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $\delta_{\text{CD}_3\text{COCD}_3}$  2,47s3H

Análisis calculado para:  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C, 59,07; H, 6,10;  
N, 10,60; S, 12,13

Encontrado: C, 59,05; H, 6,28; N, 10,32; S, 11,91.

20 Ejemplo 82 4-(1-metilaminoetil)-2,3,4,9-tetra-  
hidrotiopirano[2,3-b]indol.

(1) 4-(1-hidroxietyl)-2,3,4,9-tetrahidrotiopira-  
no[2,3-b]indol.

25 En 50 ml de benceno absoluto se disuelve yoduro  
de metilmagnesio, preparado por reacción de 2,4 g de magne-  
sio y 13,9 g de yoduro de metilo en éter absoluto y se aña-  
de a esta solución, gota a gota, durante 3 horas, una solu-  
ción de 5,5 g de 4-formil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]-  
30 indol en 60 ml de benceno absoluto. La mezcla se agitó a

1 la temperatura ambiente durante una hora, se vierte lentamente en un baño de hielo que contiene 10 g de cloruro amónico, y se extrae con éter. El extracto se evapora. El residuo oleoso se cromatografía por una columna de gel de  
5 sílice, y se eluye con éter-benceno (1:50). El eluato se evapora. El residuo se cromatografía nuevamente por una columna de gel de sílice, y se eluye con benceno y éter-benceno (1:20). El compuesto del título se obtiene a partir de este último eluato, en forma de 4,58 g de un aceite.

10

IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  máx 3570, 3460  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  1,17d(6,5)3H, 1,28d(6,5)3H, 1,78 s ancho, 3,9-4,5m1H, 6,9-7,6m4H, 8,0 s ancho.

15

(2) 4-acetil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]-indol.

20

A una solución de 300 mg del producto del párrafo (1) anterior en 5 ml de sulfóxido de dimetilo, se añaden 0,7 ml de anhídrido acético. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente, durante 20 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua helada, se alcaliniza con hidróxido amónico y se extrae con éter. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora para dar 450 mg de un aceite. El aceite se cromatografía por una columna de gel de sílice y se  
25 eluye con hexanobenceno (3:10) y benceno. El compuesto del título se obtiene a partir de este último eluato. La recristalización en acetona-bencina de petróleo proporciona agujas incoloras que funden a 120,5-122,5°C.

30

IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  máx 3450, 1705  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  2,13s3H, 3,0-3,3m2H, 3,93t(6), 6,9-7,4m4H,

1 8,10 s ancho 1H.

Análisis calculado para:  $C_{13}H_{13}NOS$ : C, 67,50, H, 5,06;  
N, 6,06; S, 13,86.

Encontrado: C, 67,39; H, 5,59; N, 5,99; S, 13,89

5 (3) 4-(1-metilaminoetil)-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

A una solución de 1,70 g del producto del párrafo (2) anterior en 36 ml de benceno, se añaden 36 ml de una solución de metilamina al 30% en metanol. La mezcla se calienta a 100°C en un tubo cerrado a la lámpara, durante 18 horas y, seguidamente, se evapora para dar 4-(1-metilaminoetil)-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol. El producto se disuelve en una mezcla de 50 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de metanol, y se añaden a ella 562 mg de borohidruro sódico, agitando y sobre un baño de hielo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 40 minutos, y se evapora. El residuo se extrae con éter después de la adición de algunos trozos de hielo y de una solución acuosa de hidróxido sódico al 10%. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora, para dar 1,77 g del compuesto del título. La recristalización en acetona proporciona prismas incoloros que funden a 179-187°C. Rendimiento: 64%.

25 RMN:  $\delta$  piridina- $d_5$  1,21d(6)3H, 2,20s3H.

Análisis calculado para:  $C_{14}H_{18}N_2S$ : C, 68,25; H, 7,36;  
N, 11,37; S, 13,01

Encontrado: C, 68,44; H, 7,52; N, 11,34; S, 13,12

30 Ejemplo 83 4-(1-metilaminoetil)-9-fenil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol.

1 El mismo procedimiento que en el Ejemplo 82, proporciona el compuesto del título, partiendo de 4-formil-9-fenil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol. El L-tartrato funde a 196-201°C (descomposición).

5 RMN:  $\delta$  CDCl<sub>3</sub> 1,23(6)3H, 1,40 s ancho1H, 2,27s3H, 7,44s5H  
(base libre)

Análisis calculado para: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: C, 61,00; H, 5,97;  
N, 5,93; S, 6,79.

Encontrado: C, 60,96; H, 5,70; N, 5,83; S, 7,07.

10

15

20

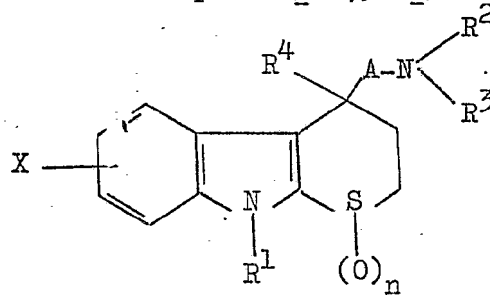
25

30

REIVINDICACIONES

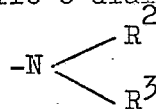
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de tetrahidropirano/2,3-b\_7indol de la fórmula I:

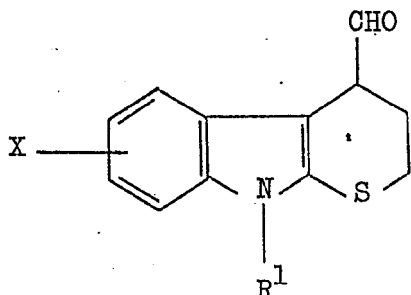


I

en la cual R<sup>1</sup> es hidrógeno, alcoholo, hidroxialcoholo, alqueno, aralcoholo, arilo, -COR<sup>5</sup> (donde R<sup>5</sup> es alcoholo, alqueno, arilo o alcoxi) o -Y-N<sup>R6</sup> (donde Y es alcoholo, oxoalcoholo, hidroxialcoholo y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, cada una de ellas, hidrógeno o alcoholo); R<sup>2</sup> es hidrógeno o alcoholo; R<sup>3</sup> es hidrógeno, alcoholo, hidroxialcoholo, alqueno, aralcoholo, arilo o dialcoholaminoalcoholo, o



es pirrolidino, piperidino, piperazino, 4-alcoholpiperazino, 4-arilpiperazino o morfolino; R<sup>4</sup> es hidrógeno o alcoholo; A es metileno, alcoholmetileno; X es hidrogeno o uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoholo, alcoxi, hidroxilo y halógeno alcoholo; y n es 0 ó un entero de 1 ó 2, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (h):



(en donde  $R^1$  y X tienen los mismos significados que se han  
definido anteriormente) con hidroxilamina o una amina prima  
10 ria o secundaria a seguido por reducción y, si se desea, ha-  
cer reaccionar el producto con un aldehído en presencia de  
un agente reductor, oxidar el producto para dar el S-óxido  
o S-dióxido correspondiente y/o introducir un sustituyente  
en las posiciones 4 y/o 9 si  $R^1$  y/o  $R^4$  en la fórmula del  
15 producto son hidrógeno.

2ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVA-  
DOS DE TETRAHIDROTIOPIRANO[2,3-b]INDOL.

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

20 Esta Memoria consta de setenta y dos hojas  
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 03.OCT.1979

P.A.

Oscar de Elzaburu  
Por Poder.

25

107