

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES 11 451135 10 A1
21
22 FECHA DE PRESENTACION

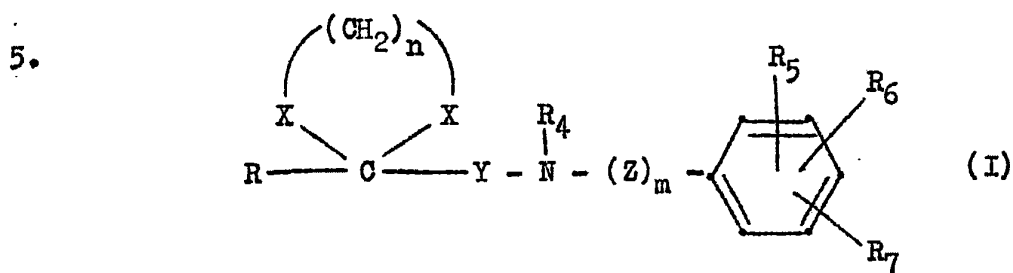
RAN 4022/7-002

PATENTE DE INVENCION

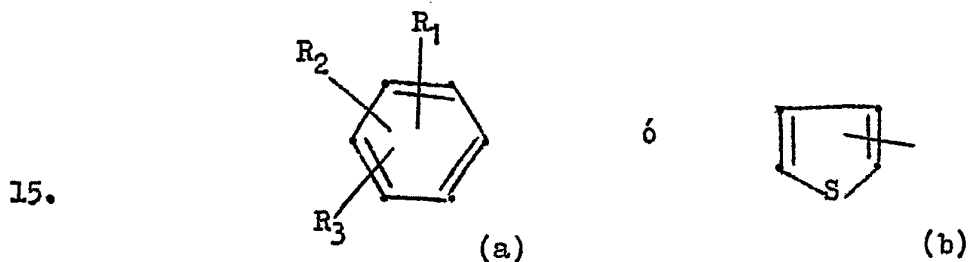
| | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------------|
| 50 PRIORIDADES: | | |
| 51 NUMERO | 52 FECHA | 53 PAIS |
| 18030/73 | 21-12-73 | SUIZA |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D/AG1K | 433.172 |
| 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, alcocicarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, hidroximetilo, alcanciloxilo inferior, amido, alcancilo inferior, sulfamoilo, mono-
25. ó di-alquilo inferior-sulfamoilo, amino-

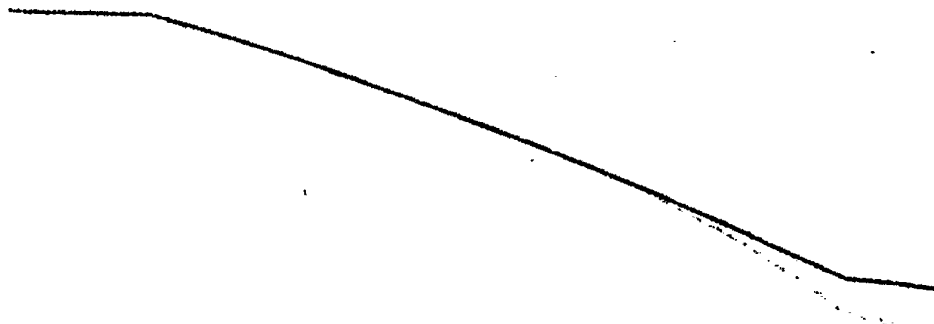
5. carboniloxilo, mono- ó di-alquilo inferior-aminocarboniloxilo o alquilamino inferior-alquilo inferior o bien, dos radicales R_1 , R_2 y R_3 vecinos juntos representan un grupo de metilendioxilo, etilendioxilo o butadien-1,3-ileno-1,4; R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior;
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 SO₂;
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,

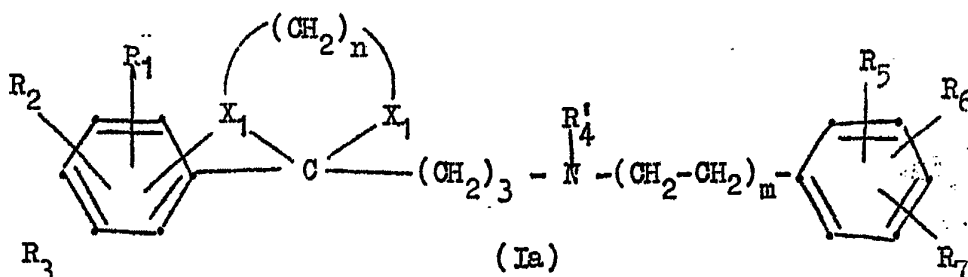
y a sus sales de adición de ácido, así como a un procedimiento para su preparación.

La expresión "alquilo inferior" tal como se utiliza en esta descripción y reivindicaciones anexas

5. 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 fluor, 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 insustituido o sustituido, eligiéndose el sustituyente o los sustituyentes entre halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro y amino.
10. 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.

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





5.

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 abarcan la fórmula

la 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

15.

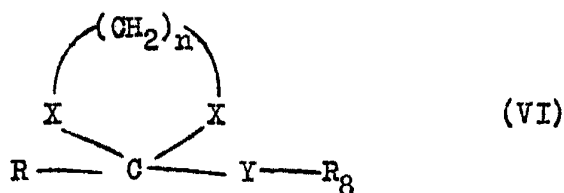
grupo butadien-1,3-ileno-1,4 y aquellos en donde dos de los radicales R_1 , R_2 y R_3 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno y el tercer radical representa un grupo nitro y uno de los radicales R_5 , R_6 y R_7 representan un átomo de hidrógeno y los otros dos radicales repre-

20.

sentan, 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.

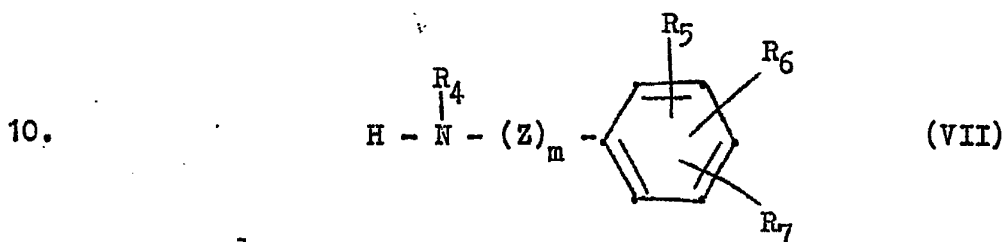
25.

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, R₃, X, Y y n tienen el significado antes indicado, con un compuesto de la fórmula general



en la que

R₄-R₇, Z y m tienen el significado antes indicado, oxidando, si se quiere, un compuesto de la fórmula I en

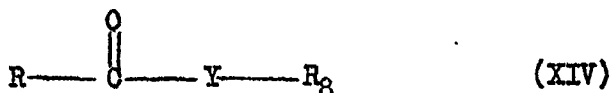
15. el que X signifique un átomo de azufre, para formar un compuesto de la fórmula I en el que X signifique SO ó SO₂; sometiendo a N-alquilación inferior, si se quiere, un compuesto de la fórmula I en el que R₄ signifique un átomo de hidrógeno; convirtiendo, si se quiere, un grupo de alcóxilo inferior o un grupo de arilo-alcóxilo inferior
20. en un grupo de hidróxilo; 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 carbamoyl-
25. ando, si se quiere, un grupo hidroxílico; sometiendo a mono- ó di-alquilación inferior, si se quiere, un grupo amino; oxidando si se quiere, un grupo alquiltio para convertirlo en grupo de alquilsulfonilo; y convirtiendo si se quiere, una base obtenida en una sal de adición de

ácido.

- La reacción de un compuesto de la fórmula VI con un compuesto de la fórmula VII, de conformidad con la modalidad c) del 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, tal como un éter (por ejemplo, éter dibutílico, dioxano o tetrahidrofurano), un alcohol (por ejemplo, etanol o propanol), un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno o xileno), acetonitrilo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o similares. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura del ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, a la temperatura de reflujo. La reacción se lleva a cabo, convenientemente, en presencia de una base (por ejemplo, una amina terciaria como trimetilamina, N-etil-N,N-diisopropilamina, N,N-dimetilanilina o similares) cuando se disocia ácido durante la reacción.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

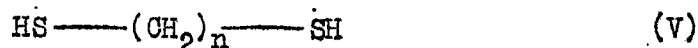
Los materiales de partida de la fórmula VII son conocidos. Sin embargo, los materiales de partida de la fórmula VI son nuevos y también forman parte del presente invento. Los materiales de partida de la fórmula VI pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

25.



en la que

R, R₃ e Y tienen el significado antes indicado, con un compuesto de la fórmula general



5. en donde

n tiene el significado antes indicado, y, si se desea, convirtiendo, mediante oxidación, un compuesto así obtenido de la fórmula VI, en donde X representa un átomo de azufre, en un compuesto de la fórmula VI en donde X representa SO o SO₂.

10.

La reacción de un compuesto de la fórmula XIV con un compuesto de la fórmula V 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, de preferen-

15.

cia, 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 también se lleva a cabo, 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.

20.

25.

La conversión de un compuesto así obtenido de la fórmula VI, en donde X representa un átomo de azufre, en un compuesto de la fórmula VI, en donde X representa SO o SO₂, puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo, mediante oxidación con un perácido

tal como, por ejemplo, ácido peracético, ácido perftálico, ácido m-cloroperbenzoico y similares. El ácido peracético puede formarse, por ejemplo, in situ a partir de ácido acético glacial y peróxido de hidrógeno.

5. 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 SO₂, 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.
10. El ácido peracético puede formarse, por ejemplo, in situ, a partir de ácido acético glacial y peróxido de hidrógeno.

15. Los compuestos de la fórmula I, en donde R₄ 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.
- 20.

25. 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.

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.

5.

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

10.

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.

15.

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.

20.

La eterificación 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.

25.

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.

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

Los compuestos de la fórmula I pueden conver -

- tirse 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) y, si se desea, la base libre puede convertirse en otra sal de adición de ácido.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula I que contienen un átomo de carbón 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 antípodas ópticos en forma de por sí conocida; por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de las sales respectivas con un ácido ópticamente activo.
- 20.

- 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.
- 25.

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

- Se emplean para los experimentos perros harto 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 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 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 dispara un taquígrafo para la medición de la frecuencia cardiaca. 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

| 5. | Compuesto | DL 50 mg/kg p.o. | Aumento del flujo coronario (CF) | | | | n: |
|-----|--|------------------------|----------------------------------|------------------|------------------|------------------|----|
| | | | 1 mg i.v. | | 3 mg i.v. | | |
| | | | CF % | Duración en min. | CF % | Duración 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 |
| 10. | 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 |
| 15. | 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(m-nitrofenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina | 250- 1000 | +202 | 25 | +170 | 30 | 2 |
| | 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-etil-m-ditian-2-propilamina | 500- 1000 | +197 | 8 | +267 | 15 | 2 |
| 20. | | | | | | | |
| 25. | | | | | | | |

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. 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 magne -

- sio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los 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.
- 5.
10. 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.
15. Sin embargo, las dosificaciones indicadas deben entenderse únicamente como ejemplos y pueden variarse según la gravedad del caso tratado y el criterio del facultativo.
- Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.
20. EJEMPLO 1
- Se tratan 10,4 g de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3-cloropropil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano con 5,11 g de N-metil-homoveratrilamina, 30 cc de N-etil-N,N-diisopropilamina y 70 cc de dimetilformamida. Se calienta la solución a 120°C durante 6 horas y después de evaporar se elabora el residuo de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 5. Se obtiene clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina, con punto de fusión de 167-169°C.
- 25.

De manera análoga a la anterior pueden prepararse los compuestos siguientes :

5. 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, con descomposición (a partir de metanol);
10. 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, con descomposición (a partir de metanol/cloruro de metileno);
- 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 (a partir de acetona);
15. 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-N-veratril-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 137°C-139°C (a partir de acetona/etanol);
- 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°C-132°C (a partir de acetona).
20. El 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3-cloropropil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditian empleado en este ejemplo como material de partida puede prepararse como sigue:
- Se disuelven en 120 cc de cloroformo 10,9 g de 3,4-dimetoxi-gamma-clorobutirofenona y se trata la solución, a la temperatura del ambiente, con 5 cc de 1,3-propanoditiol y 1 cc de eterato de trifluoruro bórico. Después de una hora a la temperatura del ambiente, se lava la solución cloroformica tres veces con agua, tres veces con hidróxido sódico 1 N y tres veces más con agua. Se secan
- 25.

- sobre sulfato de magnesio las fases orgánicas y se las evapora en vacío. Se disuelve el residuo oleoso inmediatamente en 500 cc de cloroformo, a 0-5° C, y se trata la solución con 45,7 g de ácido m-cloro-perbenzoico sólido,
5. procediendo de manera que la temperatura de la reacción no supere los 5° C. A continuación se deja la mezcla en un refrigerador por 64 horas, se lava la fase orgánica por tres veces con hidróxido sódico 1 N y por tres veces con agua, se la seca sobre sulfato de magnesio y se
10. la evapora en vacío. Recristalizando el residuo de cloruro de metileno/éter isopropílico, se obtiene 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3-cloropropil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano, con punto de fusión de 183°-184° C.

- El 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3-cloropropil)-2-
15. -fenil-m-ditiano empleado igualmente como material de partida en este ejemplo puede prepararse como sigue:

- Se disuelven en 300 cc de tetrahidrofurano 19,63 g de 2-fenil-m-ditiano. A -70° C y bajo atmósfera de argón se instilan despacio 43,5 cc de una solución
20. de butil-litio en hexano y se agita la mezcla a -20° C por un total de 1 1/2 horas. La solución roja obtenida se añade a -70° C a una solución de 15,74 g de 1,3-bromo cloropropano en 250 cc de tetrahidrofurano absoluto. La solución así obtenida se deja reposar por una hora a
25. -20° C y por una hora a la temperatura del ambiente, se evapora en vacío el disolvente y se recoge en éter el residuo oleoso. Se lava la fase etérea con hidróxido sódico 1 N y con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío. El 2-(3-cloropropil)-2-fenil-m-

- ditiano así obtenido se peroxida a 0^o-5^o C con ácido m-clo
roperbenzoico en cloroformo, tal como se ha indicado en
el párrafo anterior. Después de recrystalizar de acetato
de etilo, se obtiene 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3-cloropro-
5. pil)-2-fenil-m-ditiano, con punto de fusión de 182^oC.

EJEMPLO 2

- Se calientan e reflujo bajo argón 3,76 g de
1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2,3-epoxi-
propil)-m-ditiano con 50 cc de etanol, 30 cc de cloroformo y 1,95 g de N-metil-homoveratrilamina, durante 18 ho-
10. ras. Después de evaporar el disolvente, se cromatografía
el residuo en gel de sílice con cloroformo-etanol (98:2).
El aceite resultante se disuelve en acetona y se trata con
una cantidad equivalente de ácido oxálico anhidro. Se se-
15. para por filtración el precipitado y se le recrystaliza
con metanol-acetona. El oxalato (1:1) de 1,1,3,3-tetraóxi-
do de alfa-[(3,4-dimetoxifenetil)-metilamino]-metil-2-(3,4-
-dimetoxifenil)-m-ditian-2-etanol racémico que se obtiene
cristaliza con 1 mol de acetona y funde a 162^o-164^oC.
20. Análisis :

Calculado : C 51,73 H 6,30 N 1,95

Hallado : C 51,58 H 6,53 N 2,00

- El 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-
2-(2,3-epoxipropil)-m-ditiano empleado como material de
25. partida puede prepararse como sigue:

Se disuelven en 35 cc de dimetilformamida 9,6 g
de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano
y, agitando, bajo argón y a la temperatura del ambiente,
se trata la solución con 1,2 g de hidruro sódico. Se agita

- la suspensión a 40° C por 1/2 horas más, se la enfría y se la trata con 2,8 g de epiclorohidrina. Luego se calienta la mezcla a 100°C durante 16 horas. Después del enfriamiento hasta la temperatura del ambiente, se vierte la
5. suspensión en agua y se extrae con cloroformo el material oleoso. Después de evaporar el disolvente, se cromatografía el residuo en gel de sílice con cloroformo-etanol (98:2). El 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2,3-epoxipropil)-m-ditiano resultante se recristaliza
10. de cloruro de metileno-etanol y tiene un punto de fusión de 175-176°C.

EJEMPLO 3

- Se calienta bajo argón durante 16 horas, a 50° C, 3,65 g de 1,3-dióxido de 2-(3-cloropropil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano, 7,8 g de N-metilhomoveratrilamina y
15. 20 cc de sulfóxido de dimetilo. Luego se vierte la solución en 200 cc de agua y se alcaliniza fuertemente. Se extrae con éter la N-metil-homoveratrilamina sobrante y luego se extrae con cloruro de metileno la solución alcalina. Los extractos de cloruro de metileno se secan sobre
20. sulfato de magnesio y, después de evaporar el disolvente, se recoge el residuo en acetona y se la trata con cloruro de hidrógeno en dioxano (hasta pH 2). Recristalizando de acetona-acetonitrilo el residuo cristalino, se obtiene
25. clorhidrato de 1,3-dióxido N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditiano-2-propilamina, de punto de fusión 148-149° C (mezcla diastereomérica).

El 1,3-dióxido de 2-(3-cloropropil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano empleado como material de partida

puede prepararse como sigue:

- Se disuelven en 900 cc de tetrahidrofurano absoluto 76,9 g de 2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano, se enfría la solución hasta -70°C y se la trata con 128 cc de una
5. solución de butil-litio procediendo de manera que la temperatura no sobrepase los -60°C . Luego se mantiene la mezcla a -20°C durante 2 horas, lo que hace que se forme un precipitado. Se vuelve a enfriar la mezcla hasta -70°C y se añaden 47,3 g de 1,3-bromocloropropano en 750 cc de
10. tetrahidrofurano absoluto. Se mantiene luego la mezcla durante una hora a -20°C y durante otra hora a la temperatura del ambiente y, a continuación se evapora el tetrahidrofurano, se recoge el residuo en éter y se extrae. Después de la evaporación del disolvente, se obtiene el 2-(3-cloro-propil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano.
15. 55,25 g del 2-(3-cloropropil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano se disuelven en 500 cc de ácido acético glacial. Agitando y a 5°C , se adiciona en el curso de 2 horas una solución de 34 g de peróxido de hidrógeno al 30%
20. en 300 cc de ácido acético glacial. Se deja reposar la mezcla a la temperatura del ambiente durante 60 horas y luego se la concentra en vacío, a 40°C . El aceite resultante se cromatografía en 1,5 kg de gel de sílice con cloroformo-etanol, primeramente 98:2 y luego 95:5. Después
25. de la recristalización a partir de acetonitrilo, se obtiene 1,3-dióxido de 2-(3-cloropropil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano, de punto de fusión 163°C - 164°C (mezcla diastereomérica).

- De manera análoga a la del Ejemplo 2, pero partiendo de 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2,3-epoxipropil)-m-ditiano y N-metil-homoveratrilamina puede prepararse el alfa-[(3,4-dimetoxifenetil)-metilamino]-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano-2-etanol racémico. El bromhidrato de este compuesto cristaliza de acetonitrilo-acetato de etilo y funde a 97^o-99^oC.
- 5.

- El 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2,3-epoxipropil)-m-ditiano empleado como material de partida puede prepararse de manera análoga a la del Ejemplo 3 partiendo de 2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano y empleando epiclorohidrina en lugar de 1,3-bromocloropropano.
- 10.

EJEMPLO 5

- De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 4 pueden prepararse los compuestos siguientes :
15. bromhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditiano-2-propilamina de punto de fusión 170-172^o C.
- clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(m-metoxifenil)-N-metil-m-ditiano-2-propilamina de punto de fusión 113^o-115^o C (en acetona),
20. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-N-metil-m-ditiano-2-propilamina de punto de fusión 147^o-150^oC (en acetona),
25. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(p-metoxifenil)-N-metil-m-ditiano-2-propilamina de punto de fusión 160^o-161^oC (en acetona),
- clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(o-metoxifenil)-N-metil-m-ditiano-2-propilamina de punto de fusión 151^o

- 152° C(en acetona),
clorhidrato de 2-(p-clorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-
metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 137°-
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 fu-
sión 139°-141° C (en acetona),
10. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(p-tolil)-
-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 139°-141° C
(en acetona),
clorhidrato de 2-(m-clorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-
-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 108°-
110° C (en acetona),
15. oxalato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,5-dimetoxifenil)-
-N-metil-m-ditian-2-propilamina (1:1) de punto de fu-
sión 155°-156° C (en acetona),
20. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(p-dimetilamino-
fenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fu-
sión 183°-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°-
196° C (en acetona),
25. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(2,4,5-
trimetoxifenil)-m-ditian-2-propilamina de punto de fu-
sión 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^o-139^oC (en acetona),
- oxalato de 2-(4-difenilil)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina (1:1) de punto de fusión 167^o-169^o C (en acetona),
5. clorhidrato de N-(p-clorofenetil)-N-metil-2-fenil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 145^o-147^oC (en acetona) a partir de 2-fenil-m-ditiano y N-(3-cloropropil)-4-cloro-N-metil-fenetilamina,
10. clorhidrato de N-fenetil-2-fenil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 136^o-137^oC (en acetona), a partir de 2-fenil-m-ditian y N-(3-cloropropil)-N-metil-fenetilamina (punto de ebullición 78^o-80^o/0,001 Torr),
15. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-fenil-m-ditian-2-etilamina de punto de fusión 172^o-174^oC (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^o-140^oC (en acetona),
- oxalato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N,beta-dimetil-m-ditian-2-propilamina racémica (1:1) de punto de fusión 138^o-139^oC (en acetona/acetato de etilo, a partir de 2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano y N-(3-cloro-2-metil-propil)-3,4-dimetoxi-N-metil-fenetilamina,
25. 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[4-(3,4-dimetoxifenil)-butil]-N-metil-m-ditian-2-propilamina,
- clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propila-

- mina de punto de fusión 167-169°C,
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°C (en acetona/metanol),
5. oxalato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-
-N-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-m-ditian-2-propila-
mina (1:1) de punto de fusión 146-148°C (en acetona/
acetato de etilo),
10. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(m-bromofenil)-N-
-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-m-ditiano-2-propilamina
de punto de fusión 158-160°C (en cloruro de hidrógeno
metanólico/acetato de etilo),
- 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°C (en acetona),
15. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifene-
til)-2-(p-fluorofenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina
de punto de fusión 234-236°C (en metanol),
- clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifene-
til)-N-metil-2-fenil-m-ditian-2-propilamina de punto
de fusión 149°C (descomposición)(en metanol),
20. 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/aceto-
na) [a partir de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxi-
fenil)-m-ditian y N-(3-cloropropil)-3,4-dimetoxi-N-
-etil-fenetilamina],
25. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifene-
til)-2-(4-isopropilfenil)-N-metil-m-ditian-2-propilami-

- na de punto de fusión 225^o-227^oC (a partir de cloruro de hidrógeno en dioxano/acetato de etilo),
oxalato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenil)-
-2-(3-trifluorometilfenil)-N-metil-m-ditian-2-propil-
5. amina de punto de fusión 128-130^oC (en acetona),
1,1,3,3-tetraóxido de N,2-bis(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-
-m-ditian-2-propilamina,
1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[4-(3,4-
-dimetoxifenil)-butil]-m-ditian-2-propilamina,
10. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifene-
til)-N-metil-2-(3,4-xilil)-m-ditian-2-(3,4-xilil)-m-
-ditian-2-propilamina de punto de fusión 176^o-178^oC
(en acetonitrilo),
1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3-butoxi-4-metoxifenil)-N-(3,4-
15. -dimetoxifenetil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de
punto de fusión 84^o - 85^oC (en metanol/éter isopropí-
lico),
clorhidrato de 1',1',3',3'-tetraóxido de N- $\sqrt{3}$ -[2'-(3,4-
-dimetoxifenil)-m-ditian-2'-il]-propil-N-metil-1,4-
20. benzodioxan-6-etilamina de punto de fusión 208^o-210^oC
(en acetonitrilo),
clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-[4-(3,4-dimetoxi-
fenil)-butil]-2-(p-isopropilfenil)-N-metil-m-ditian-
-2-propilamina de punto de fusión 148^o-150^oC (en ace-
25. tato de etilo/cloruro de hidrógeno en dioxano),
1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[3-(3,4-
-dimetoxifenil)-1-metilpropil]-N-metil-m-ditian-2-
propilamina racémica de punto de fusión 115^o-117^oC,
clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifene-

- til)-2-(4-etoxi-3-metoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 190^o-192^o C (en acetonitrilo);
5. 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^oC (descomposición);
10. 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^o-204^oC,
- 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^oC (descomposición) (en acetona),
15. clorhidrato de 1',1',3',3'-tetraóxido de m- { 2'-[3-[4-(3,4-dimetoxifenil)-butil]-metilaminopropil]-m-ditian-2'il } benzonitrilo de punto de fusión 120^o-122^oC (en agua);
20. 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^o-171^oC (en acetona/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^oC,
25. 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^oC (en acetonitrilo-acetona),
- clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(4-(benzilóxi)-

- 3-metoxifenil)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 220-221^o (en etanol),
5. 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^oC (en acetona),
- 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^oC (en metanol),
10. 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^oC (en acetona),
- oxalato de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-N-veratril-m-ditian-2-propilamina (1:1) de punto de fusión 133-136^oC,
15. oxalato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-butilamina (1:1) de punto de fusión 134-136^oC (en acetona),
- oxalato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-pentilamina (1:1) de punto de fusión 109-111^oC (en acetona),
20. oxalato de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[3-(3,4-dimetoxifenil-propil)]-N-metil-m-ditian-2-propilamina (1:1) de punto de fusión 116-118^oC (en acetona),
- oxalato de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-N-(alfa,metilfenetil)-m-ditian-2-propilamina (1:1) de punto de fusión 131-132^oC (en acetona-acetato de etilo),
25. oxalato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-1,3-ditiolan-2-propilamina (1:1) de punto de fusión 150-152^oC (en acetona),

- 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-dimetoxi-
fenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fu-
5. sión 170-172°C (en etanol),
1',1',3',3'-tetraóxido de alfa-///-3-[2'-(3,4-dimetoxife-
nil)-m-ditian-2'-il]-propil/metilamino/metil/veratril-
alcohol de punto de fusión 132-133°C,
1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-di-
10. metoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto
de fusión 144°C (en metanol),
N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-
-ditian-2-propilamina.

EJEMPLO 6

15. 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 Ejem-
plo 5) y se trata la solución, a la temperatura del am-
biente, con 20 cc de peróxido de hidrógeno al 30%. Al ca-
20. bo de 3 horas se calienta la mezcla durante 3 horas a 35°C
y luego durante 18 horas a 40°C. A continuación se vier-
te la solución en agua, se la basifica con hidróxido só-
dico y se la extrae con cloruro de metileno. Después de
excluir el disolvente, se cromatografía el residuo en
25. gel de sílice con una mezcla de cloroformo y amoníaco sa-
turado con metanol (97:3). El producto resultante se di-
suelve en acetona y se trata con la cantidad equivalente
de ácido oxálico. El precipitado que se origina se recri-
taliza 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^o-191^oC.

Análisis :

5. 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 :

10. 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^o-163^oC (a partir de acetona-metanol) (base: 123^o-26^o C a partir de etanol);

partiendo de

15. N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(2,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-butilamina (preparada según el Ejemplo 5),
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^o-140^oC (a partir de acetonitrilo-acetato de etilo),

20. partiendo de

2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[3-(3,4-dimetoxifenil)-propil]-N-metil-m-ditian-2-propilamina (preparada según el Ejemplo 5).

25. clorhidrato racémico de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-beta-dimetil-m-ditian-2-propilamina, con punto de fusión de 183^o-185^oC (a partir de acetona-acetato de etilo),

partiendo de

N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-beta-

-dimetil-m-ditian-2-propilamina (preparada según el Ejemplo 5).

olorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)

-N-metil-N-(alfa-metil-fenetil)-m-ditian-2-propilamina,

5. con punto de fusión de 185^a-187^aC (a partir de acetona -acetato de etilo),

partiendo de

2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-N-(alfa-metilfenetil)-m-ditian-2-propilamina (preparada según el Ejemplo 5).

10.

EJEMPLO 7

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 5) con 100 cc

15. 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,

20. 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 fusión de 192^a C (descomposición).

Análisis para C₂₅H₃₅NO₈S₂.HBr

25. 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 brom-

hidrato de 1',1',3',3'-tetraóxido de 5- { 2'-[3-[(3,4-dimetoxifenetil)-metilamino]-propil]-m-ditian-2'-il } -2-metoxi-fenol, de punto de fusión 201°C (descomposición) (a partir de acetonitrilo).

5.

EJEMPLO 8

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

10.

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.

Análisis :

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

EJEMPLO 9

20.

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 reparte 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 mez-

25.

cla 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 125-127°C.

5.

10.

EJEMPLO 10

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

| | | |
|-----|--|-------------|
| | N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina | 25 mg |
| 15. | Manitol | 115 mg |
| | Almidón de maíz | 40 mg |
| | Talco | 18 mg |
| | Estearato de magnesio | <u>2 mg</u> |
| | | 200 mg |

20.

EJEMPLO 11

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

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

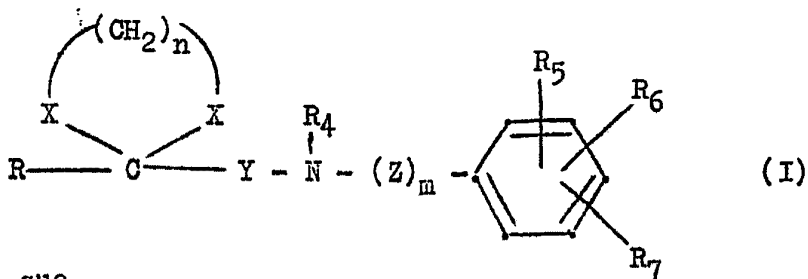
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente española núm. 433.172 depositada el 10 de diciembre de 1974 con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 18030/73 del 21 de diciembre de 1973.

5.

10.

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

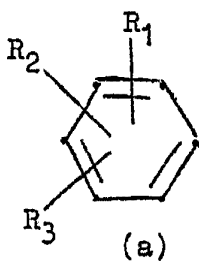


15.

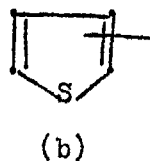
en la que

R representa un grupo de la fórmula

20.



ó



en donde

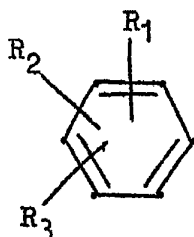
25.

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,

5. di-alquilamino inferior, alcanoilami -
no inferior, carboxilo, aloxicarboni-
lo inferior, alquilsulfonilo inferior,
hidroximetilo, alcanoiloxilo inferior,
amido, alcanoilo inferior, sulfamoilo
mono- ó di-alquilo inferior-sulfamoilo,
aminocarboniloxilo, mono- ó di-alquil
inferior-aminocarboniloxilo o alquila-
mino inferior-alquilo inferior o bien,
10. dos radicales R_1 , R_2 y R_3 vecinos jun -
tos representan un grupo de metilendio-
xilo, etilendioxilo o butadien-1,3-ile-
no-1,4;
15. R_4 representa un átomo de hidrógeno o un
grupo de alquilo inferior;
- R_5 , R_6 y R_7 representa, cada uno, un átomo de hi -
drógeno o halógeno, o un grupo de alqui -
lo inferior, aloxilo inferior, hidroxii-
lo o benciloxilo o bien, dos radicales
20. R_5 , R_6 y R_7 vecinos juntos representan
un grupo de metilendioxilo o etilendio-
xilo;
- X representa un átomo de azufre, SO o SO₂;
- Y representa un grupo alifático de cadena
lineal o ramificada, eventualmente subs-
tituido por hidroxilo, que tiene de 2 a
8 átomos de carbono, de los cuales de 2
a 4 se hallan en la cadena ;
25. Z representa un grupo alifático de cadena

- 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, un grupo ciano, para convertirlo en grupo carboxílico; esterificar, amidar, o reducir, si se quiere, un grupo carboxílico; eterificar, esterificar o carbamoilar, si se quiere, un grupo hidroxílico; someter a mono- o dialquilación 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 adición de ácido.
- 5.
- 10.

- 2.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula VI, en donde R representa un grupo de la fórmula
- 15.



(a)

20.

en la que

R₁, R₂ y R₃ 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 R₁, R₂ y R₃ 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 buta-
- 25.

dien-1,3-ileno-1,4.

5. 4.- Procedimiento, de conformidad con cual -
quiera de las reivindicaciones 1 a 3, inclusives, caracte-
rizado porque se utiliza un material de partida de la
fórmula VII, en donde uno de los radicales R_5 , R_6 y R_7
representan un átomo de hidrógeno y los otros radicales
representan, cada uno, un grupo de alcoxilo inferior, de
preferencia un grupo de metoxilo.
10. 5.- Procedimiento, de conformidad con cual-
quiera de las reivindicaciones 1 a 4 inclusives, caracte-
rizado porque se utiliza un material de partida de la
fórmula VI, en donde X representa un átomo de azufre o
 SO_2 y n tiene un valor de 3.
15. 6.- Procedimiento, de conformidad con cual -
quiera de las reivindicaciones 1 a 5 inclusives, caracte-
rizado porque se utiliza un material de partida de la
fórmula VI, en donde Y representa el grupo $-(CH_2)_3$.
20. 7.- Procedimiento, de conformidad con cual -
quiera de las reivindicaciones 1 a 6 inclusives, caracte-
rizado porque se utiliza un material de partida de la
fórmula VII, en donde $(Z)_m$ representa el grupo $-(CH_2-CH_2)_m$
en el que m representa cero o 1.
25. 8.- Procedimiento, de conformidad con cual-
quiera de las reivindicaciones 1 a 7 inclusives, caracte-
rizado porque se utiliza un material de partida de la
fórmula VII, en donde R_4 representa un grupo metílico o
etílico.
- 9.- Procedimiento, de conformidad con cual -
quiera de las reivindicaciones 1 a 8 inclusives, caracte-

5. terizado porque se utilizan materiales de partidas de las fórmula VI y VII 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.

10. 10.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 inclusives, caracterizado porque se prepara el 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina o una sal de adición de ácido respectiva.

15. 11.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos conteniendo azufre.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 37 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, a 19 SET. 1976

p.a. JAME ISERN

~~pp.~~

Firmado: JOSE F. NIETO.