



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³:

C 07 D 339/06
C 07 D 339/08
C 07 D 409/04



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

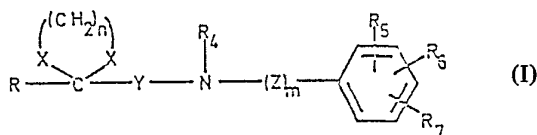
(11)

620 921

(21) Gesuchsnummer:	6541/78	(73) Inhaber:	F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel
(62) Teilgesuch von:	18030/73		
(22) Anmeldungsdatum:	21.12.1973		
(24) Patent erteilt:	31.12.1980		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	31.12.1980	(72) Erfinder:	Henri Ramuz, Birsfelden

(54) Verfahren zur Herstellung von schwefelhaltigen heterocyclischen Verbindungen.

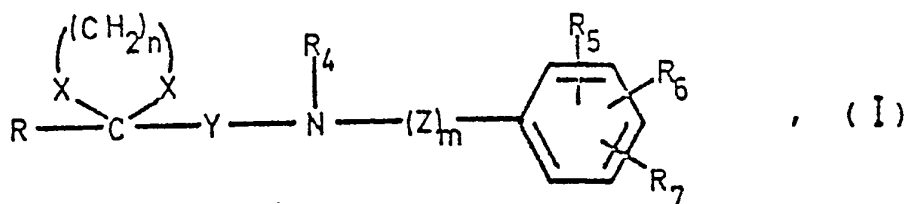
(57) Verbindungen der Formel



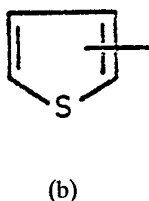
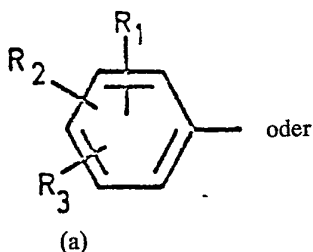
worin R einen gegebenenfalls in bestimmter Weise substituierten Phenylrest oder einen Thienylrest und X ein Schwefelatom oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeuten und die übrigen Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie Säureadditionssalze davon besitzen wertvolle coronardilatierende Eigenschaften und eignen sich demnach insbesondere zur Behandlung von angina pectoris. Diese Verbindungen werden durch Reduktion entsprechender Verbindungen hergestellt, welche in der Gruppe Y oder Z oder dem Substituenten R₄ mindestens eine Carbonylgruppe enthalten.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen schwefelhaltigen heterocyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel

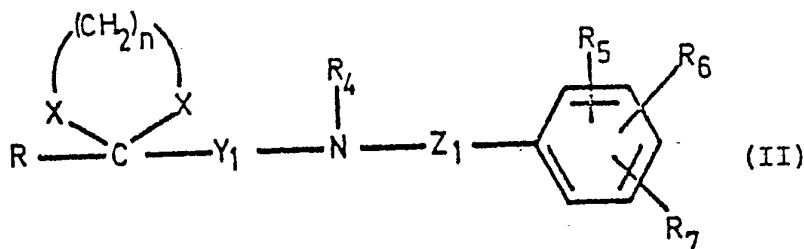


worin R einen Rest der Formel

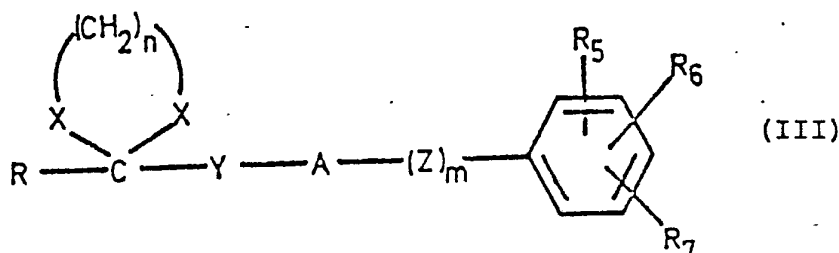


R₁, R₂ und R₃ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Aryl-niederes Alkoxy, Aryloxy, Phenyl, Nitro, Amino, niederes Alkylthio, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, di-niederes Alkylamino, niederes Alkanoylamino, Carboxyl, niederes Alkoxy-carbonyl, niederes Alkylsulphonyl, Hydroxymethyl, niederes Alkanoyloxy, Aminocarbonyl, niederes Alka-

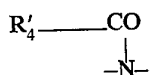
noyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-niederalkyl-Sulfamoyl, Aminocarbonyloxy, Mono- oder Di-niederalkyl-Aminocarbonyloxy, 15 niederes Alkylamino-niederes Alkyl oder zwei benachbarte Reste zusammen Methylendioxy, Äthylendioxy oder Butadien-1,3-ylen-1,4, R₄ Wasserstoff oder niederes Alkyl, R₅, R₆ und R₇ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy oder Benzyloxy oder zwei benachbarte Reste zusammen Methylendioxy oder Äthylendioxy, X ein Schwefelatom, SO oder SO₂, Y einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 2-8 Kohlenstoffatomen, wovon sich 2-4 Kohlenstoffatome in der Kette befinden und Z einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1-8 Kohlenstoffatomen, wovon sich 1-4 Kohlenstoffatome in der Kette befinden, bedeuten und m die Zahlen 0 oder 1 und n die Zahlen 2 oder 3 darstellen, und von Säureadditionssalzen 25 hiervon, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der allgemeinen Formel



oder



worin R, R₄-R₇, X, Y, Z, m und n die obige Bedeutung haben, Y₁ einen geradkettigen oder verzweigten, gegebenenfalls eine Carbonylgruppe enthaltenden gesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 2-8 Kohlenstoffatomen, wovon sich 2-4 Kohlenstoffatome in der Kette befinden, Z₁ einen geradkettigen oder verzweigten, gegebenenfalls eine Carbonylgruppe enthaltenden gesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1-8 Kohlenstoffatomen, wovon sich 1-4 Kohlenstoffatome in der Kette befinden, wobei mindestens einer der Reste Y₁ und Z₁ carbonylsubstituiert ist, und A die Gruppe



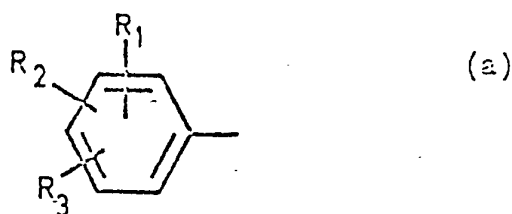
worin R₄ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-5 Kohlenstoffatomen

bedeutet, darstellen, die Carbonylgruppen zu Methylengruppen reduziert und erwünschtenfalls eine erhaltene Base in ein Säureadditionssalz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin mindestens eines der Symbole R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ und R₇ niederes Alkoxy oder Aryl-niederes Alkoxy bzw. Benzyloxy bedeutet, diese Äthergruppe(n) durch Behandlung mit einer Säure in Hydroxy überführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin R einen Rest der Formel (a) darstellt, worin mindestens eines der Symbole R₁, R₂ und R₃ Hydroxy bedeutet, dieses durch Veresterung in niederes Alkanoyloxy überführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsmaterial eine Verbindung der Formel II oder III verwendet, worin R einen Rest der Formel



bedeutet.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsmaterial eine Verbindung verwendet, worin einer der Reste R₁, R₂ und R₃ Wasserstoff und die anderen niederes Alkoxy, insbesondere Methoxy, oder zusammen Butadien-1,3-ylen-1,4 darstellen.

6. Verfahren nach Anspruch 1, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsmaterial eine Verbindung der Formel II oder III verwendet, worin einer der Reste R₅, R₆ und R₇ Wasserstoff und die anderen niederes Alkoxy, insbesondere Methoxy, darstellen.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 und 4–6, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Ausgangsmaterial der Formel II

und III verwendet, worin X ein Schwefelatom oder SO₂ darstellt und n die Zahl 3 bedeutet.

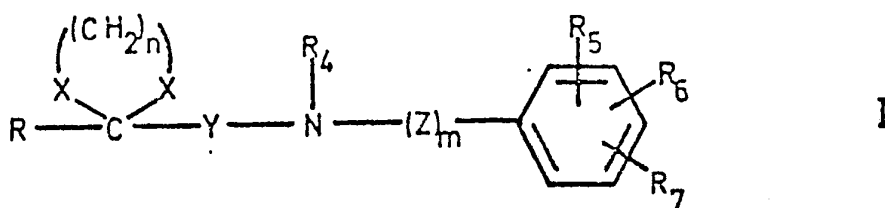
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 und 4–7, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsmaterial eine Verbindung der Formel III verwendet, worin Y die Gruppe $-(CH_2)_3-$ darstellt oder eine Verbindung der Formel II, worin Y₁ einen in die Gruppe $-(CH_2)_3$ überführbaren, eine Carbonylgruppe enthaltenden Rest darstellt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 und 4–8, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsmaterial eine Verbindung der Formel III verwendet, worin (Z)_m die Gruppe $-(CH_2-CH_2)_m-$ darstellt, worin m die Zahl 0 oder 1 bedeutet oder eine Verbindung der Formel II, worin Z₁ einen in die Gruppe $-(CH_2-CH_2)_m-$ überführbaren, eine Carbonylgruppe enthaltenden Rest darstellt.

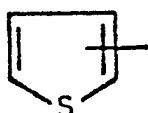
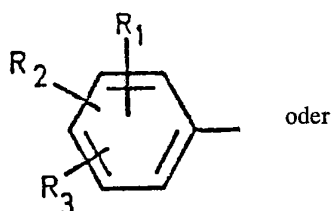
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 und 4–9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsmaterial eine Verbindung der Formel II verwendet, worin R₄ die Methyl- oder Äthylgruppe bedeutet oder eine Verbindung der Formel

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid oder ein Säureadditionssalz hiervon hergestellt wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen schwefelhaltigen heterocyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R einen Rest der Formel



R₁, R₂ und R₃ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Aryl-niederes Alkoxy, Aryloxy, Phenyl, Nitro, Amino, niederes Alkylthio, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, di-niederes Alkylamino, niederes Alkanoylamino, Carboxyl, niederes Alkoxy-carbonyl, niederes Alkylsulphonyl, Hydroxy-methyl, niederes Alkanoyloxy, Aminocarbonyl, niederes Alkanoyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-niederalkyl-Sulfamoyl, Aminocarbonyloxy, Mono- oder Di-niederalkyl-Aminocarbonyloxy, niederes Alkylamino-niederes Alkyl oder zwei benachbarte Reste zusammen Methylendioxy, Äthylendioxy oder Butadien-1,3-ylen-1,4, R₄ Wasserstoff oder niederes Alkyl, R₅, R₆ und R₇ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy oder Benzylloxy oder zwei benachbarte Reste zusammen Methylendioxy oder Äthylendioxy, X ein Schwefelatom, SO oder SO₂, Y einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 2–8 Kohlenstoffatomen, wovon sich 2–4 Kohlenstoffatome in der Kette

40 befinden und Z einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1–8 Kohlenstoffatomen, wovon sich 1–4 Kohlenstoffatome in der Kette befinden, bedeuten und m die Zahlen 0 oder 1 und n die Zahlen 2 oder 3 darstellen, und Säureadditionssalze hiervon.

45 Der Ausdruck «niederes Alkyl» bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1–6 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Amyl, Hexyl und dgl. «Niederes Alkoxy» bedeutet niedere Alkyl-äthergruppen, worin der Ausdruck «niederes Alkyl» die obige Bedeutung hat. «Halogen» umfasst die 4 Halogenatome Fluor, Chlor, Brom und Jod. «Niederes Alkanoyl» bedeutet Alkanoylgruppen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl und dgl. «Aryl» bedeutet unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, wobei als Substituenten Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Nitro und Amino zu verstehen sind. Der im Nachfolgenden verwendete Ausdruck «austretende Gruppe» bedeutet, im Rahmen der vorlie-

60 Erfindungsgemäss werden die Verbindungen der obigen Formel I und deren Säureadditionssalze hergestellt, indem man in einer Verbindung der allgemeinen Formel

Die coronardilatierende Wirkung kann nach folgender Methode gemessen werden:

Für die Untersuchungen werden Bastardhunde im Gewicht zwischen 20 und 38 kg verwendet. Die Versuchstiere werden mit ca. 30 mg/kg i.v. Pentobarbital narkotisiert und die Narkose mit Chloralose-Urethan aufrechterhalten. Die Tiere werden mit Raumluft künstlich beatmet. Nach Öffnung des Thorax wird das Herz freigelegt und um den Ramus circumflexus der linken Coronararterie eine vorher geeichte Flowprobe eines elektromagnetischen Flowmeters zur Messung der durchfließenden Blutmenge gelegt. Der arterielle Blutdruck wird über einen Katheter in der Arteria femoralis mit Drucktransducer gemessen. Ferner wird auf die Oberfläche des linken Ventrikels ein kalibrierter Dehnungsmesstreifen zur direkten

Messung der myokardialen Kontraktionskraft aufgenäht. Die Pulsweite des Blutdrucks triggert einen Tachographen zur Messung der Herzfrequenz. Wasserlösliche Präparate werden in isotonischer Kochsalzlösung, wasserunlösliche in Propylen-
glykol gelöst intravenös appliziert oder als Suspension in Gummi arabicum intraduodenal verabreicht. Die maximale Wirkung einer Substanz wird nach jeder Dosierung in Prozent des Ausgangswertes berechnet und graphisch dargestellt. Bei der Messung der Coronardurchblutung wird besonders auch auf die Wirkungsdauer geachtet.

In der folgenden Tabelle sind die erhaltenen Resultate zusammengestellt, wobei n die Anzahl der verwendeten Tiere bedeutet.

15

Verbindung	DL 50 mg/kg p.o.	Coronarflusssteigerung (CF)				n:
		1 mg i.v. CF %	Dauer in Minuten	3 mg i.v. CF %	Dauer in Minuten	
N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin	250-500	+138,6 ± 8,4	10,4 ± 1,6	+109 ± 11,8	23,4 ± 5,5	5
N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid	250-500	+142,6 ± 23,3	20,2 ± 3,9	+230,4 ± 20,9	54,0 ± 8,6	5
N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(2-naphthyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin	250-500	+213	25	+194	45	2
N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(m-nitrophenyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid	500-1000	+202	25	+170	30	2
N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-äthyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid	500-1000	+197	8	+267	15	2

Die Verfahrensprodukte und deren pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze können als Heilmittel in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche diese Produkte in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial wie z.B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchsücker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykol, Vaseline usw. enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Kapseln oder in flüssiger Form, z.B. in Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer.

Die tägliche Dosis bei oraler Verabreichung liegt zwischen etwa 10-200 mg; bei i.v. Verabreichung zwischen etwa 1-20 mg.

Die angegebenen Dosierungen sind jedoch nur als Beispiele zu verstehen und können je nach der Schwere des zu behandelnden Falles und im Ermessen des behandelnden Arztes abgeändert werden.

Beispiel 1

3,4 g Lithiumaluminiumhydrid in 60 ml Tetrahydrofuran werden am Rückfluss erhitzt. Hierauf werden 14,7 g N-(3,4-

Dimethylphenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-m-dithian-2-propionamid in 80 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zugesetzt. Die erhaltene Suspension wird noch 3 Stunden am Rückfluss erhitzt, dann auf 0°C abgekühlt und mit 50 ml gesättigter Natriumsulfatlösung vorsichtig versetzt. Das Ganze wird dann abgenutscht, die Lösung mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die ätherischen Extrakte werden mit 1 N Natronlauge, dann mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel mit Chloroform-Äthanol (95:5) chromatographiert. Die erhaltene Base wird in Aceton gelöst und mit der äquivalenten Menge wasserfreier Oxalsäure versetzt. Der entstandene Niederschlag wird aus Methanol-Aceton umkristallisiert. Das so erhaltene N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-m-dithian-2-propylamin-oxalat (1:1) schmilzt bei 186-188°C.

Analyse:

	C	H	N
Berechnet:	57,12	6,57	2,67
Gefunden:	56,97	6,73	2,39

Das als Ausgangsmaterial verwendete N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-m-dithian-2-propionamid kann wie folgt hergestellt werden:

50 g 3-Veratroylpropionsäure in 400 ml Chloroform und 22,7 g 1,3-Propandithiol werden unter Rühren bis zur Sättigung mit Chlorwasserstoff versetzt. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung auf 50 ml eingedampft und mit Äther verdünnt. Die entsprechende Lösung wird dreimal mit 5% Natriumcarbonat extrahiert. Die basischen Phasen werden vereinigt, mit konz. Salzsäure sauer gestellt. Das ausgefallene Produkt wird mit Äther-Methylenchlorid 1:3 extrahiert. Die organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert und man erhält 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-m-dithian-2-propionsäure mit einem Schmelzpunkt von 134–135°C.

13,2 g 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-m-dithian-2-propionsäure, 4 g Triäthylamin und 180 ml Tetrahydrofuran werden auf 0°C abgekühlt und mit 5,44 g Chlorameisensäureisobutylester in 80 ml Tetrahydrofuran innert 10 Minuten tropfenweise versetzt. Hierauf wird das Gemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gehalten und dann bei 0°C mit 7,25 g Homoveratrylamin in 40 ml Tetrahydrofuran versetzt. Die Suspension wird 48 Stunden bei 3°C stehen gelassen, dann eingedampft, mit Wasser versetzt und mit Äther-Methylenchlorid 3:1 extrahiert. Die ätherischen Extrakte werden mit Wasser, Natriumbicarbonat, 1N Weinsäure und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Methylenchlorid-Äther bei 0°C kristallisiert. Man erhält das N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-m-dithian-2-propionamid mit einem Schmelzpunkt von 135–136°C.

In zum Vorhergehenden analoger Weise, kann das N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-hydrobromid hergestellt werden. Schmelzpunkt 170–172°C aus Äthanol.

Beispiel 2

1 g Homoveratrumsäure wird in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,15 g Triäthylamin versetzt. Bei 0–5°C werden 0,72 Chlorameisensäure-isobutylester langsam zuge tropft und das Gemisch eine Stunde bei 5–10°C gerührt. Dazu tropft man eine Lösung aus 1,63 g 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin [hergestellt aus 2-(3-Chlorpropyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-m-dithian und Methylamin] in 5 ml Tetrahydrofuran. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gelassen. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand zwischen 1N Salzsäure und Äther verteilt. Die organischen Extrakte werden mit 5%iger Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel eingeeengt. Der ölige Rückstand (1,5 g) wird in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu einer Suspension von 0,15 g Lithiumaluminiumhydrid unter Rückfluss und Argon zuge tropft. Das Gemisch wird 2 Stunden gekocht und dann langsam mit einer konzentrierten Natriumsulfatlösung in Wasser und dann mit 10 ml Methylenchlorid versetzt. Das Gemisch wird abgenutscht und die Lösung eingeeengt. Der Rückstand wird auf Kieselgel chromatographiert und man erhält das N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin in Form eines dicken Öles.

Beispiel 3

In zu einem der Beispiele 1 oder 2 analoger Weise können folgende Verbindungen hergestellt werden:

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(m-methoxyphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-hydrochlorid:

Schmelzpunkt 113–115°C (aus Aceton)

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-hydrochlorid:

Schmelzpunkt 147–150°C (aus Aceton)

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(p-methoxyphenyl)-

N-methyl-m-dithian-2-propylamin-hydrochlorid:

Schmelzpunkt 160–161°C (aus Aceton)

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(o-methoxyphenyl)-

N-methyl-m-dithian-2-propylamin-hydrochlorid:

Schmelzpunkt: 151–152°C (aus Aceton)

5 2-(p-Chlorphenyl)-N-(3,4-dimethoxyphenyl)-

N-methyl-m-dithian-2-propylamin-hydrochlorid:

Schmelzpunkt 137–139°C (aus Aceton)

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-2-phenyl-

m-dithian-2-propylamin-hydrochlorid:

10 Schmelzpunkt 170–172°C (aus Aceton)

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-2-(3,4-methylen-di-oxyphenyl)-m-dithian-2-propylamin-hydrochlorid:

Schmelzpunkt: 139–141°C (aus Aceton)

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-2-(p-tolyl)-

15 m-dithian-2-propylamin-hydrochlorid:

Schmelzpunkt 139–141°C (aus Aceton)

2-(m-Chlorphenyl)-N-(3,4-dimethoxyphenyl)-

N-methyl-m-dithian-2-propylamin-hydrochlorid:

Schmelzpunkt 108–110°C (aus Aceton)

20 N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-

N-methyl-m-dithian-2-propylamin-oxalat (1:1):

Schmelzpunkt 155–156°C (aus Aceton)

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(p-dimethylaminophenyl)-

N-methyl-m-dithian-2-propylamin-hydrochlorid:

25 Schmelzpunkt 183–184°C (aus Aceton)

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-2-(2-naphthyl)-

m-dithian-2-propylamin-hydrochlorid:

Schmelzpunkt 195–196°C (aus Aceton)

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-2-(2,4,5-trimethoxy-

phenyl)-m-dithian-2-propylamin-hydrochlorid:

Schmelzpunkt 156–158°C (aus Aceton)

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(p-fluorphenyl)-N-methyl-

m-dithian-2-propylamin-hydrochlorid:

Schmelzpunkt 138–139°C (aus Aceton)

35 2-(4-Biphenyl)-N-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-methyl-m-

dithian-2-propylamin-oxalat (1:1):

Schmelzpunkt 167–169°C (aus Aceton)

N-(p-Chlorphenyl)-N-methyl-2-phenyl-m-dithian-

2-propylamin-hydrochlorid:

40 Schmelzpunkt 145–147°C (aus Aceton)

N-Methyl-N-phenyl-2-phenyl-m-dithian-

2-propylamin-hydrochlorid:

Schmelzpunkt 136–137°C (aus Aceton)

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-2-phenyl-

45 m-dithian-2-äthylamin-hydrochlorid:

Schmelzpunkt 172–174°C (aus Aceton)

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-2-(2-thienyl)-

m-dithian-2-propylamin-hydrochlorid:

Schmelzpunkt 138–140°C (aus Aceton)

50 rac.-N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-

N,β-dimethyl-m-dithian-2-propylamin-oxalat (1:1)

Schmelzpunkt 138–139°C (aus Aceton-Essigester)

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)-

butyl]-N-methyl-m-dithian-2-propylamin.

55 N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-

N-methyl-m-dithian-2-propylamin-

1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid,

Smp. 167–169°C

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-2-(2-naphthyl)-m-

60 dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-oxalat (1:1):

Schmelzpunkt 190–191°C (aus Aceton-Methanol)

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-2-(3,4,5-trimethoxy-

phenyl)-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-oxalat

(1:1): Schmelzpunkt 146–148°C (aus Aceton-Essigester)

65 2-(m-Bromphenyl)-N-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-methyl-m-

dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid:

Schmelzpunkt 158–160°C (aus methanolischer HCl und Äthylacetat)

- 2-(m-Nitrophenyl)-N-(3,4-dimethoxyphenäthyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 212–214°C (aus Aceton)
- N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(p-fluorphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 234–236°C (aus Methanol)
- N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-N-methyl-2-phenyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 149°C (Zers.) (aus Methanol)
- N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-äthyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-oxalat (1:1): Schmelzpunkt 177–179°C (aus Methanol und Aceton)
- N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(4-isopropylphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 225–227°C (aus dioxanischer HCl-Essigester)
- N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-oxalat: Schmelzpunkt 128–130°C (aus Aceton)
- N,2-Bis-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid
- 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)-butyl]-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid
- N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-N-methyl-2-(3,4-xylyl)-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 176–178°C (aus Acetonitril)
- 2-(3-Butoxy-4-methoxy-phenyl)-N-(3,4-dimethoxyphenäthyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid: Schmelzpunkt 84–85°C (aus Methanol-Isopropyläther)
- N-{3-[2'-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-m-dithian-2'-yl]-propyl}-N-methyl-1,4-benzodioxan-6-äthylamin-1',1',3',3'-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 208–210°C (aus Acetonitril)
- N-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-butyl]-2-(p-isopropylphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 148–150°C (aus Essigester-dioxanische HCl)
- rac.-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methylpropyl]-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid: Schmelzpunkt 115–117°C
- N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(4-äthoxy-3-methoxyphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 190–192°C (aus Acetonitril)
- m-/2'-/3-[(3,4-Dimethoxy-phenäthyl)-methylamino]-propyl/-m-dithian-2'-yl/-benzonitril-1',1',3',3'-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 160°C Zers.
- 2-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-N-(3,4-dimethoxyphenäthyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 201–204°C
- N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(4-methoxy-m-tolyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 146°C Zers. (aus Aceton)
- m-/2'-/3-[(4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-butyl]-methylamino/-propyl/-m-dithian-2'-yl/-benzonitril-1',1',3',3'-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 120–122°C (aus Wasser)
- 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-N-(p-methylphenäthyl)-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 169–171°C (aus Aceton und Essigester)
- N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-N-methyl-2-(3,4-methylendioxyphenyl)-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Smp. 247–248°C
- N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-N-methyl-2-p-tolyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 203–207°C (aus Acetonitril-Aceton)
- 2-(4-Benzoyloxy)-3-methoxyphenyl-N-(3,4-dimethoxyphenäthyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 220–221°C (aus Äthanol)
- 10 N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-N-methyl-2-(2'-thienyl)-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 179–182°C (aus Aceton)
- 2-(3,4-Dichlorphenyl)-N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 175–177°C (aus Methanol)
- 15 N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-äthylamin-1,1,3,3-tetraoxid-oxalat (1:1): Schmelzpunkt 202–204°C (aus Aceton)
- 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-N-methyl-N-veratryl-m-dithian-2-propyl-amin-oxalat (1:1): Smp. 133–136°C
- N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-butylamin-oxalat (1:1): Smp. 134–136°C (aus Aceton)
- 25 N-(3,4-Dimethoxy-phenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-pentylamin-oxalat (1:1): Smp. 109–111°C (aus Aceton)
- 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl]-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-oxalat (1:1): Smp. 116–118°C (aus Aceton)
- 30 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-N-(α-methyl-phenäthyl)-m-dithian-2-propylamin-oxalat (1:1): Smp. 131–132°C (aus Aceton-Essigester)
- N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-methyl-1,3-dithiolan-2-propylamin-oxalat (1:1): Smp. 150–152°C (aus Aceton)
- 35 N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-N-methyl-2-phenyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 149°C Zers. (aus Methanol)
- 40 N-(p-Chlorphenäthyl)-N-methyl-2-phenyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 246–249°C Zers. (aus Methanol-Methylenchlorid)
- N-Methyl-N-phenäthyl-2-phenyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 165–167°C (aus Aceton)
- 45 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-N-veratryl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid: Schmelzpunkt 137–139°C (aus Aceton-Äthanol)
- N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid: Schmelzpunkt 130–132°C (aus Aceton)
- 50 N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,3-dioxid-hydrochlorid: Smp. 148–149°C (Diastereomeregemisch)
- 55 N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid: Smp. 144°C (aus Methanol)
- N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-pentylamin-1,1,3,3-tetraoxid-oxalat (1:1), mit einem Schmelzpunkt von 189–191°C (aus Aceton-Methanol)
- 60 N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-methyl-m-dithian-2-butylamin-1,1,3,3-tetraoxid-oxalat mit einem Schmelzpunkt von 161–163°C (aus Aceton-Methanol), (Base 123–126°C aus Äthanol)
- 65 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl]-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrobromid, mit einem Schmelzpunkt von 138–140°C

(aus Acetonitril-Essigester)

rac.-N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N,β-dimethyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 183–185°C (aus Aceton-Essigester)

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-N-(α-methyl-phenäthyl)-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid-hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 185–187°C (aus Aceton-Essigester).

Beispiel 4

11,2 g 2-[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]-N-(3,4-dimethoxyphenäthyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid (hergestellt gemäss Beispiel 3) werden mit 100 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure 2 Minuten auf dem Dampfbad erwärmt. Die wässrige Lösung wird dann mit Äther extrahiert, im Vakuum eingedampft und mit Äthanol-Benzol dreimal azeotrop destilliert. Der Rückstand wird aus Aceton kristallisiert. Die so erhaltene kristalline Masse wird dreimal aus Methanol-Acetonitril umkristallisiert und man erhält 4-{2'-[3-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-methylamino]propyl]-m-dithian-2'-yl]-2-methoxyphenol-1',1',3',3'-tetraoxid-hydrobromid mit einem Schmelzpunkt von 192°C (Zers.)

Analyse für C₂₅H₃₅NO₈S₂ · HBr:

	C	H	N
Berechnet:	48,23	5,83	2,25
Gefunden:	48,12	5,93	2,07

In analoger Weise kann ausgehend von 2-[3-(Benzyloxy)-4-methoxyphenyl]-N-(3,4-dimethoxyphenäthyl)-N-methyl-m-dithian-2-propylamin-1,1,3,3-tetraoxid das 5-/2'-/3-[(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-methylamino]-propyl/-m-dithian-2'-yl/-2-methoxyphenol-1',1',3',3'-tetraoxid-hydrobromid hergestellt werden: Schmelzpunkt 201°C Zers. (aus Acetonitril).

Beispiel 5

2 g 5-/2'-/3-[(3,4-Dimethoxyphenäthyl)methylamino]propyl/-m-dithian-2'-yl/-2-methoxyphenol-1',1',3',3'-tetraoxid werden in absolutem Pyridin gelöst und mit einem Überschuss Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand auf Kieselgel chromatographiert. Das 5-/2'-/3-[(3,4-Dimethoxyphenäthyl)methylamino]propyl/-m-dithian-2'-yl/-2-methoxyphenylacetat-1',1',3',3'-tetraoxid wurde als ein dickes Öl erhalten.

Analyse:

	C	H	N
Berechnet:	55,56	6,39	2,40
Gefunden:	55,22	6,41	2,23

Beispiel 6

1 g N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-m-dithian-2-propylamin (hergestellt gem. Beispiel 1) wird in 20 ml absolutem Pyridin gelöst und mit 200 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 18 Stunden wird das Lösungsmittel eingeengt, der Rückstand zwischen Äther und Natriumcarbonat (5%) verteilt. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels erhält man ein Öl (1,2 g) welches in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst wird. Diese Lösung wird zu einer Suspension von 0,4 g Lithiumaluminiumhydrid und 20 ml absolutem Tetrahydrofuran langsam zugetropft. Das Gemisch wird mit einer konzentrierten wässrigen Natriumsulfatlösung langsam versetzt und dann abgenutscht. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt und die organischen Extrakte aufgearbeitet. Der ölige Rückstand wird mit Oxalsäure in Aceton-Essigester behandelt, wobei das N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-äthyl-m-dithian-2-propylamin-oxalat auskristallisiert: Schmelzpunkt 126–127°C.