

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	451134	10	A1
22	FECHA DE PRESENTACION				

RAN 4022/7-001

PATENTE DE INVENCION

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

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D/A61K		433.172

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)	

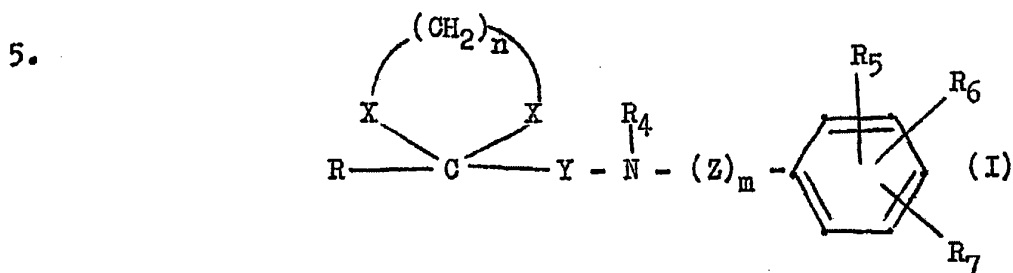
72	INVENTOR (ES)
HENRI RAMUZ	

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

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

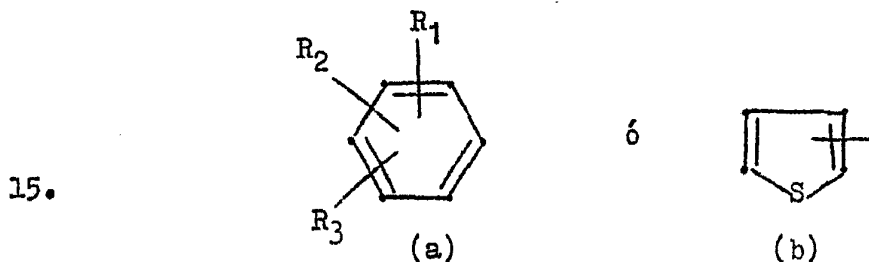
MEMORIA DESCRIPTIVA

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



10. en la que

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, arilalcoxilo inferior, ariloxilo, fenilo, nitro, amino, alquiltio inferior, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, dialquilamino inferior, alcancilamino inferior, carboxilo, alcoxycarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, hidroximetilo, alcanciloxilo inferior, amido, alcancilo inferior, sulfamilo, mono- o di-alquilo inferior-sulfamilo, amino-

25.

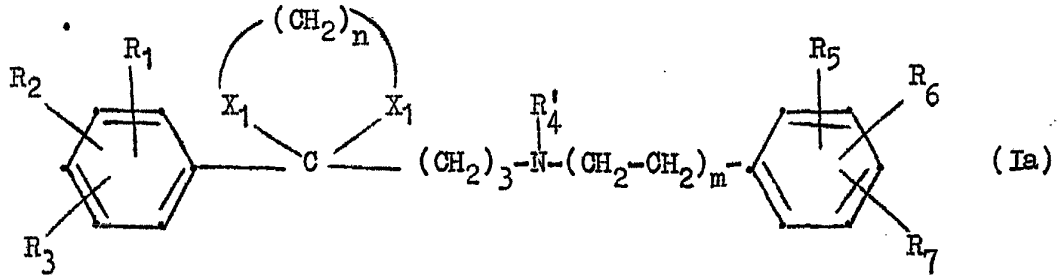
5. carboniloxilo, mono- ó di-alquilo inferior-aminocarboniloxilo o alquilamino inferior-alquilo inferior o bien, dos radicales  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  vecinos juntos representan un grupo de metilendioxilo, etilendioxilo o butadien-1,3-ileno-1,4;
- $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior;
10.  $R_5$ ,  $R_6$  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;
15. X representa un átomo de azufre, SO o  $SO_2$ ;
- 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;
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 alcanoílicos de 6 átomos de carbono a lo sumo (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo y similares). El término "arilo" significa fenilo insustituído o sustituido, eligiéndose el sustituyente o los sustituyentes entre halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro y amino.
5.           neales 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 alcanoílicos de 6 átomos de carbono a lo sumo (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo y similares). El término "arilo" significa fenilo insustituído o sustituido, eligiéndose el sustituyente o los sustituyentes entre halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro y amino.
10.           que se le ha asignado antes. El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo. El término "alcanoilo inferior" significa grupos alcanoílicos de 6 átomos de carbono a lo sumo (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo y similares). El término "arilo" significa fenilo insustituído o sustituido, eligiéndose el sustituyente o los sustituyentes entre halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro y amino.
15.           el sustituyente o los sustituyentes entre halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro y amino.
- La expresión que se utiliza más adelante "átomo o grupo partiente" significa átomos y grupos conocidos como,
20.           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
25.           son, por ejemplo, aquellos de la fórmula general siguientes :
-

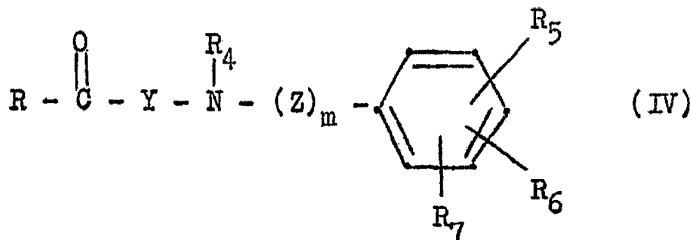


en donde

$R_1-R_7$  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  $SO_2$ .

10. 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-dimetoxifenil)-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

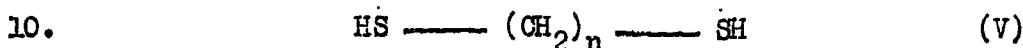


5.

en la que

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

con un compuesto de la fórmula general



en la que

n tiene el significado antes indicado, oxidando, si se quiere, un compuesto de la fórmula I en el que X signifique un átomo de azufre, para formar un compuesto

15.

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 alcóxido inferior o un grupo de arilo-alcóxido inferior

20.

en un grupo de hidróxido; reduciendo, si se quiere, un grupo nitro a grupo amino; saponificando, si se quiere, un grupo ciano para convertirlo en grupo carboxílico; esterificando, amidando o reduciendo, si se quiere, un grupo carboxílico; esterificando, esterificando o carba-

25.

moilando, 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 para convertirlo en grupo de alquilsulfonilo; y convirtiendo, también, si se quiere, una base obtenida en una

sal de adición de ácido.

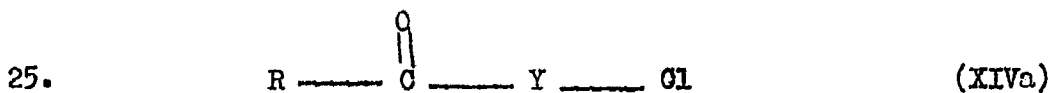
La reacción de un compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V según el procedimiento puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida. La

5. reacción se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, de preferencia en un disolvente polar tal como un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno o similares) o éter dimetilico de etilenglicol, etc. La reacción se lleva a cabo también, convenientemente, en presencia de un agente desdoblador de agua (por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido halohídrico, ácido fosfórico, etc.) y a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, de preferencia a la temperatura del ambiente.
- 10.
- 15.

Los materiales de partida de la fórmula V son conocidos y pueden prepararse de forma conocida.

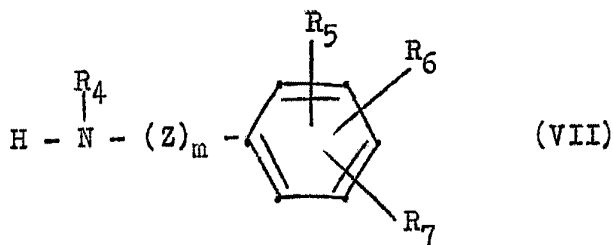
20. Los materiales de partida de la fórmula IV son nuevos y forman parte también del presente invento.

Los materiales de partida de la fórmula IV pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que

R e Y tienen el significado antes indicado, con un compuesto de la fórmula general



5.

en la que

$R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ , Z y m tienen el significado antes indicado.

10.

La reacción se lleva a cabo, convenientemente, en presencia de un agente aceptor de ácido tal como una amina terciaria (por ejemplo, N-etil-N,N-diisopropilamina) que sirve, simultáneamente, como disolvente. La reacción se lleva a cabo también, convenientemente, a temperatura elevada, de preferencia a una temperatura hasta unos 130° C, según sea el punto de ebullición del disolvente.

15.

Los compuestos de la fórmula XIVA son parcialmente conocidos y parcialmente nuevos. Los nuevos compuestos pueden prepararse en forma de por sí conocida, o sea, de modo análogo a la preparación de los compuestos conocidos. Los compuestos de la fórmula VII son conocidos.

20.

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.

25.

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 y óxido de platino bajo presión normal a la temperatura del ambiente.

20.

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

25.

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.

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 el 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) y, si se desea, la base libre puede conver
- 25.

tirse en otra sal de adición de ácido.

- 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
5. este invento no solo incluye la forma racémica sino también la forma ópticamente activa. Si se desea, puede resolverse un racemato en los antipodas ópticos en forma de por sí conocida; por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de las sales respectivas con un ácido ópticamente
10. activo.

- 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
15. pecho.

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

- 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 flujo, previamente calibrada, de un flujómetro electromagnético, para medir la cantidad de sangre que pasa. La presión sanguínea arterial se mide por medio de un catéter en la arteria femoral con transductor de presión. Se
- 20.
- 25.

- cose además sobre la superficie 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 disparada un taógrafo 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.
5. En la tabla que sigue están compendiados los resultados obtenidos "n" indica el número de animales utilizados.

C o m p u e s t o	DL 50 mg/kg p.o.	Aumento del flujo coronario(C)				n:
		1 mg i.v.		3 mg i.v.		
		CF %	Dura- ción en min.	CF %	Dura- ción en min	
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
1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil) 2-(m-nitrofenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina	500- 1000	+202	25	+170	30	2

C o m p u e s t o	DL 50 mg/kg p.o.	Aumento del flujo coronario (CF)				n:
		1 mg i.v.		3 mg i.v.		
		CF %	Dura- ción en min.	CF %	Dura- ción en min.	
5. 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4- -dimetoxifenetil)-2-(3,4-di- metoxifenil)-N-etil-m-di- tlan-2-propilamina	500- 1000	+197	8	+267	15	2

- Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden ha-
10. llar empleo como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos productos en asociación con un material de vehículo farmacéutico inerte compatible. Este material de vehículo puede ser un material orgánico o inorgánico, apto para la administración enteral o
15. parenteral, como por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas o cápsulas) o forma líquida
20. (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 200 mg. La dosis diaria para administración intravenosa se halla entre 1 y 20 mg 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

- Se disuelven en 50 cc de cloroformo 10 g de clorhidrato de 3',4'-dimetoxi-4-(metilveratrilamino)-butirofenona y se trata la solución con 3,25 g de 1,3-propanditiol.
10. Se introduce en la mezcla, a la temperatura del ambiente, cloruro de hidrógeno y después de 24 horas de reposo se la vierte en agua, se la basifica con hidróxido sódico 3 N y se la extrae con éter. Después de secar y de evaporar el disolvente, se disuelve el residuo oleoso en acetona y se trata con la cantidad equivalente de ácido oxálico anhídrido. Recristalizando de acetona el precipitado cristalino, se obtiene oxalato (1:1) de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-metil-N-veratril-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 133<sup>o</sup>-136<sup>o</sup>C.

20. Análisis :

Calculado : C 57,12 H 6,57 N 2,47

Hallado : C 56,88 H 6,64 N 2,46

- La 3',4'-dimetoxi-4-(metilveratrilamino)-butirofenona empleada como material de partida puede prepararse como sigue :
- 25.

Se depositan en un matraz redondo de 1 litro 500 g de ácido polifosfórico y 69 g de veratrol. Se añaden a éste, en una porción 61 g de ácido 4-clorobutírico, lo que hace que la temperatura suba gradualmente hasta

- 55°C. Al cabo de una hora se vierte sobre hielo toda la mezcla y se extrae con una mezcla de éter y cloruro de metileno (3:1). Los extractos orgánicos se extraen con agua, luego con una solución saturada de bicarbonato
5. sódico y por último otra vez con agua, se secan con sulfato de magnesio y se evaporan en vacío. La masa cristalina residual se recrystaliza a partir de éter. Se obtienen 62,9 g de 3,4-dimetoxi-gamma-clorobutirofenona, con punto de fusión de 91°-92°C.
10. 12 g de la 3,4-dimetoxi-gamma-clorobutirofenona se tratan con 40 cc de N-etil-N,N-diisopropilamina y 9 g de N-metil-homoveratrilamina y se agitan durante 6 horas a 120°C. Después de evaporar en vacío el disolvente, se trata la masa viscosa con éter y con hidróxido
15. sódico. Los extractos orgánicos se lavan con agua y se extraen con ácido clorhídrico 1 N. Luego se alcalinizan los extractos ácidos y se extraen con éter. Los extractos otéreos se combinan, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. La 3',4'-dimetoxi-4-(metilveratrilamino)-
20. -butirofenona así obtenida, que es pura según la cromatografía de capa delgada, puede ser utilizada sin más purificación.

- De manera análoga a la que se ha descrito en este ejemplo, pueden prepararse los compuestos siguientes:
25. oxalato (1:1) de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-butilamina, de punto de fusión 134°-136°C (a partir de acetona),  
partiendo de  
1,3-propanditio1 y 5[(3,4-dimetoxifenetil)-metilamino]-

- 3',4'-dimetoxivalerofenona (punto de fusión del cloro  
hidrato, 165<sup>o</sup>-166<sup>o</sup>C,  
obtenida de  
3,4-dimetoxi-delta-clorovalerofenona y N-metil-homovera-  
trilamina;  
5. oxalato (1:1) de N-(3,4-dimetoxi-fenetil)-2-(3,4-dimetoxi-  
fenil)-N-metil-m-ditian-2-pentilamina, punto de fusión  
109-111<sup>o</sup>C (a partir de acetona);  
partiendo de  
10. 1,3-propanditiol y 6-[(3,4-dimetoxifenetil)-metil-amino]  
-3',4'-dimetoxihexanofenona (punto de fusión del cloro-  
hidrato, 128-129<sup>o</sup>C),  
obtenida de  
6-cloro-3',4'-dimetoxihexanofenona y N-metil-homoveratrila-  
mina,  
15. oxalato (1:1) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[3(3,4-dimetoxi-  
fenil)-propil]-N-metil-m-ditian-2-propilamina, de pun-  
to de fusión 116-118<sup>o</sup>C (a partir de acetona),  
partiendo de  
20. 1,3-propanditiol y 3',4'-dimetoxi-4- $\gamma$ [(3,4-dimetoxifenil)  
-propil]-metilamino- $\gamma$ -butirofenona,  
obtenida de  
3,4-dimetoxi-gamma-clorobutirofenona y 3-(3,4-dimetoxi-  
fenil)-N-metilpropilamina,  
25. oxalato (1:1) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-N-(alfa-  
-metil-fenetil)-m-ditian-2-propilamina, de punto de  
fusión 131<sup>o</sup>-132<sup>o</sup>C (a partir de acetona/acetato de eti-  
lo);  
partiendo de

- 1,3-propanditíol y 4-[(3,4-dimetoxi-alfa-metilfenetil)-metilamino]-3',4'-dimetoxibutiروفenona,  
obtenida de  
3,4-dimetoxi-gamma-clorobutiروفenona y N,alfa-dimetil-beta-feniletilamina (punto de ebullición 130°-140°/20 mm de Hg),  
5. oxalato (1:1) de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-1,3-ditiolan-2-propilamina, de punto de fusión 150°-152°C (a partir de acetona);  
10. partiendo de  
4-[(3,4-dimetoxifenetil)-metilamino]-3',4'-dimetoxibutiروفenona y 1,2-etanditíol.

EJEMPLO 2

- Los compuestos siguientes pueden prepararse de modo análogo al descrito en el ejemplo 1:
15. bromhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 170-172°C,  
clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(m-metoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 113-115° (en acetona),  
20. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 147-150°C (en acetona),  
25. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(p-metoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 160°-161°C (en acetona),  
clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(o-metoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión

- 151-152°C (en acetona)  
clorhidrato de 2-(p-clorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-  
-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión  
137°C-139°C (en acetona),
5. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-fenil-  
-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 170-172°C  
(en acetona),  
clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(3,4-me-  
tilen-dioxifenil)-m-ditian-2-propilamina de punto de  
10. fusión 139-141°C (en acetona),  
clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(p-tolil)-  
-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 139°C-141°C  
(en acetona),  
clorhidrato de 2-(m-clorofenil)-N-(3,4-dimetoxi-fenetil)-  
15. -N-metil-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión  
108-110°C (en acetona),  
oxalato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,5-dimetoxifenil)-  
-N-metil-m-ditian-2-propilamina (1:1) de punto de fu-  
sión 155°C-156°C (en acetona),
20. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(p-dimetilamino-  
fenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina, de punto de  
fusión 183°C-184°C (en acetona),  
clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(2-naf-  
til)-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 195°C-  
25. 196°C (en acetona),  
clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(2,4,5-  
-trimetoxifenil)-m-ditian-2-propilamina, de punto de  
fusión 156-158°C (en acetona),  
clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(p-fluorofenil)-

- N-metil-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 138<sup>o</sup>-139<sup>o</sup>C (en acetona),  
oxalato de 2-(4-difenilil)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina (1:1) de punto de fusión 167<sup>o</sup>-169<sup>o</sup>C (en acetona),
5. clorhidrato de N-(p-clorofenetil)-N-metil-2-fenil-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 145<sup>o</sup>-147<sup>o</sup>C (en acetona), a partir 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 de punto de fusión 136<sup>o</sup>-137<sup>o</sup>C (en acetona), a partir de 2-fenil-m-ditiano y N-(3-cloropropil)-N-metil-fenetilamina (punto de ebullición 78<sup>o</sup>-80<sup>o</sup>C/0,001 Torr),
15. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-fenil-m-ditian-2-etilamina, de punto de fusión 172<sup>o</sup>-174<sup>o</sup>C (en acetona), a partir 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 de punto de fusión 138-140<sup>o</sup>C (en acetona),  
oxalato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N,beta-dimetil-m-ditian-2-propilamina (1:1) de punto de fusión 138<sup>o</sup>-139<sup>o</sup>C (en acetona/acetato de etilo, a partir de 2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano y N-(3-cloro-2-metilpropil)-3,4-dimetoxi-N-metil-fenetilamina,
25. 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[-4-(3,4-dimetoxifenil)-butil]-N-metil-m-ditian-2-propilamina,

- bromhidrato de alfa[(3,4-dimetoxifenetil)-metilamino]-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditian-2-etanol racémico, de punto de fusión 97-99°C,
5. oxalato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 186-188°C,
- bromhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 170-172°C (en etanol),
10. N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina,

EJEMPLO 3

- 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 1) 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 excluir 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-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-pentilamina, con punto de fusión de 189-191°C.
- 15.
- 20.
- 25,

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 prepa-

5. rarse los compuestos siguientes :  
oxalato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-  
-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-butilamina,  
de punto de fusión 161<sup>o</sup>-163<sup>o</sup> C (a partir de acetona-  
metanol) (base: 123-126<sup>o</sup> C a partir de etanol),
10. partiendo de  
N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(2,4-dimetoxifenil)-N-metil-  
-m-ditian-2-butilamina (preparada según el Ejemplo  
1),  
bromhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxife -  
nil)-N-[3-(3,4-dimetoxifenil)-propil]-N-metil-m-di -  
15. tian-2-propilamina, de punto de fusión 138<sup>o</sup>-140<sup>o</sup> C  
(a partir de acetonitrilo-acetato de etilo),  
partiendo de  
2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[3-(3,4-dimetoxifenil)-propil]-  
20. -N-metil-m-ditian-2-propilamina (preparada según el  
Ejemplo 1).  
clorhidrato racémico de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-di-  
metoxifenetil)2-(3,4-dimetoxifenil)-N,beta-dimetil-  
-m-ditian-2-propilamina, con punto de fusión de 183<sup>o</sup>-  
25. 185<sup>o</sup> C (a partir de acetona-acetato de etilo),  
partiendo de  
N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-beta-di-  
metil-m-ditian-2-propilamina (preparada según el  
Ejemplo 2).

clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil-N-metil-N-(alfa-metil-fenetil)-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),

5. partiendo de

2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-N-(alfa-metilfenetil)-m-ditian-2-propilamina (preparada según el Ejemplo 1).

#### EJEMPLO 4

De modo análogo al descrito en el ejemplo 3

10. pueden prepararse los compuestos siguientes :

clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 167-169<sup>o</sup>C,

15. oxalato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(2-naftil)-m-ditian-2-propilamina (1:1) de punto de fusión 190-191<sup>o</sup>C (en acetona/metanol),

oxalato 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 (en acetona-acetato de etilo),

20.

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 (en ácido clorhídrico metanólico y acetato de etilo),

25.

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 (en acetona),

clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(p-fluorofenil)-N-metil-m-ditian-2-propilami-

- na, de punto de fusión 234-236°C (en metanol),  
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°C (desc.) (en metanol),
5. oxalato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-etil-m-ditian-2-propilamina (1:1) de punto de fusión 177-179°C (en metanol y acetona) [a partir de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano y N-(3-cloropropil)-3,4-dimetoxi-N-etil-fenetilamina],
10. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(4-isopropilfenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 225-227°C (en ácido clorhídrico dioxánico-acetato de etilo),
15. oxalato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 128-130°C (en acetona),  
1,1,3,3-tetraóxido de N,2-bis-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina,
20. 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[4-(3,4-dimetoxifenil)-butil]-m-ditian-2-propilamina,  
clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(3,4-xilil)-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 176-178°C (en acetonitrilo),
25. 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3-butoxi-4-metoxifenil)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 84-85°C (en metanol/éter isopropílico),  
clorhidrato de 1',1',3',3'-tetraóxido de N / 3-[2'-(3,4-

- dimetoxifenil)-m-ditian-2-il]propil]-N-metil-1,4-benzodioxan-6-etilamina de punto de fusión 208-210°C (en acetonitrilo),
5. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-[4-(3,4-dimetoxifenil)-butil]-2-(p-isopropilfenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 148-150°C en acetato de etilo HCl dioxánico,
- 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N[3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metilpropil]-N-metil-m-ditian-2-propilamina racémica, punto de fusión 115-117°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 190-192°C (en acetonitrilo),
15. 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°C (desc.),
- 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 201-204°C,
20. 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°C (desc.) en acetona,
- clorhidrato de 1',1',3',3'-tetraóxido de m-/2'-/3-[4-(3,4-dimetoxifenil)-butil]-metilamino/-propil/-m-ditian-2'-il/-benzonitrilo de punto de fusión 120-122°C (en
25. agua),
- 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 169-171°C (en acetona y acetato de

- etilo),  
clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(3,4-metilen-dioxifenil)-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 247-248°C,
5. 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 (en acetonitrilo-acetona),  
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 (en etanol),
10. 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 (en acetona),
15. 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 (en metanol),  
oxalato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-etilamina, (1:1), de punto de fusión 202-204°C (en acetona),
20. 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°C (desc.) en metanol,  
clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(p-clorofenetil)-N-metil-2-fenil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 246-249°C (desc.) en metanol/cloruro de metileno,
25. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-metil-N-fenetil-2-fenil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 165-167°C en acetona,

- 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-N-veratril-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 137-139°C en acetona-etanol,
5. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 130-132°C (on acetona),
10. oxalato de 1,1,3,3-tetraóxido de alfa-[(3,4-dimetoxifenetil)-metilamino]-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditian-2-etanol (1:1) cristalizado con 1 mol de acetona, de punto de fusión 162-164°C,
- 1',1',3',3'-tetraóxido de alfa-///-3-[2'-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditian-2-il]-propil/metilamino/-metil/veratril-alcohol de punto de fusión 132-133°C.
15. 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 144°C (en metanol),

EJEMPLO 5

20. 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-dimetoxifenetil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina (preparado según el ejemplo 3) 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 azeotrópicamente con etanol-benceno. El residuo se cristaliza de acetona. La masa cristalina así obtenida se recrystaliza por tres veces con metanol-acetonitrilo, con lo que se obtiene bromhidrato de 1',1',3',3'-tetraóxido de 4- { 2'-/3-[(3,4-dimetoxifenetil)-metilamino]-propil/-m-ditian-2-il } -metoxifenil, con punto de
- 25.

fusión 192<sup>o</sup> C (descomposición).

Análisis:

para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>.HBr

5.

Calculado:	C 48,23	H 5,83	N 2,25
Hallado:	C 48,12	H 5,93	N 2,07

10. 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<sup>o</sup> C (descomposición) (a partir de acetonitrilo).

15.

EJEMPLO 6

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.

20.

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.

25.

Análisis:

Calculado:	C 55,67	H 6,39	N 2,40
Hallado:	C 55,22	H 6,41	N 2,23



Talco	18 mg
Estearato de magnesio	<u>2</u> mg
	200 mg

EJEMPLO 9

5. 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-n-ditan-2-propilamina 25 mg

10. Lactosa	90 mg
Almidón de maíz	75 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Talco	<u>9</u> mg
	200 mg

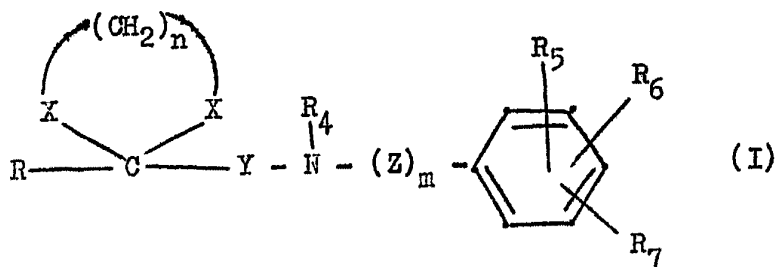
15. REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente española nº 433.172 depositada el 10 de diciembre de

20. 1974 con prioridad de la solicitud de patentes suiza nº 18.030/73 del 21 de diciembre de 1973.

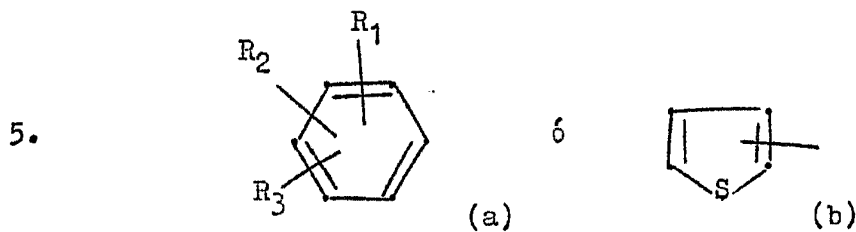
1.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos conteniendo azufre de la fórmula general

25.



en la que

R representa un grupo de la fórmula



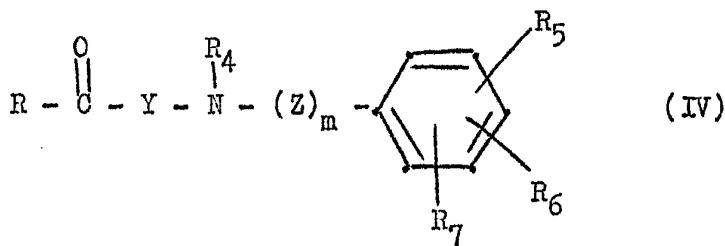
en donde

10.  $R_1, R_2$  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, alcocarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, hidroximetilo, alcanoiloxilo inferior, amido, alcanoil inferior, sulfamoilo, mono- o 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, etilendiooxilo o butadien-1,3-ilono-1,4;
15.  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior;
20.  $R_5, R_6$  y  $R_7$  representan, cada uno, un átomo de hi-



5. drógeno o halógeno, o un grupo de alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo o benciloxilo o benc, dos radicales  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  vecinos juntos representan un grupo de metilendioxilo o etilendioxilo;
- X representa un átomo de azufre, SO o  $SO_2$ ;
- Y representa un grupo alifático de cadena lineal o ramificada, eventualmente substituido por hidroxilo, que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, de los cuales de 2 a 4 se hallan en la cadena;
10. Z representa un grupo alifático de cadena lineal o ramificada, eventualmente substituido por hidroxilo, que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, de los cuales de 1 a 4 se hallan en la cadena;
15.  $\underline{m}$  representa 0 ó 1;
- y
20.  $\underline{n}$  representa 2 ó 3,
- y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

25.

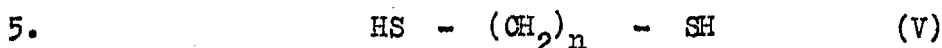


~~S~~

en la que

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

con un compuesto de la fórmula general



en la que

n tiene el significado antes indicado,

oxidar, si se quiere, un compuesto de la fórmula I en el que X signifique un átomo de azufre, para formar un

10. compuesto de la fórmula I en el que X signifique SO o SO<sub>2</sub>; someter 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; convertir, si se quiere, un grupo de alcoxilo inferior o un grupo de arilo-alcoxilo inferior

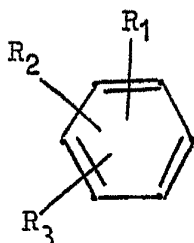
15. en un grupo de hidroxilo; reducir, si se quiere, un grupo nitro a grupo amino; saponificar, si se quiere, un grupo ciano para convertirlo en grupo carboxílico; esterificar, amidar o reducir, si se quiere, un grupo carboxílico; oterificar, esterificar o carbamoi-

20. lar, si se quiere, un grupo hidroxílico; someter a mono- o di-alquilación inferior, si se quiere, un grupo 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

25. adición de ácido.

2.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula IV, 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.

10.

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> representa 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 butadien-1,3-ileno-1,4.

15.

20.

4.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, inclusivos, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula IV, 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.

25.

5.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 inclusivos, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula IV en donde Y representa el grupo  $-(CH_2)_3-$

6.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 inclusivos, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula

mula IV, en donde  $(Z)_m$  representa el grupo  $-(CH_2-CH_2)_m$  en el que m representa cero o 1.

5. 7.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 inclusivas, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula IV, en donde  $R_4$  representa un grupo metílico o etílico.

10. 8.- Procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 inclusivas, caracterizado porque se utilizan materiales de partida de las fórmulas IV y V en donde R representa un grupo 3,4-dimetoxifenílico, 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. 9.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 inclusivas, 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. 10.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos conteniendo azufre.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 34 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 1 SET. 1976

p.a. JAIME ISERN

p.p.

Firmado: JOSE F. NIETO.