

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	451136	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		

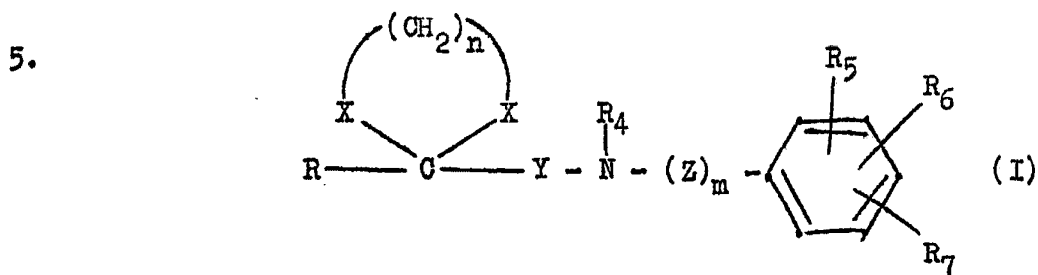
RAN 4022/7-003

PATENTE DE INVENCION

90 PRIORIDADES:		
91 NUMERO	92 FECHA	93 PAIS
18030/73	21-12-73	SUIZA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/AG1K	433.172
64 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.		

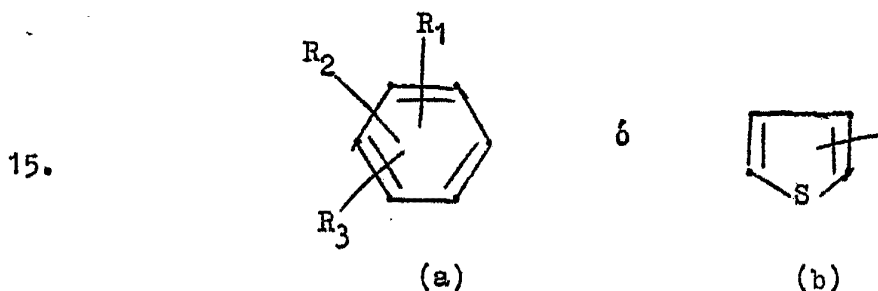
MEMORIA DESCRIPTIVA

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

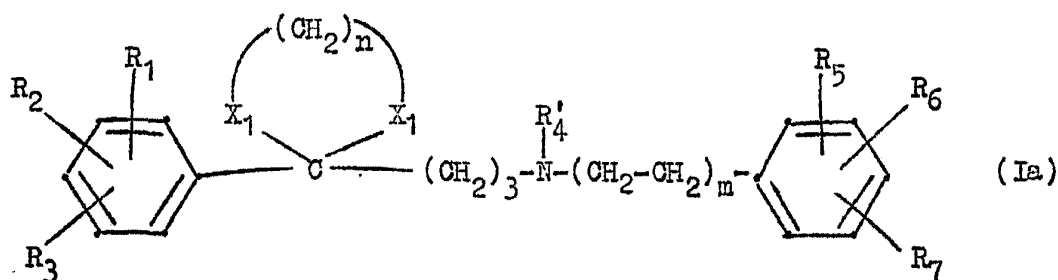
20. R_1 , R_2 y R_3 representan cada uno, un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo de alquilo inferior, alcoxilo inferior, aril-alcoxilo inferior, ari-
loxilo, fenilo, nitro, amino, alquiltio infe-
rior, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, di-al-
quilamino inferior, alcanoilamino inferior, car-
25. boxilo, alcoxicarbonilo inferior, alquilsulfo-
nilo inferior, hidroximetilo, alcanoiloxilo in-
ferior, amido, alcanoil inferior, sulfamoilo,
mono- ó di-alquilo inferior-sulfamoilo, amino-
carboniloxilo, mono- ó di-alquilo inferior-ami

- nocarboniloxilo 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;
5. R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior;
- R_5 , R_6 y R_7 representan cada uno, un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo de alquilo inferior, alcóxilo inferior, hidroxilo o benciloxilo o bien, dos radicales R_5 , R_6 y R_7 vecinos juntos representan un grupo de metilendioxilo o etilendioxilo;
10. X representa un átomo de azufre, SO ó SO₂;
15. 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 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 significa grupos alquílicos de 1 a 6 átomos de carbono, lineales o ramificadas (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 alcanofílicos 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. La expresión que se utiliza más adelante "átomo o grupo par tiente" significa átomos y grupos conocidos como por ejemplo, halógeno (de preferencia, bromo o cloro), aril sulfoniloxilo (como por ejemplo toxiloxilo), alquilsulfoniloxilo (como por ejemplo mexiloxilo) o un grupo epoxídico y similares.

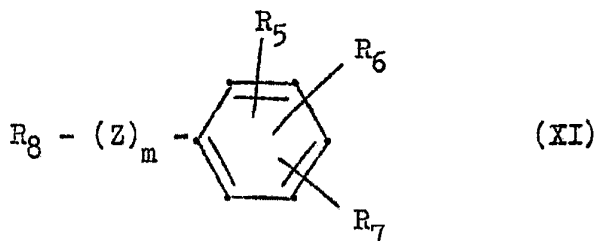
Los compuestos preferidos de la fórmula I son, por ejemplo, aquellos de la fórmula general siguiente:



R, R₄, X, Y y n tienen el significado antes indicado,

con un compuesto de la fórmula general

5.



en la que

10.

R₅-R₇, Z y m tienen el significado antes indicado

y

R₈ representa un átomo o grupo partiente, oxidando, si se quiere, un compuesto de la fórmula I en el que X signifique un átomo de azufre, para formar un compuesto de la fórmula I en el que X signifique SO ó

15.

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 aloxilo inferior o un grupo de aril-alcoxilo infe-

20.

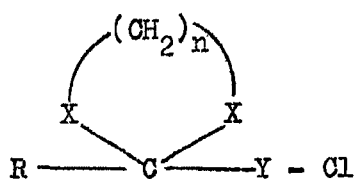
rior en un grupo de hidroxilo; reduciendo, si se quiere, un grupo nitro a grupo amino; saponificando, si se quiere, un grupo ciano para convertirlo en grupo carboxílico; esterificando, amidando o reduciendo, si se quiere, un grupo carboxílico; eterificando, esterificando o car-

25.

bamoilando, 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, también, si se quiere, una base obtenida en una

sal de adición de ácido.

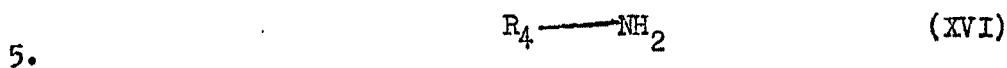
- La reacción de un compuesto de la fórmula X con un compuesto de la fórmula XI, de conformidad con el procedimiento, puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida. La reacción se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, tal como un éter (por ejemplo éter dibutílico, dioxano o tetrahydrofurano), 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, de preferencia a la temperatura de reflujo. La reacción se lleva a cabo, convenientemente, en presencia de una base (por ejemplo, una amina terciaria tal como trietilamina, N-etil-N,N-diisopropilamina, N,N-dimetilanilina o similares) cuando el ácido se disocia durante la reacción.
- Los materiales de partida de la fórmula XI son conocidos. Sin embargo, los materiales de partida de la fórmula X son nuevos y forman también parte del presente invento. Los materiales de partida de la fórmula X pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general.



(VIa)

en donde

R, X, Y y n tiene el significado antes indicado, con una amina de la fórmula general



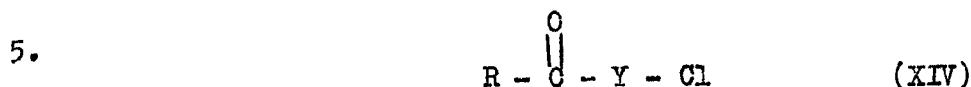
en la que

R_4 tiene el significado antes indicado.

- Debido a que, llevando a cabo esta reacción, se desdobra cloruro de hidrógeno, la reacción se lleva a
10. cabo, convenientemente, en presencia de una base o utilizando un exceso de la amina de la fórmula XVI. Además, la reacción 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
15. 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,
20. 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.
- 25.

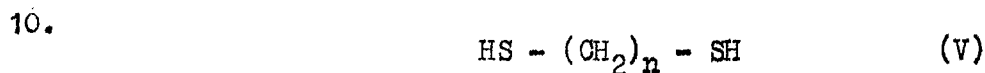
Los compuestos de la fórmula XVI son conocidos.

Los compuestos de la fórmula VIa, que son parcialmente nuevos, 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



en donde

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

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 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 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.

- La conversión de un compuesto así obtenido de la fórmula VIa, en donde X representa un átomo de azufre, en un compuesto de la fórmula VIa, en donde X representa SO ó 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.
- 10.

- 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 ó 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. El ácido peracético puede formarse, por ejemplo, in situ, a partir de ácido acético glacial y peróxido de hidrógeno.
- 15.
- 20.

- 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.
- 25.

La conversión de un grupo de alcoxilo inferior o un grupo de aril-alcoxilo inferior en un grupo hidroxí

lico 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.

5. 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
10. 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.
- La saponificación de un grupo ciano puede llevarse a cabo utilizando un ácido o una base en forma de
15. por sí conocida.
- La esterificación, o amidación de un grupo carboxílico puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo, mediante tratamiento con un alcohol apropiado o una amina apropiada.
20. 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.
- La esterificación o esterificación de un grupo
25. 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.

La reducción de un grupo carboxílico puede lle-

varse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo utilizando diborano o hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico inerte.

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

10. Los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en sales de adición de ácido mediante tratamiento, por ejemplo, con un ácido inorgánico tal como un ácido halohídrico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido fosfórico o similares con un ácido orgánico como ácido oxálico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metansulfónico o similares. De entre las sales de adición de ácido de los
15. 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
20. conocida (por ejemplo, mediante tratamiento con álcali) y, si se desea, la base libre puede convertirse en otra sal de adición de ácido.

25. Los compuestos de la fórmula I que contienen un átomo de carbono asimétrico pueden estar presentes en forma racémica u ópticamente activa y se entenderá que este invento no solo incluye la forma racémica sino también la forma ópticamente activa. Si se desea, puede resolverse un racemato en los antípodas ópticos en forma de por sí conocida; por ejemplo, mediante cristali-

zación fraccionada de las sales respectivas con un ácido ópticamente 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 pecho.

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

10. 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 el aire del ambiente y después de abrir el tórax se pone el corazón al descubierto y se sitúa alrededor del ramo circunflejo de la arteria coronaria izquierda una "flowprobe" o sonda de fluencia, previamente calibrada, de un flujo-metro electromagnético, para medir la cantidad de sangre que pasa. La presión sanguínea arterial se mide por 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 tacógrafo para la medición de la frecuencia cardíaca. Los compuestos se administran por vía intravenosa, los solubles en agua disueltos en solución isotónica de cloruro sódico y los insolubles en agua disueltos en propilengli-

col, 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.

10.	Compuesto	DL 50 mg/kg p.o.	Aumento del flujo coronario (CF)				n:
			1 mg CF %	1.v. Dura- ción en min.	3 mg CF %	1.v. Dura- ción en min.	
15.	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
20.	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
25.	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

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 asocia -

ción 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 arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vasolina, etc.

5. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones).

10. 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.

15. 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.

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

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

25.

EJEMPLO 1

Se tratan 0,3 g de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditiam-2-propilamina con 0,16 g de cloruro de 3,4-dimetoxi-beta-fenotilo, 5 cc de N,N-diisopropil-N-etilamina y 1,5 cc de dimetilfor -

mamida y se calienta la mezcla a 130°C durante 16 horas. Luego se reparte la solución entre agua y acetato de etilo. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se obtiene 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditiam-2-propilamina de punto de fusión 144°C (a partir de metanol).

5.

El 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditiam-2-propilamina utilizada como material de partida puede prepararse como sigue :

10. Se disuelven 3,95 g de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3-cloropropil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano en 50 cc de dimetilformamida. Se enfría la solución a 0°C y se trata con 15 g de metilamina. Se calienta la mezcla a 40°C bajo presión durante 18 horas. Luego se concentra la solución y se recristaliza el residuo cristalino a partir de una reducida cantidad de metanol. De este modo se obtiene el material de partida deseado de punto de fusión 164°C.

15.

EJEMPLO 2

20. De modo análogo al descrito en el ejemplo 1 pueden prepararse los compuestos siguientes :

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

25. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(m-metoxifenil)-N-metil-m-ditiam-2-propilamina de punto de fusión 113-115°C (en acetona),

clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-N-metil-m-ditiam-2-propilamina de punto

de fusión 147^o-150^oC (en acetona)

clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(p-metoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 160-161^oC (en acetona),

5. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(o-metoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 151^o-152^oC (en acetona),

10. clorhidrato de 2-(p-clorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 137-139^oC (en acetona),

clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-fenil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 170-172^oC (en acetona),

15. clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(3,4-metilon-dioxifenil)-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 139^o-141^oC (en acetona),

clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(p-tolil)-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 139^o-141^oC (en acetona),

20. clorhidrato de 2-(m-clorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 108^o-110^oC (en acetona),

25. oxalato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,5-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina (1:1) de punto de fusión 155^o-156^oC (en acetona),

clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(p-dimetilaminofenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 183^o-184^oC (en acetona),

clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-

-2-(2-naftil)-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 195^o-196^oC (en acetona),

clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-
-2-(2,4,5-trimetoxifenil)-m-ditian-2-propilamina de punto
5. de fusión 156-158^oC (en acetona),

clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(p-
-fluorofenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de
fusión 138-139^oC (en acetona),

oxalato de 2-(4-difenilil)-N-(3,4-dimetoxifeno-
10. til)-N-metil-m-ditian-2-propilamina (1:1) de punto de fu-
sión 167^o-169^oC (en acetona),

clorhidrato de N-(p-clorofenetil)-N-metil-2-
-fenil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 145^o-147^o
C (en acetona), a partir de 2-fenil-m-ditian y N-(3-clo-
15. ropropil)-4-cloro-N-metil-fenetilamina,

clorhidrato de N-fenetil-2-fenil-m-ditian-2-pro-
pilamina 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^oC/0,001 Torr),

clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-
20. -2-fenil-m-ditian-2-otilamina de punto de fusión 172^o-174^o
C (en acetona), a partir de 2-fenil-m-ditiano y N-(2-clo-
rectil)-3,4-dimetoxi-N-metil-fenetilamina,

clorhidrato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-
25. -2-(2-tionil)-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión
138^o-140^oC (en acetona),

oxalato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimo-
toxifenil)-N,beta-dimetil-m-ditian-2-propilamina racémica
(1:1) de punto de fusión 138^o-139^oC (en acetona/acetato

de tilo, a partir de 2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditiano y N-(3-cloro-2-metil-propil)-3,4-dimetoxi-N-metil-fenetilamina,

5. 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[4(3,4-dimetoxifenil)-butil]-N-metil-m-ditiano-2-propilamina,
clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditiano-2-propilamina 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-ditiano-2-propilamina (1:1) de punto de fusión 190-191°C (en acetona/metanol),
10. oxalato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-m-ditiano-2-propilamina (1:1) de punto de fusión 146-148°C (en acetona/acetato de etilo),
15. 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),
20. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(m-nitrofenil)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-m-ditiano-2-propilamina de punto de fusión 212-214°C (en acetona),
clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(p-fluorofenil)-N-metil-m-ditiano-2-propilamina de punto de fusión 234-236°C (en metanol),
25. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-2-fenil-m-ditiano-2-propilamina de punto de fusión 149°C (descomposición) (en metanol),
oxalato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dime-

toxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-etil-m-ditian-2-propilamina (1:1) de punto de fusión 177^o-179^oC (en metanol/acetona) [a partir de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditian y N-(3-cloropropil)-3,4-dimetoxi-N-etil-fenetilamina],

5.

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^o-227^oC (a partir de cloruro de hidrógeno en dioxano/acetato de etilo),

10.

oxalato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3, trifluorometilfenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina 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,

15.

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^o-178^oC (en acetonitrilo),

20.

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^o - 85^oC (en metanol/éter isopropílico),

25.

clorhidrato de 1',1',3',3'-tetraóxido de N- $\overline{3}$ -[2'-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditian-2-il]-propil $\overline{7}$ -N-metil-1,4-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-dimetoxifenil)-butil]-2-(p-isopropilfenil)-N-metil-m-

m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 148^o-150^o (en acetato de etilo/cloruro de hidrógeno dioxano),

1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-dimetoxifenil)-
-N-[3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metilpropil]-N-metil-m-di-
5. tian-2-propilamina racémica de punto de fusión 115^o-117^oC,

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^o-192^oC (en acetoneitrilo),

10. 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^o
C (descomposición),

clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(1,4-
15. -benzodioxan-6-il)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metil-m-di-
-tian-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)
20. (en acetona),

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),

25. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(3,4-
-dimetoxifenil)-N-metil-N-(p-metilfenetil)-m-ditian-2-
-propilamina de punto de fusión 169^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°C, 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),
5. clorhidrato de 1,1,3,3-tetraóxido de 2-[4-(benziloxi)-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), 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),
15. 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. oxalato de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-N-veratril-m-ditian-2-propilamina (1:1) de punto de fusión 133-136°C
25. oxalato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-butilamina (1:1) de punto de fusión 134-136°C (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°C (en acetona),

oxalato de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[3-(3,4-dimetoxifenilpropil)]-N-metil-m-ditian-2-propilamina (1:1) de punto de fusión 116-118°C (en acetona),

5.

oxalato de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-N-(alfa-metil-fenetil)-m-ditian-2-propilamina (1:1) de punto de fusión 131-132°C (en acetona-acetato de etilo),

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°C (en acetona),

10.

olorhidrato 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,

15.

olorhidrato 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 ,

20.

olorhidrato 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,

25.

olorhidrato 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 en acetona,

oxalato de 1,1,3,3-tetraóxido de alfa[(3,4-dimetoxifenetil)-metilamino]-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditian-2-etanol racémico (1:1), cristalizado con

- 1 mol de acetona de punto de fusión 162-164°C,
clorhidrato de 1,3-dióxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 148-149°C (mezcla de diastereómeros),
5. bromhidrato de alfa-[(3,4-dimetoxifenetil)-metilamino]-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditian-2-etanol racémico, de punto de fusión 97-99°C,
oxalato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditian-2-propilamina de punto de fusión 186-188°C,
10. 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),
15. 1',1',3',3'-tetraóxido de alfa-///-3-[2'-(3,4-dimetoxifenil)-m-ditian-2'-il]propil/metilamino/metil/veratrilalcohol de punto de fusión 132-133°C,
N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-propilamina.

20.

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 2) 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.
- 25.

- 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 recrystaliza 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^o C.
5. Análisis :
- 10.

Calculado :	C 53,48	H 6,43	N 2,08
Hallado :	C 53,37	H 6,50	N 1,87

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

15. oxalato de 1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-butilamina, de punto de fusión 161^o-163^o C (a partir de acetona-metanol) (base: 123-126^o C a partir de etanol), partiendo de
20. N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(2,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditian-2-butilamina (preparada según el Ejemplo 2),
- 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^o C (a partir de acetonitrilo-acetato de etilo), partiendo de
25. 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[3-(3,4-dimetoxifenil)-propil]-N-metil-m-ditian-2-propilamina (preparada según

el Ejemplo 2),

5. 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^a-185^aC (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 2),

10. 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^a-187^aC (a partir de acetona-acetato de etilo),
partiendo de

15. 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-N-(alfa-metilfenetil)-m-ditian-2-propilamina (preparada según el Ejemplo 2).

EJEMPLO 4

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 (preparada según el Ejemplo 2) 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)-me -
- 25.

tilamino]-propil]-m-ditian-2'-il } -metoxifenil, con
punto de fusión de 192°C (descomposición).

Análisis para $C_{25}H_{35}NO_8S_2 \cdot HBr$

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

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

EJEMPLO 5

Se disuelven en piridina absoluta 2 g de 1',1',
15. 3',3'-tetraóxido de 5- [2'-[3-(3,4-dimetoxifenetil)-me-
tilaminopropil]-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 se-
para el disolvente mediante evaporación y se cromatogra-
20. fía el residuo sobre gel de sílice. Se obtiene el 1,1,3,
3-tetraóxido de 5-[2'-[3(3,4-dimetoxifenetil)-metilamino-
propil]-m-ditian-2'-il]-2-metoxifenil-acetato en forma
de un aceite espeso.

Análisis:

25.	Calculado:	C 55,67	H 63,9	N 2,40
	Hallado :	C 55,22	H 6,41	N 2,23

EJEMPLO 6

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
5. de un aceite que se disuelve en 20 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se instila lentamente esta solución a una suspensión de 0,4 g de hidruro de litio-aluminio y 20 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se trata lentamente la mezcla con una solución acuosa de sulfato sódico concentrado y
10. 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-
15. -tetraóxido-oxalato de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-etil-m-ditian-2-propilamina, de punto de fusión 126^o-127^oC.

EJEMPLO 7

- En la forma usual se preparan cápsulas conteniendo los ingredientes siguientes :
- 20.

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

EJEMPLO 8

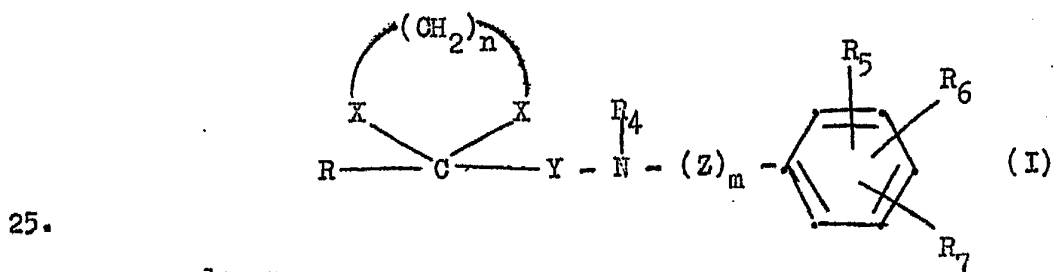
En la forma usual se preparan pastillas conteniendo los ingredientes siguientes :

5.	1,1,3,3-tetraóxido de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-m-ditan-2-propilamina	25 mg
	lactosa	90 mg
	Almidón de maíz	75 mg
	Estearato de magnesio	1 mg
	Talco	<u>9</u> mg
10.		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 nº 433.172 depositada el 10 de diciembre de 1974 con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 18.030/73 del 21 de diciembre de 1973.

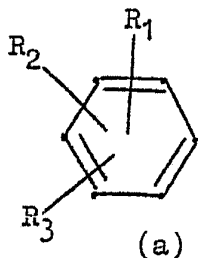
15. 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos conteniendo azufre de la fórmula general



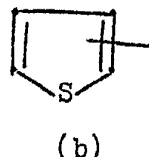
25. en la que

R representa un grupo de la fórmula





6



5.

en donde

R_1 , R_2 y R_3

representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo de alquilo inferior, alcoxilo inferior, aril-alcoxilo inferior, ariloxilo, fenilo, nitro, amino, alquiltio inferior, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, di-alquilamino inferior, alcancilamino inferior, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, hidroximetilo, alcanciloxilo inferior, amido, alcancilo inferior, sulfamilo, mono- ó di-alquilo inferior-sulfamilo, aminocarboniloxilo, mono- ó di-alquilo inferior-aminocarboniloxilo o alquilamino inferior-alquilo inferior o bien, dos radicales R_1 , R_2 y R_3 vecinos juntos representan un grupo de metilendio-xilo, etilendio-xilo o butadien-1,3-ile-no-1,4;

10.

15.

20.

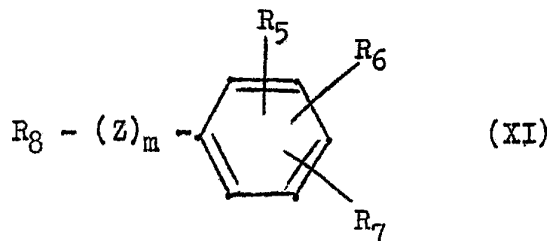
25.

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 hidrógeno o halógeno, o un grupo de alqui-



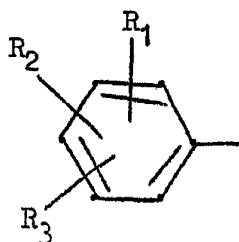
5. en la que
- R_5, R_6, R_7, Z y m tienen el significado antes indicado y
- R_8 representa un átomo o grupo pariente,
10. oxidar, si se quiere, un compuesto de la fórmula I en el que X signifique un átomo de azufre, para formar un compuesto de la fórmula I en el que X signifique SO o SO_2 ; someter a N-alquilación inferior, si se quiere, un compuesto de la fórmula I en el que R_4 signifique un
15. 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;
20. esterificar, amidar, o reducir, si se quiere, un grupo carboxílico; eterificar, esterificar o carbamoylar, si se quiere, un grupo hidroxílico; someter a mono- o di-alquilación inferior, si se quiere, un grupo amino; oxidar, si se quiere, un grupo alquiltio para
25. convertirlo en grupo de alquilsulfonilo; y convertir, también, si se quiere, una base obtenida en una sal de adición de ácido.

2.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como ma-



terial de partida un compuesto de la fórmula X, en donde R representa un grupo de la fórmula

5.



(a)


en la que

10. R₁, R₂ y R₃ tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

15. 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 representa un grupo butadion-1,3-ileno-1,4.

20. 4.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, inclusives, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula XI, en donde uno de los radicales R₅, R₆ y R₇ 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 inclusives, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula X, en donde X representa un átomo de azufre o SO₂ y n tiene un valor de 3.

- 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 X, en donde X representa el grupo $-(CH_2)_3-$.
5. 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 XI, en donde $(Z)_m$ representa el grupo
 $-(CH_2-CH_2)_m$ en el que m representa cero o 1.
10. 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 X en donde R_4 representa un grupo metílico o
etílico.
15. 9.- Procedimiento, de conformidad con cual-
quiera de las reivindicaciones 1 a 8 inclusives, caracte-
rizado porque se utilizan materiales de partida de las
fórmulas X y XI en donde R representa un grupo 3,4-dimo
toxifenílico, X representa SO_2 , n tiene un valor de 3,
Y representa un grupo propílico, R_4 representa un grupo
20. metílico, Z representa un grupo etílico, m tiene un va-
lor de 1, R_5 representa un átomo de hidrógeno y R_6 y R_7
representan cada uno, un grupo metoxílico en las posi-
ciones 3 y 4.
25. 10.- Procedimiento, de conformidad con cual
quiera de las reivindicaciones 1 a 9 inclusives, caracte-
rizado porque se prepara el 1,1,3,3-tetraóxido de
N-(3,4-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-
-m-ditian-2-propilamina o una sal de adición de ácido
- 

respectiva.

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

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 35 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.

MLA.

