

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

RAN 4022/7-000

19 ES	11	NUMERO	433172	10 A1
	21			
	22	FECHA DE PRESENTACION	20 DIC. 1974	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 18030/73	21-12-73	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS HETEROCICLICOS CONTENIENDO AZUFRE"
---

71 SOLICITANTE (S) F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.
---

DOMICILIO DEL SOLICITANTE BASILEA (Suiza)
--

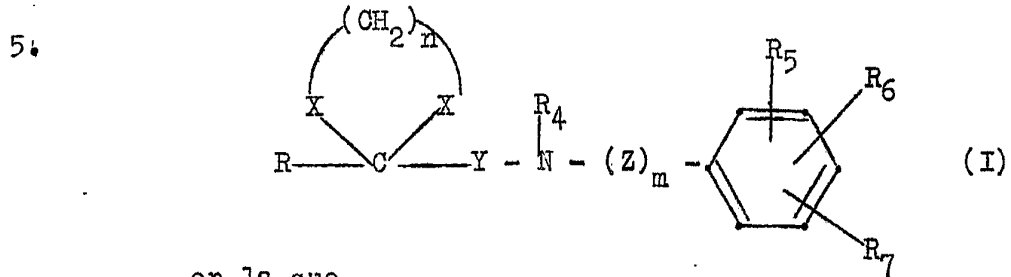
72 INVENTOR (ES) HENRI RAMUZ
---------------------------------

73 TITULAR (ES) F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.
--

74 REPRESENTANTE D. JAIME ISEAN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.
--

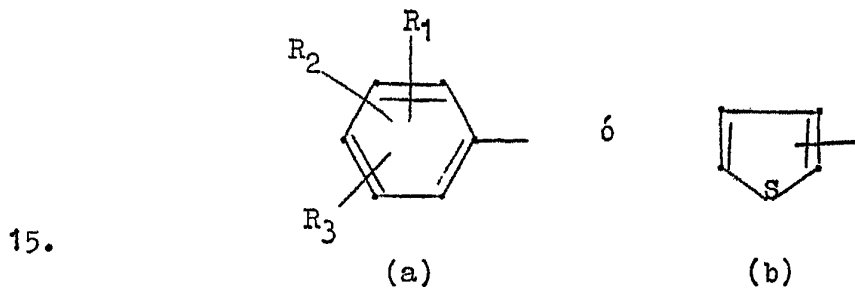
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos que contienen azufre de la fórmula general



en la que

10. R representa un grupo de la fórmula



en donde

20.  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representan cada uno, un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo de alquilo inferior, alcoxilo inferior, aril-alcoxilo inferior, ariloxilo, fenilo, nitro, amino, alquiltio inferior, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, di-alquilamino inferior, alcancilamino inferior, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, hidroximetilo, alcanciloxilo inferior, amido, alcancilo inferior, sulfamoilo, mono-ó di-alquilo inferior-sulfamoilo, amino-

25.

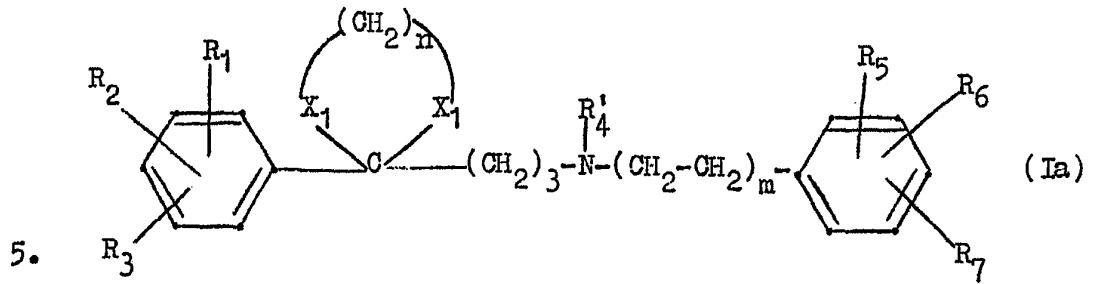
- carboniloxilo, mono- ó di-alquilo inferior-aminocarboniloxilo o alquilamino inferior-alquilo inferior o bien, dos radicales  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  vecinos juntos
5. representan un grupo de metilendioxilo, etilendioxilo o butadien-1,3-ileno-1,4;
- $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior;
- $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  representan cada uno, un átomo de hidrógeno o halógeno; o un grupo de alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo o benciloxilo o bien, dos radicales  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  vecinos juntos representan un grupo de metilendioxilo o etilendioxilo;
- 10.
15. X representa un átomo de azufre, SO o SO<sub>2</sub>;
- Y representa un grupo alifático de cadena lineal o ramificada, eventualmente substituído por hidroxilo, que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, de los cuales de 2 a 4 se hallan en la cadena y
20. Z representa un grupo alifático de cadena lineal o ramificada, eventualmente substituído por hidroxilo, que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, de los cuales de 1 a 4 se hallan en la cadena;
25.  $\underline{m}$  representa 0 ó 1;
- y
- $\underline{n}$  representa 2 ó 3;
- y a sus sales de adición de ácido, así como a un proce -

dimiento para su preparación.

- La expresión "alquilo inferior" tal como se utiliza en esta descripción y reivindicaciones anexas significa grupos alquílicos de 1 a 6 átomos de carbono, lineales o ramificados (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario, amilo, hexilo y similares). El término "alcoxilo inferior" significa grupos de éter alquílico inferior, donde la fracción "alquilo inferior" tiene el significado que se le ha asignado antes. El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo. El término "alcanoilo inferior" significa grupos alcanóilicos de 6 átomos de carbono a lo sumo (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo y similares). El término "arilo" significa fenilo insustituido o sustituido, eligiéndose el sustituyente o los sustituyentes entre halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro y amina.
- La expresión que se utiliza más adelante "átomo o grupo partiente" significa átomos y grupos conocidos como, por ejemplo, halógeno (de preferencia, bromo o cloro), arilsulfoniloxilo (como por ejemplo toxiloxilo), alquilsulfoniloxilo (como por ejemplo mexiloxilo) o un grupo epoxídico y similares.

- Los compuestos preferidos de la fórmula I son, por ejemplo, aquellos de la fórmula general siguiente :



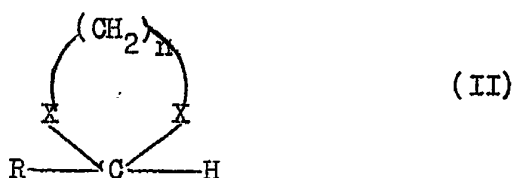


en donde

10.  $R_1-R_7$  y  $m$  tienen el significado antes indicado,  
 $R_4'$  representa un grupo de metilo o etilo y  
 $X_1$  representa un átomo de azufre o  $SO_2$ .

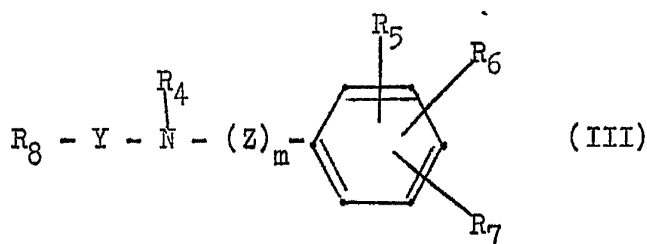
15. Los compuestos preferidos que abarca la fórmula Ia son aquellos en donde uno de los radicales  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno y los otros radicales representan cada uno, un grupo de alcoxilo inferior, especialmente metoxilo, o juntos representan un grupo butadien-1,3-ileno-1,4- y aquellos en donde dos de los radicales  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno y el tercer radical representa un grupo nitro y uno de los radicales  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  representan un átomo de hidrógeno y los otros dos radicales representan, cada uno, un grupo de alcoxilo inferior, especialmente metoxilo. Un compuesto especialmente preferido es el 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamino.

25. Según el procedimiento proporcionado por el presente invento, los derivados que contienen azufre antes citados (o sea, los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido) se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que

5. R, X y n tienen el significado antes indicado, con un compuesto de la fórmula general



10.

en la que

R<sub>4</sub>-R<sub>7</sub>, Y, Z y m tienen el significado antes indicado y

15. R<sub>8</sub> representa un átomo o grupo partiente, oxidando, si se quiere, un compuesto de la fórmula I en el que X signifique un átomo de azufre, para formar un compuesto de la fórmula I en el que X signifique SO ó SO<sub>2</sub>; sometiendo a N-alquilación inferior, si se quiere, un compuesto de la fórmula I en el que R<sub>4</sub> signifique un átomo de hidrógeno; convirtiendo, si se quiere, un grupo de alcoxilo inferior o un grupo de arilo-alcoxilo inferior en un grupo de hidroxilo; reduciendo, si se quiere, un grupo nitro a grupo amino; saponificando, si se quiere, un grupo ciano para convertirlo en grupo carboxílico,

20. esterificando, amidando o reduciendo, si se quiere, un grupo carboxílico, eterificando, esterificando o carba - molando, si se quiere, un grupo hidroxílico; sometiendo a mono- o di-alquilación inferior, si se quiere, un grupo amino; oxidando si se quiere, un grupo alquiltio

25.

para convertirlo en grupo de alquilsulfonilo; y convirtiendo, también, si se quiere, una base obtenida en una sal de adición de ácido.

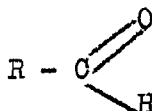
- La reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III, según el procedimiento, puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida. La reacción se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones reaccionales y a una temperatura comprendida entre alrededor de  $-80^{\circ}\text{C}$  y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, de preferencia entre alrededor de  $0^{\circ}\text{C}$  y alrededor de  $50^{\circ}\text{C}$  y especialmente alrededor de la temperatura del ambiente. En calidad de disolventes pueden citarse éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurfano, dioxano o similares), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno, etc.), dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o similares. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base fuerte como butil-litio, un compuesto de Grignard, sodio o hidruro sódico. Cuando X representa un átomo de azufre se utiliza convenientemente una base especialmente fuerte como butil-litio o un compuesto de Grignard.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Los materiales de partida de las fórmulas II y III son parcialmente conocidos y parcialmente nuevos. Aquellos que son nuevos forman parte también del presente invento. Los nuevos compuestos pueden prepararse en forma de por sí conocida, o sea, en forma análoga a la preparación de los compuestos conocidos.
- 25.

Los compuestos de la fórmula II, en donde X

representa un átomo de azufre, pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un aldehído de la fórmula general

5.



en la que

R tiene el significado antes indicado, con etanditiol o propanditiol. La reacción se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, cloroformo) y a una temperatura inferior a la temperatura del ambiente.

10.

15.

20.

Los compuestos de la fórmula II, en donde X representa SO o SO<sub>2</sub>, pueden prepararse oxidando un compuesto respectivo de la fórmula II, en donde X representa un átomo de azufre. La oxidación puede llevarse a cabo, convenientemente, en un disolvente apropiado, utilizando un perácido tal como ácido peracético, ácido perftálico, ácido m-cloroperbenzoico o similares. El ácido peracético puede formarse, por ejemplo, in situ, a partir de ácido acético glacial y peróxido de hidrógeno.

25.

La conversión de un compuesto de la fórmula I, en donde X representa un átomo de azufre, en un compuesto de la fórmula I, en donde X representa SO o SO<sub>2</sub>, puede llevarse a cabo mediante oxidación, en un disolvente apropiado, con un perácido tal como el ácido peracético, ácido perftálico, ácido m-cloroperbenzoico o similares. El ácido peracético puede formarse, por ejemplo, in situ, a partir de ácido acético glacial y peróxido de hidrógeno.

- Los compuestos de la fórmula I, en donde  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, pueden someterse a N-alquilación inferior en forma de por sí conocida; por ejemplo, utilizando un haluro de alquilo inferior. En este procedimiento, el compuesto particular de la fórmula I se hace reaccionar directamente, de conveniencia, con el haluro de alquilo a una temperatura baja.
- 5.

- La conversión de un grupo de alcoxilo inferior o un grupo de aril-alcoxilo inferior en un grupo hidroxílico puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo, mediante calentamiento con un ácido halohídrico concentrado, especialmente con ácido bromhídrico en ebullición constante.
- 10.

- La reducción de un grupo nitro a un grupo amino puede llevarse a cabo por vía química o catalítica en forma de por sí conocida; por ejemplo, utilizando estaño/ácido clorhídrico o hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble. La hidrogenación se lleva a cabo, de preferencia, en un alcohol, especialmente etanol, en presencia de carbón paladiado u óxido de platino bajo presión normal a la temperatura del ambiente.
- 15.
- 20.

La saponificación de un grupo ciano puede llevarse a cabo utilizando un ácido o una base en forma de por sí conocida.

- La esterificación o amidación de un grupo carboxílico puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo, mediante tratamiento con un alcohol apropiado o una amina apropiada.
- 25.

Un grupo amino presente puede alquilarse en la

forma anteriormente descrita o puede acilarse mediante tratamiento con un haluro de ácido o anhídrido de ácido en forma de por sí conocida.

5. La esterificación o esterificación de un grupo hidroxílico presente puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo, mediante reacción con un haluro apropiado o con un haluro de ácido apropiado o anhídrido de ácido.

10. La reducción de un grupo carboxílico puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo utilizando diborano o hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico inerte.

15. La oxidación de un grupo alquiltio puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo, utilizando peróxido de hidrógeno.

20. Los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en sales de adición de ácido mediante tratamiento, por ejemplo, con un ácido inorgánico tal como un ácido halohídrico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido fosfórico o similares con un ácido orgánico como ácido oxálico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metansulfónico o similares. De entre las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I, se prefieren las sales de adición de ácido aceptables en farmacia. Cuando en el curso del procedimiento de este invento se obtiene una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula I, esta sal puede convertirse en la base libre de forma conocida (por ejemplo, mediante tratamiento con álcali)
- 25.

y, si se desea, la base libre puede convertirse en otra sal de adición de ácido.

5. Los compuestos de la fórmula I que contienen un átomo de carbono asimétrico pueden estar presentes en forma racémica u ópticamente activa y se entenderá que este invento no solo incluye la forma racémica sino también la forma ópticamente activa. Si se desea, puede resolverse un racemato en los antípodos ópticos en forma de por sí conocida; por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de las sales respectivas con un ácido ópticamente activo.
- 10.

15. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido poseen valiosas propiedades dilatadoras de las coronarias y pueden, por consiguiente, utilizarse, entre otros aspectos, para el tratamiento de la angina de pecho.

La actividad dilatadora de las coronarias puede medirse con el método siguiente:

20. Se emplean para los experimentos perros bastardos de 28 a 38 kg de peso. Se narcotizan los animales de ensayo con unos 30 mg/kg i.v. de pentobarbital y se mantiene la narcosis con cloralosa-uretano. Se hace que los animales respiren artificialmente con aire del ambiente y después de abrir el tórax se pone el corazón al descubierto y se sitúa alrededor del ramo circunflejo de la arteria coronaria izquierda una "flowprobe" o sonda de fluencia, previamente calibrada, de un flujo-metro electromagnético, para medir la cantidad de sangre que pasa. La presión sanguínea arterial se mide por me -
- 25.

5. dio de un catéter en la arteria femoral con transductor de presión. Se cose además sobre la periferia del ventrículo izquierdo una tira medidora de la dilatación calibrada, para medir directamente la fuerza contractiva del miocardio. La onda pulsátil de la presión sanguínea dispara un tacógrafo para la medición de la frecuencia cardíaca. Los compuestos se administran por vía intravenosa, los solubles en agua disueltos en solución isotónica de cloruro sódico y los insolubles en agua disueltos en propilenglicol, o los compuestos se administran como suspensión en goma arábiga por vía intraduodenal. La acción máxima de un compuesto se calcula, después de cada dosificación en porcentaje del valor inicial y se representa gráficamente. En la medición del riego coronario se observa también cuidadosamente la duración de la actividad.

En la tabla que sigue están compendiados los resultados obtenidos, "n" indica el número de animales utilizados.

20.	Compuesto	DL 50 mg/kg p.o.	Aumento del flujo coronario(CF)				n:
			1 mg i.v.		3 mg i.v.		
			CF %	Duración en minutos	CF %	Duración en minutos	
25.	N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina	250- 500	+138,6 +8,4	10,4 +1,6	+109 +11,8	23,4 +5,5	5
	1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina	250- 500	+142,6 +23,3	20,2 +3,9	+230,4 +20,9	54,0 +8,6	5
	N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(2-naftil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina	250- 500	+213	25	+194	45	2

Compuesto	DL 50 mg/kg p. o.	Aumento del flujo coronario (CF)				n:
		1 mg i.v.		3 mg i.v.		
		CF %	Dura- ción en minu- tos	CF %	Dura- ción en minu- tos	
5. 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-di- metoxifenetil)-2-(m-nitrofenil)- -N-metil-m-ditian-2-propilamina	500- 1000	+202	25	+170	30	2
1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-di- metoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxi- fenil)-N-etil-m-ditian-2-pro- pilamina	500- 1000	+197	8	+267	15	2

10. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden hallar empleo como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos productos en asociación con un material de vehículo farmacéutico inerte compatible.
15. Este material de vehículo puede ser un material orgánico o inorgánico, apto para la administración enteral o parenteral, como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselinas, etc. Los
20. preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes, como agentes de conservación, estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para modificar la presión osmótica o amortiguadores.
- 25.

La dosis diaria para administración oral se halla entre unos 10 y 200mg. La dosis diaria para administración intravenosa se halla entre 1 y 20mg aproximadamente.

Sin embargo, las dosificaciones indicadas deben entenderse únicamente como ejemplos y pueden variarse según la gravedad del caso tratado y el criterio del facultativo.

5. Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

EJEMPLO 1

10. Se disuelven en 1250 cc de cloroformo 74,7 g de aldehído 3,4-dimetoxibenzoico, se trata la solución con 50 cc de 1,3-propanditiol y, agitando, se la enfria hasta 0°C. Se añaden 20 cc de eterato de trifluoruro de boro y se deja reposar durante 18 horas en el refrigerador. Luego se lava la mezcla por tres veces sucesivamente con 500 cc de una solución de hidróxido potásico al 7 % y 500 cc de una solución de cloruro sódico al 10%. Se combinan los extractos orgánicos, se secan con sulfato de magnesio y se evapora. Recristalizando el residuo dos veces a partir de éter, se obtienen 102,6 g de 2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano, con punto de fusión 99-101°C.

20. De manera análoga pueden prepararse los ditianos siguientes :

- 2-(o-metoxifenil)-m-ditiano: punto de fusión 126-127°C  
(a partir de cloruro de metileno/éter isopropílico);  
2-fenil-m-ditiano: punto de fusión 72-73°C (a partir de cloruro de metileno/éter isopropílico);  
25. 2-(p-clorofenil)-m-ditiano: punto de fusión 87-88°C  
(a partir de cloruro de metileno/éter isopropílico);  
2-(m-metoxifenil)-m-ditiano: punto de fusión 62-63°C  
(a partir de éter isopropílico);

- 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-m-ditiano: punto de fusión  
88-89°C (a partir de cloruro de metileno/éter iso -  
propílico);
5. 2-(m-clorofenil)-m-ditiano: punto de fusión 63-64°C  
(a partir de ciclohexano);
- 2-(3,5-dimetoxifenil)-m-ditiano: punto de fusión 90-91°C  
(a partir de ciclohexano);
- p-(m-ditiano-2-il)-N,N-dimetilanilina: punto de fusión  
118-119°C (a partir de ciclohexano);
10. 2-(m-nitrofenil)-m-ditiano: punto de fusión, 117-118°C  
(a partir de cloruro de metileno/metanol);
- 2-(3,4-metilendioxfenil)-m-ditiano: punto de fusión,  
86-87°C (a partir de ciclohexano);
- 2-p-tolil-m-ditiano: punto de fusión 89-90°C (a partir  
15. de éter/hexano),
- 2-(m-bromofenil)-m-ditiano: punto de fusión 78-79°C  
(a partir de ciclohexano);
- 2-(2-naftil)-m-ditiano: punto de fusión, 110-111°C  
(a partir de ciclohexano);
20. 2-(2,4,5-trimetoxifenil)-m-ditiano: punto de fusión,  
156-157°C (a partir de cloruro de metileno/metanol);
- 2-(p-fluorofenil)-m-ditiano: punto de fusión, 105-106°C  
(a partir de ciclohexano);
- 2-(4-bifenilil)-m-ditiano: punto de fusión 148-151°C  
25. (a partir de tetrahidrofurano/ciclohexano);
- 2-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-p-tolil)-m-ditiano, punto de  
fusión 103-104°C (a partir de ciclohexano);
- 2-(1-naftil)-m-ditiano: punto de fusión 147-148°C  
(a partir de ciclohexano);

- 2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-m-ditiano: punto de fusión, 168-170°C (a partir de ciclohexano);
- 2-(4-benciloxi-3-metoxifenil)-m-ditiano: punto de fusión 118-119°C (a partir de ciclohexano);
5. 2-(2-tienil)-m-ditiano: punto de fusión 74-75°C (a partir de ciclohexano);
- 2-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-m-tolil)-m-ditiano: punto de fusión, 69-71°C (a partir de heptano);
- 2-(p-isopropilfenil)-m-ditiano: punto de fusión 58-59°C (a partir de hexano);
10. 2-(3,4-xilil)-m-ditiano: punto de fusión 74-75°C (a partir de éter de petróleo);
- 2-(3-butoxi-4-metoxifenil)-m-ditiano;
- 2-(4-etoxi-3-metoxifenil)-m-ditiano: punto de fusión 88-90°C (a partir de cloruro de metileno/éter isopropílico);
15. m-(m-ditiano-2-il)-benzonitrilo: punto de fusión 84-86°C (a partir de éter isopropílico);
- 6-(m-ditiano-2-il)-1,4-benzodioxan: punto de fusión 140-142°C (a partir de cloruro de metileno/éter isopropílico);
20. 2-(4-metoxi-m-tolil)-m-ditiano: punto de fusión 75-77°C (a partir de ciclohexano).

EJEMPLO 2

25. Se disuelven en 470 cc de ácido acético glacial 60 g de 2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano (preparado según el ejemplo 1) y se trata la solución, a la temperatura del ambiente, con 235 cc de peróxido de hidrógeno al 30%, lo que hace que la temperatura de la solución suba hasta unos

- 40°C. Se deja reposar la solución a la temperatura del ambiente durante una noche y luego se la calienta a 100°C durante 2 horas. Después del enfriamiento hasta la temperatura del ambiente, se separa por filtración bajo vacío el precipitado cristalino, se le lava con un poco de ácido acético glacial, se le seca en vacío a 60°C durante una noche y luego se le recristaliza de acetonitrilo. Se obtienen 57,1 g de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano, con punto de fusión de 243-245°C.
- 5.
10. De manera análoga pueden prepararse los tetraóxidos de ditiano siguientes :
- 1,1,3,4-tetraóxido de 2-(m-bromofenil)-m-ditiano :  
punto de fusión 230-231°C (a partir de acetonitrilo);
- 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(p-fluorofenil)-m-ditiano: punto de fusión 283-284°C (a partir de acetonitrilo);
15. 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(m-nitrofenil)-m-ditiano: punto de fusión 256-257°C (a partir de acetonitrilo);
- 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-m-ditiano: punto de fusión > 310°C (a partir de acetonitrilo);
20. 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(2-naftil)-m-ditiano: punto de fusión 277-278°C (a partir de acetona/acetonitrilo);
- 1,1,3,3-tetraóxido de 2-p-tolil-m-ditiano: punto de fusión 284-285°C (a partir de acetonitrilo);
- 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(4-benciloxi-3-metoxifenil)-m-ditiano: punto de fusión, 220-223°C (a partir de acetona/acetonitrilo);
25. 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-1,3-ditiolano: punto de fusión 194-196°C (a partir de acetona/acetonitrilo);

- 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-metilendioxfenil)-m-ditiano:  
punto de fusión > 300°C (a partir de acetona/acetonitrilo);
- 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(2'-tienil)-m-ditiano: punto de fusión 300°C (a partir de acetona/acetonitrilo);
5. 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-diclorofenil)-m-ditiano:  
punto de fusión 254-255°C (a partir de ácido acético glacial/agua).
10. 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-m-tolil)-m-ditiano: punto de fusión 239-242°C (a partir de ácido acético glacial/agua)
- 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(p-isopropilfenil)-m-ditiano:  
punto de fusión, 204-205°C (a partir de acetonitrilo/etanol);
15. 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-xilil)-m-ditiano: punto de fusión 268-269°C (a partir de acetonitrilo/metanol);
- 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3-butoxi-4-metoxifenil)-m-ditiano:  
punto de fusión 225-227°C (a partir de ácido acético glacial/agua);
20. 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(4-etoxi-3-metoxifenil)-m-ditiano:  
punto de fusión 242-244°C (a partir de acetona/acetonitrilo);
- 1',1',3',3'-tetraóxido de m-(m-ditiano-2'-il)-benzonitrilo:  
punto de fusión 259-260°C (a partir de ácido acético glacial/agua);
25. 1',1',3',3'-tetraóxido de 6-(m-ditiano-2'-il)-1,4-benzodioxano:  
punto de fusión 232°C (descomposición) (a partir de ácido acético glacial/agua);
- 1',1',3',3'-tetraóxido de 2-(4-metoxi-m-tolil)-m-ditiano:

punto de fusión 225<sup>o</sup>-227<sup>o</sup>C (a partir de ácido acético glacial/agua).

EJEMPLO 3

- En un matraz de sulfonación y bajo atmósfera de argón se enfrían hasta -60<sup>o</sup> C 19,2 g de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-m-ditiano (preparado según el Ejemplo 1) y 200 cc de tetrahidrofurano y se trata la mezcla despacio con 33 cc de butil-litio en hexano. A continuación se la agita durante 2 horas a -20<sup>o</sup>C. En el curso de 15 minutos y a -70<sup>o</sup>C se instila una solución de 18 g de N-(3-cloro-propil)-3,4-dimetoxi-N-metil-fenotilamina en 200 cc de tetrahidrofurano y se deja reposar por 18 horas a -20<sup>o</sup>C, en un refrigerador de baja temperatura, y luego por 3 horas a la temperatura del ambiente. A continuación se vierte la solución reaccional en agua y se la extrae tres veces con éter. Los extractos etéreos se extraen tres veces con 250 cc de ácido clorhídrico 1 N. Se tratan los extractos ácidos con hidróxido sódico 3 N hasta pH > 12 y se extrae con éter el aceite que se separa. Se echan sobre sulfato de magnesio los extractos orgánicos y se evaporan. El aceite así obtenido (30 g) se disuelve en acetato de etilo y se trata con bromuro de hidrógeno etéreo. Recristalizando de etanol el precipitado que se separa, se obtiene bromhidrato de N-(3,4-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina, con punto de fusión de 170-172<sup>o</sup> C.

Análisis para  $C_{26}H_{37}NO_4S_2 \cdot HBr$

Calculado	: C 54,54	H 6,69	N 2,45	Br 13,95
Hallado	: C 54,54	H 6,74	N 2,31	Br 14,05

La N-(3-cloropropil)-3,4-dimetoxi-N-metil-fenotilamina empleada como material de partida puede prepararse de la manera siguiente :

Se disuelven en 1000 cc de dimetilformamida

5. 292,5 g de N-metil-homoveratrilamina y se trata la solución con 415 g de carbonato potásico anhidro. Se agita la mezcla a 52°C, se la trata con 237 g de 1,3-bromo-2-propano en 500 cc de dimetilformamida, se la agita a la temperatura del ambiente por 4 horas más y se la vierte en
10. 6 litros de agua. El aceite separado se extrae por tres veces con 2 litros de éter cada vez. Se secan los extractos orgánicos con sulfato de magnesio y se evaporan en vacío. El aceite que queda se destila con una bomba de difusión de mercurio a 0,005 Torr, entre 69° y 70° C. Se obtienen 206,7 g de N-(3-cloropropil)-3,4-dimetoxi-N-metil-fenotilamina, de punto de ebullición 69-70° C / 0,005 Torr.
- 15.

De manera análoga a la que se ha descrito en este ejemplo, pueden prepararse los compuestos siguientes :  
clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(m-metoxi-

20. fenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina: punto de fusión, 113-115° C (a partir de acetona);  
clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina: punto de fusión 147-150° C (a partir de acetona);
25. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(p-metoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina: punto de fusión 160-161° C (a partir de acetona);  
clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(o-metoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina: punto de fusión,

- 151-152° C (a partir de acetona);  
clorhidrato de 2-(p-clorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-  
-N-metil-m-ditian-2-propilamina: punto de fusión,  
137-139° C (a partir de acetona);
5. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-fenil-  
-m-ditian-2-propilamina: punto de fusión 170-172° C  
(a partir de acetona);  
clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(3,4-  
-metilondioxifenil)-m-ditian-2-propilamina: punto de  
10. fusión, 139-141° C (a partir de acetona);  
clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(p-to-  
lil)-m-ditian-2-propilamina: punto de fusión, 139-141°  
C (a partir de acetona);  
clorhidrato de 2-(m-clorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-  
-N-metil-m-ditian-2-propilamina: punto de fusión,  
15. 108-110° C (a partir de acetona);  
oxalato (1:1) de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,5-dimeto-  
xifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina: punto de fu-  
sión, 155-156° C (a partir de acetona);
20. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(p-dimetil-ami-  
nofenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina: punto de fu-  
sión 183-184° C (a partir de acetona);  
clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(2-naf-  
til)-m-ditian-2-propilamina: punto de fusión 195-196° C  
25. (a partir de acetona);  
clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(2,4,5-  
-trimetoxifenil)-m-ditian-2-propilamina: punto de fu-  
sión 156-158° C (a partir de acetona);  
clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(p-fluorofenil)-

- N-metil-m-ditian-2-propilamina: punto de fusión, 138-139° C (a partir de acetona);  
oxalato (1:1) de 2-(4-bifenilil)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-  
-N-metil-m-ditian-2-propilamina: punto de fusión 167-  
169° C (a partir de acetona);
5. clorhidrato de N-(p-clorofenetil)-N-metil-2-fenil-m-ditian-2-propilamina: punto de fusión 145-147° C (a partir de acetona); partiendo de 2-fenil-m-ditiano y N-(3-cloropropil)-4-cloro-N-metil-fenetilamina;
10. clorhidrato de N-metil-N-fenetil-2-fenil-m-ditian-2-propilamina: punto de fusión 136-137° C (a partir de acetona); partiendo de 2-fenil-m-ditiano y N-(3-cloro-propil)-N-metil-fenetilamina (de punto de ebullición 78° - 80° C/0,001 Torr);
15. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-fenil-m-ditian-2-etilamina: punto de fusión 172-174° C (a partir de acetona); partiendo de 2-fenil-m-ditiano y N-(2-cloroetil)-3,4-dimetoxi-N-metil-fenetilamina;
20. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(2-tienil)-m-ditian-2-propilamina: punto de fusión 138-140° C (a partir de acetona);  
oxalato (1:1) racémico de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)N,beta-dimetil-m-ditian-2-propilamina, con punto de fusión 138-139° C (a partir de acetona/acetato de etilo), partiendo de 2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano y N-(3-cloro-2-metilpropil)-3,4-dimetoxi-N-metilfenetilamina;
25. 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[4-(3,4-dimetoxifenil)-butil]-N-metil-m-ditian-2-propilamina.

EJEMPLO 4

- Se suspenden en 180 cc de dioxano absoluto 35,2 g de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano (preparado según el Ejemplo 2) y se trata la suspensión con 2,53 g de sodio. Se hierve la mezcla bajo argón durante 20 horas, con lo que el sodio entra completamente en solución. Se añaden luego a la temperatura del ambiente 27,2 g de N-(3-cloropropil)-3,4-dimetoxi-N-metil-fonetilamina (preparada según el Ejemplo 3), se agita la solución turbia durante una hora a la temperatura del ambiente y se la hierve en reflujo durante 3 horas. Se vierte la mezcla en agua con hielo y se la extrae por tres veces con acetato de etilo. Luego se combinan los extractos de acetato de etilo y se extraen tres veces con ácido clorhídrico 1 N. Se alcalinizan los extractos ácidos y se extraen tres veces con cloroformo. Se combinan los extractos clorofórmicos, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. El residuo cristalino, recristalizado de metanol, da cristales con punto de fusión de 143<sup>o</sup>-145<sup>o</sup>C.
5. Para la preparación del clorhidrato, se disuelve la base en acetona y se la trata con 20 cc de cloruro de hidrógeno dioxano en un baño de hielo. Se separa por filtración bajo vacío la sal cristalina y se la recristaliza de acetonitrilo/acetona (1:3). El clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditiano-2-propilamina así obtenido se seca durante la noche en alto vacío, a 120<sup>o</sup>C. Se obtienen 38,9 g de una sustancia con punto de fusión de 167<sup>o</sup>-169<sup>o</sup>C.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Análisis :

Calculado : C 52,74 H 6,47 N 2,36 Cl 5,99 S 10,83  
Hallado : C 52,58 H 6,58 N 2,16 Cl 6,19 S 10,53

De manera análoga a la descrita en este ejemplo pueden prepararse los compuestos siguientes :

5. oxalato (1:1) de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(2-naftil)-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 190<sup>o</sup>-191<sup>o</sup>C (a partir de acetona-metanol);
10. oxalato (1:1) de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 146-148<sup>o</sup> C (a partir de acetona-acetato de etilo);
15. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(m-bromofenil)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 158-160<sup>o</sup> C (a partir de cloruro de hidrógeno metanólico y acetato de etilo);
20. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(m-nitrofenil)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 212-214<sup>o</sup> C (a partir de acetona);
20. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(p-fluorofenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina, con punto de fusión 234-236<sup>o</sup>C (a partir de metanol);
25. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-fenil-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 149<sup>o</sup> C, con descomposición (a partir de metanol);
25. oxalato (1:1) de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-etil-m-ditian-2-pro-

- pilamina, de punto de fusión 177<sup>o</sup>-179<sup>o</sup>C (a partir de metanol y acetona), [partiendo de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano y N-(3-cloropropil)-3,4-dimetoxi-N-etil-fenetilamina];
5. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-isopropilfenil)-N-metil-m-ditiano-2-propilamina, de punto de fusión 225-227<sup>o</sup> C (a partir de cloruro de hidrógeno en dioxano y acetato de etilo); oxalato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenil)-
10. -2-(3-trifluorometil-fenil)-N-metil-m-ditiano-2-propilamina, de punto de fusión 128-130<sup>o</sup>C (a partir de acetona);
- 1,1,3,3-tetraóxido de N,2-bis-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditiano-2-propilamina;
15. 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[4-(3,4-dimetoxifenil)-butil]-m-ditiano-2-propilamina;
- clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-2-(3,4-xilil)-m-ditiano-2-propilamina de punto de fusión 176-178<sup>o</sup> C (a partir de acetonitrilo);
20. 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3-butoxi-4-metoxifenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditiano-2-propilamina de punto de fusión 84<sup>o</sup>-85<sup>o</sup>C (a partir de metanol/éter isopropílico);
- clorhidrato de 1',1',3',3'-tetraóxido de N-[3-(2'-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano-2'-il)-propil]-N-metil-1,4-benzodioxan-6-etilamina de punto de fusión 208<sup>o</sup>-210<sup>o</sup>C (a partir de acetonitrilo);
25. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-[4-(3,4-dimetoxifenil)-butil]-2-(p-isopropilfenil)-N-metil-m-ditiano-

-2-propilamina, de punto de fusión 148<sup>o</sup>-150<sup>o</sup>C (a partir de acetato de etilo/cloruro de hidrógeno en dioxano);

5. 1,1,3,3-tetraóxido racémico en 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metilpropil]-N-metil-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 115-117<sup>o</sup>C;
10. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(4-etoxi-3-metoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 190<sup>o</sup>-192<sup>o</sup>C (a partir de acetonitrilo);
- clorhidrato de 1',1',3'3'-tetraóxido de m- { 2'-[3-(3,4-dimetoxifenetil)-metilamino]-propil]-m-ditian-2'-il } -benzonitrilo, de punto de fusión 160<sup>o</sup>C (descomposición)
15. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(1,4-benzodioxan-6-il)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 201<sup>o</sup>-204<sup>o</sup>C;
- clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(4-metoxi-m-tolil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 146<sup>o</sup>C (descomposición) (a partir de acetona);
20. clorhidrato de 1',1',3'3'-tetraóxido de m- { 2'-[3-(3,4-dimetoxifenil)-butil]-metilaminopropil]-m-ditian-2'-il } -benzonitrilo, de punto de fusión 120<sup>o</sup>-122<sup>o</sup>C (a partir de agua);
25. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-N-(p-metilfenetil)-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 169<sup>o</sup>-171<sup>o</sup>C (a partir de acetona/acetato de etilo).

EJEMPLO 5

- Se agitan bajo argón 6,08 g de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-metilendioxfenil)-m-ditiano (preparado según el ejemplo 2) con 25 cc de dimetilformamida absoluta y se trata la mezcla con 0,8 g de una suspensión al 55% de hidruro sódico. Se deja reaccionar la mezcla a la temperatura del ambiente por media hora y luego a 40° C por una hora. Después del enfriamiento hasta la temperatura del ambiente, se añaden 4,8 g de N-(3-cloropropil)-3,4-dimetoxi-N-metil-fenetilamina (preparado según el ejemplo 3) y se calienta la mezcla a 100° C durante 16 horas. La mezcla enfriada se vierte a continuación sobre hielo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan con agua los extractos orgánicos, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan en vacío. El aceite residual se disuelve en acetona y se trata con 5 cc de una solución 6 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se separa por filtración bajo vacío el precipitado y se recristaliza de acetona. Se obtienen 7,5 g de clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-3,4-dimetoxifenetil-N-metil-2-(3,4-metilendioxfenil)-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 247-248°C.

Análisis:

	Calculado :	C 52,12	H 5,95	N 2,43
25.	Hallado :	C 51,91	H 5,86	N 2,23

De manera análoga a la descrita en este ejemplo pueden prepararse los compuestos siguientes:

clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-n-metil-2-p-tolil-m-ditian-2-propilamina, de

- punto de fusión 203-207° C (a partir de acetonitrilo/acetona);
5. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(4-benciloxi)-3-metoxifenil-N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 220-221° C (a partir de etanol);
- clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(2'-tienil)-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 179°-182° C (a partir de acetona);
10. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-diclorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 175°-177° C (a partir de metanol);
15. oxalato (1:1) de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-etilamina, de punto de fusión 202°-204° C (a partir de acetona).

EJEMPLO 6

- De modo análogo al descrito en el ejemplo 3, 4 o 5 pueden prepararse los compuestos siguientes:

20. 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-N-veratril-m-ditian-2-propilamin-oxalato (1:1) de punto de fusión 133-136° C,
25. N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-butilamina-oxalato (1:1) de punto de fusión 134-136° C (en acetona),
- N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-pentilamin-oxalato (1:1) de punto de fusión 109-111° C (en acetona),

- 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[4-(3,4-dimetoxifenil)-propil]-N-metil-m-ditian-2-propilamin-oxalato (1:1) de punto de fusión 116-118°C (en acetona),
- 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-N-(alfa-metil-fenil)-m-ditian-2-propilamin-oxalato (1:1) de punto de fusión 131-132°C (en acetona-acetato de etilo),
5. N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-1,3-ditiolan-2-propilamin-oxalato (1:1) de punto de fusión 150-152°C (en acetona),
10. N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-fenil-m-ditian-2-propilamin-1,1,3,3-tetraóxido-clorhidrato, de punto de fusión 149°C (desc.) en metanol,
- N-(p-clorofenetil)-N-metil-2-fenil-m-ditian-2-propilamina-1,1,3,3-tetraóxido-clorhidrato, de punto de fusión 246-249°C (desc.) en metanol-cloruro de metileno,
15. N-metil-N-fenetil-2-fenil-m-ditian-2-propilamina-1,1,3,3-tetraóxido-clorhidrato, de punto de fusión 165-167°C (en acetona),
- 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-N-veratril-m-ditian-2-propilamina-1,1,3,3-tetraóxido, de punto de fusión 137-139°C (en acetona/etanol),
20. N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditian-2-propilamina-1,1,3,3-tetraóxido-clorhidrato, de punto de fusión 130-132°C (en acetona),
25. Alfa-[(3,4-dimetoxifenetil)-metilamino]-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditian-2-etanol-1,1,3,3-tetraóxido-oxalato racémico (1:1) cristalizado con 1 mol de acetona, punto de fusión 162-164°C,
- N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-

-N-metil-m-ditian-2-propilamina-1,3-dióxido-clorhidrato, de punto de fusión 148-149°C (mezcla de diastereómeros),

5. Alfa-[(3,4-dimetoxifenetil)-metilamino]-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditian-2-etanol-bromhidrato racémico, de punto de fusión 97-99°C,

N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditian-2-propilamina-oxalato de punto de fusión 186-188°C:

10. N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina-bromhidrato de punto de fusión 170-172°C (en etanol),

alfa-///3-[2'-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditian-2'-il]-propil/metilamino/metil/veratrilalcohol-1',1',3',3'-tetraóxido de punto de fusión 132-133°C.

15. N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina-1,1,3,3-tetraóxido de punto de fusión 144°C (en metanol),

N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina.

20. EJEMPLO 7

Se disuelven en 50 cc de ácido acético glacial 10 g de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-pentilamina (preparada según el Ejemplo 6) y se trata la solución a la temperatura del ambiente, con 20 cc de peróxido de hidrógeno al 30%. Al cabo de 3 horas se calienta la mezcla durante 3 horas a 35°C y luego durante 18 horas a 40°C. A continuación se vierte la solución en agua, se la basifica con hidróxido sódico y se la extrae con cloruro de metileno. Después de ex -

25.

- oluir el disolvente, se cromatografía el residuo en gel de sílice con una mezcla de cloroformo y amoníaco saturado con metanol (97:3). El producto resultante se disuelve en acetona y se trata con la cantidad equivalente de ácido oxálico. El precipitado que se origina se recristaliza de acetona-metanol. Se obtiene oxalato (1:1) de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-pentilamina, con punto de fusión de 189<sup>o</sup>-191<sup>o</sup>C.
- 5.
10. Análisis:
- |            |   |       |   |      |   |      |
|------------|---|-------|---|------|---|------|
| Calculado: | C | 53,48 | H | 6,43 | N | 2,08 |
| Hallado :  | C | 53,37 | H | 6,50 | N | 1,87 |
- De manera análoga a la anterior pueden prepararse los compuestos siguientes:
15. oxalato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-butilamina, de punto de fusión 161-163<sup>o</sup> C (a partir de acetona-metanol) (base: 123-126<sup>o</sup> C a partir de etanol),  
partiendo de
20. N-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-butilamina (preparada según el Ejemplo 6),  
bromhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[3-(3,4-dimetoxifenil)-propil]-N-metil-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 138<sup>o</sup>-140<sup>o</sup>C (a partir de acetonitrilo-acetato de etilo),  
partiendo de
25. 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[3-(3,4-dimetoxifenil)-propil]-N-metil-m-ditian-2-propilamina (preparada según el Ejemplo 6).

- clorhidrato racémico de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-beta-dimetil-m-ditian-2-propilamina, con punto de fusión de 183<sup>o</sup>-185<sup>o</sup> C (a partir de acetona-acetato de etilo),
5. partiendo de  
N-(3,4-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-beta-dimetil-m-ditian-2-propilamina (preparada según el Ejemplo 3),
10. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-N-(alfa-metil-fenil)-m-ditian-2-propilamina, con punto de fusión de 185<sup>o</sup>-187<sup>o</sup> C (a partir de acetona-acetato de etilo),  
partiendo de  
2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-N-(alfa-metilfenil)-m-ditian-2-propilamina (preparada según el Ejemplo 6).
15. EJEMPLO 8  
Se calientan en un baño de vapor durante 2 minutos 11,2 g de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]-N-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina (reparada según el Ejemplo 5) con 100 cc de ácido bromhídrico al 48%. Luego se extrae con éter la solución acuosa, se la evapora en vacío y se la destila tres veces aceotrópicamente con etanol-benceno. El residuo se cristaliza en acetona. La masa cristalina así obtenida se recristaliza por tres veces con metanol-acetonitrilo, con lo que se obtiene bromhidrato de 1',1',3',3'-tetraóxido de 4- $\left\{ \begin{array}{l} 2' \\ -\sqrt{3} \end{array} \right\}$ -[(3,4-dimetoxifenil)-metilamino]-propil-m-ditian-2'-il } -metoxifenil, con punto de fusión de 192<sup>o</sup> C (descomposición).
- 20.
- 25.

Análisis para  $C_{25}H_{35}N_8S_2 \cdot HBr$

Calculado : C 48,23 H 5,83 N 2,25

Hallado : C 48,12 H 5,93 N 2,07

- De modo análogo, partiendo de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3-benciloxi-3-metoxifenil)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina puede obtenerse bromhidrato de 1',1',3',3'-tetraóxido de 5- { 2'-[3-(3,4-dimetoxifenetil)-metilamino]-propil]-m-ditian-2'-il } -2-metoxifenol, de punto de fusión 201°C (descomposición) (a partir de acetonitrilo).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 9

- Se disuelven en piridina absoluta 2 g de 1',1',3',3'-tetraóxido de 5- { 2'-[3-(3,4-dimetoxifenetil)-metilaminopropil]-m-ditian-2'-il } -2-metoxifenol y se trata con un exceso de anhídrido acético. Después de reposar durante 16 horas a la temperatura del ambiente, se separa el disolvente mediante evaporación y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice. Se obtiene el 1',1',3',3'-tetraóxido de 5- { 2'-[3-(3,4-dimetoxifenetil)-metilaminopropil]-m-ditian-2'-il } -2-metoxifenil-acetato en forma de un aceite espeso.
- 15.
- 20.

Análisis :

Calculado: C 55,67 H 6,39 N 2,40

Hallado : C 55,22 H 6,41 N 2,23

25.

EJEMPLO 10

Se disuelve 1 g de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditian-2-propilamina en 20 cc de piridina absoluta y se trata con 200 cc de anhídrido acético. Después de 18 horas se concentra la mezcla y se re-

- parte el residuo entre éter y carbonato sódico (5%). Después de la evaporación del disolvente se obtiene 1,2 g de un aceite que se disuelve en 20 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se instila lentamente esta solución a una suspensión de 0,4 g de hidruro de litio-aluminio y 20 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se trata lentamente la mezcla con una solución acuosa de sulfato sódico concentrado y luego se filtra bajo succión. Después de la evaporación del disolvente se reparte el residuo entre éter y agua y se procede a la elaboración final de los extractos orgánicos. Se trata el residuo oleoso con ácido oxálico en acetona/acetato de etilo con lo que cristaliza 1,1,3,3-tetraóxido-oxalato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-etil-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 126°-127°C.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 11

En la forma usual se preparan cápsulas conteniendo los ingredientes siguientes :

20.	N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-etil-m-ditian-2-propilamina	25 mg
	Manitol	115 mg
	Almidón de maíz	40 mg
	Talco	18 mg
25.	Estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
		200 mg

EJEMPLO 12

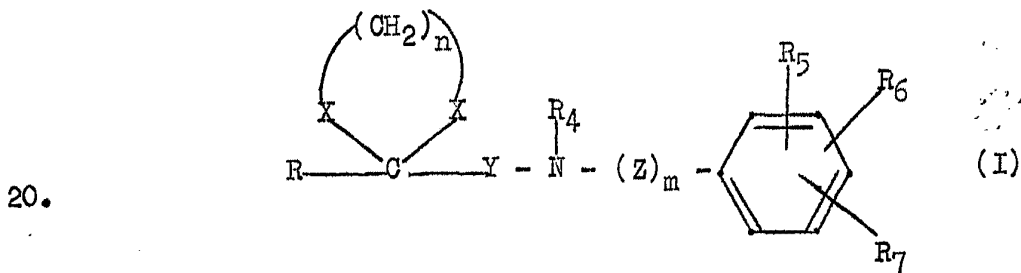
En la forma usual se preparan pastillas conteniendo los ingredientes siguientes :

	1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-dian-2-propilamina	25 mg
	Lactosa	90 mg
5.	Almidón de maíz	75 mg
	Estearato de magnesio	1 mg
	Talco	<u>9</u> mg
		200 mg

REIVINDICACIONES

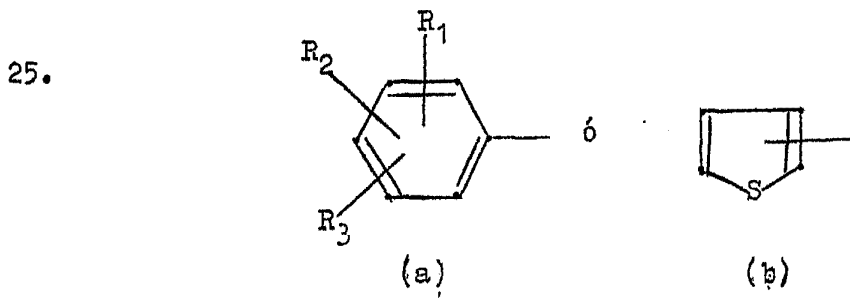
10. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 18030/73 del 21 de diciembre de 1973.

15. 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos conteniendo azufre de la fórmula general



en la que

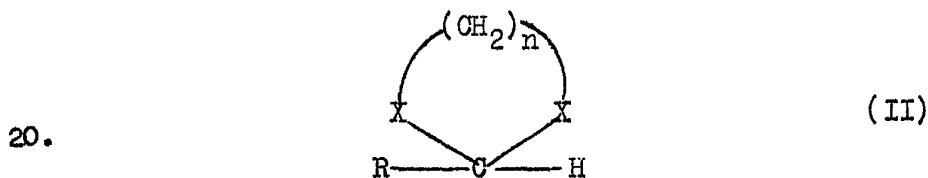
R representa un grupo de la fórmula



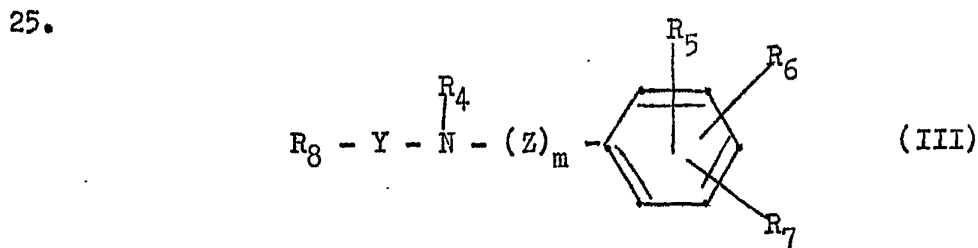
en donde

- $R_1, R_2$  y  $R_3$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo de alquilo inferior, alcoxilo inferior, aril-alcoxilo inferior, ariloxilo, fenilo, nitro, amino, alquiltio inferior, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, di-alquilamino inferior, alcanoilamino inferior, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, alquilsulfenilo inferior, hidroximetilo, alcanoiloxilo inferior, amido, alcanoil inferior, sulfamoilo, mono- ó di-alquilo inferior-sulfamoilo, aminocarboniloxilo, mono- ó di-alquilo inferior-aminocarboniloxilo o alquilamino inferior-alquilo inferior o bien, dos radicales  $R_1, R_2$  y  $R_3$  vecinos juntos representan un grupo de metilendio-xilo, etilendio-xilo o butadien-1,3-ile-no-1,4;
- $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior;
- $R_5, R_6$  y  $R_7$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo de alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo o benciloxilo o bien, dos radicales  $R_5, R_6$  y  $R_7$  vecinos juntos representan un grupo de metilendio-xilo o etilendio-xilo;
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

5. X representa un átomo de azufre, SO o SO<sub>2</sub>;  
Y representa un grupo alifático de cadena lineal o ramificada, eventualmente sustituido por hidroxilo, que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, de los cuales de 2 a 4 se hallan en la cadena y
10. Z representa un grupo alifático de cadena lineal o ramificada, eventualmente sustituido por hidroxilo, que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, de los cuales de 1 a 4 se hallan en la cadena;
- m representa 0 ó 1;
- y
- n representa 2 ó 3,
15. y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



- en la que
- R, X y n tienen el significado antes indicado, con un compuesto de la fórmula general



en la

$R_4-R_7$ , Y, Z y m tienen el significado antes indicado y

$R_8$  representa un átomo o grupo partiente,

5.

oxidar, si se quiere, un compuesto de la fórmula I en el que X signifique un átomo de azufre, para formar un compuesto de la fórmula I en el que X signifique SO o SO<sub>2</sub>; someter a N-alquilación inferior, si se quiere,

10.

un compuesto de la fórmula I en el que  $R_4$  signifique un átomo de hidrógeno; convertir, si se quiere, un grupo de alcoxilo inferior o un grupo de arilo-alcoxilo inferior en un grupo de hidroxilo; reducir, si se quiere, un grupo nitro a grupo amino; saponificar, si se quiere,

15.

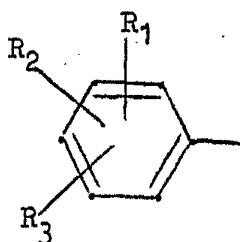
un grupo ciano para convertirlo en grupo carboxílico; esterificar, amidar, o reducir, si se quiere, un grupo carboxílico; eterificar, esterificar o carbamoylar, si se quiere, un grupo hidroxílico; someter a mono- o di-alquilación inferior, si se quiere, un grupo

20.

amino; oxidar, si se quiere, un grupo alquiltio para convertirlo en grupo de alquilsulfonilo; y convertir, también, si se quiere, una base obtenida en una sal de adición de ácido.

25.

2.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula II, en donde R representa un grupo de la fórmula



(a)

5. en la que  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado indicado en la reivindicación 1.
- 3.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque en el grupo de la fórmula (a) uno de los radicales R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan un átomo de hidrógeno y los otros radicales representan, cada uno, un grupo de alcoxilo inferior, de preferencia un grupo de metoxilo, o juntos representan un grupo butadieno-1,3-ileno-1,4.
10. 4.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, inclusive, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula III, en donde uno de los radicales R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan un átomo de hidrógeno y los otros radicales representan, cada uno, un grupo de alcoxilo inferior, de preferencia un grupo de metoxilo.
15. 5.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 inclusive, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula II, en donde X representa un átomo de azufre o SO<sub>2</sub> y n tiene un valor de 3.
20. 6.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 inclusive, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula III, en donde Y representa el grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-.
- 25.

- 7.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 inclusive, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula III, en donde  $(Z)_m$  representa el grupo  $-(CH_2-CH_2)_m$  en el que m representa cero o 1.
- 5.
- 8.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 inclusive, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula III, en donde  $R_4$  representa un grupo metílico o etílico.
- 10.
- 9.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 inclusive, caracterizado porque se utilizan materiales de partida de las fórmulas II a III en donde R representa un grupo 3,4-dimetoxifenílico, X representa  $SO_2$ , n tiene un valor de 3, Y representa un grupo propílico,  $R_4$  representa un grupo metílico, Z representa un grupo etílico, m tiene un valor de 1,  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno y  $R_6$  y  $R_7$  representan cada uno, un grupo metoxílico en las posiciones 3 y 4.
- 15.
- 10.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 inclusive, caracterizado porque se prepara el 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditiam-2-propilamina o una sal de adición de ácido respectiva.
- 20.
- 11.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos conteniendo azufre.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 41 hojas foliadas y es-

critas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 20 Diciembre 1974

p.e.

JAIIME ISERN

p. p.

~~Firmado: JOSE F. NIETO~~

MIA=