

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 518 544

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 23909

(54) Benzodiazepines-1,3 thione-2, procédé de préparation et médicament les contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 243/04; A 61 K 31/55; C 07 C 91/40, 93/04.

(22) Date de dépôt 22 décembre 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 25 du 24-6-1983.

(71) Déposant : Société dite : LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE. — FR.

(72) Invention de : Gérard Ferrand, Michel Bayssat, Jean-Claude Depin et Annie Betbeder-Matibet.

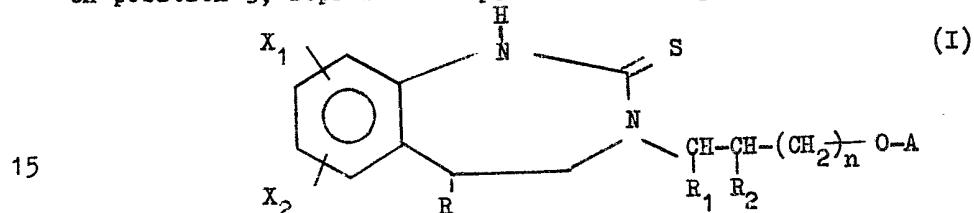
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Société L'AIR LIQUIDE, service brevets,
75, Quai d'Orsay, 75321 Paris Cedex 07.

La présente invention concerne de nouvelles benzodiazépines -1,3 thione-2, un procédé de préparation permettant de les préparer et leur application dans le domaine thérapeutique.

On connaît certaines benzodiazépines -1,3, notamment par les 5 brevets américains US 3.474,090, 3.681.340, 3.780.023 et 24, 3.838. 122 et 3.849.400. De même, quelques tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodia- zépines -1,3 thione-2 non substituées en position 3 sont décrites, en tant qu'intermédiaires de synthèse, dans le brevet US 3.838.122 et par E.F Eslager et al, J. Het. Chem. 6,491 (1969).

10 Il a été trouvé des benzodiazépines-1,3 thione-2 substituées en position 3, représentées par la formule générale (I)



dans laquelle : X_1 et X_2 sont l'hydrogène, un halogène ou un radical alc oxy inférieur;

R est l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou phényle;

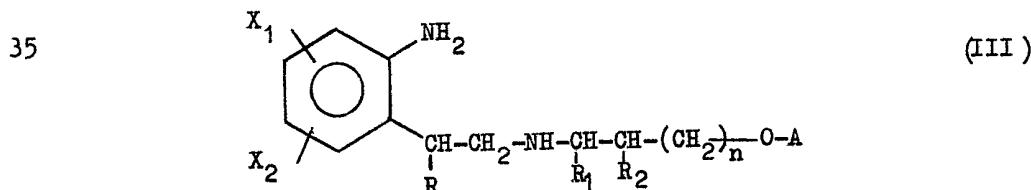
20 R_1 et R_2 sont l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou phényle, R_1 et R_2 ne pouvant pas être simultanément différents de l'hydrogène; A représente l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou l'hétérocyc- le tétrahydropyranyle II;

11 n est 0 ou 1.

25 Le terme inférieur appliqué à un groupe alcoyle ou alcoxy signifie que le groupe peut être linéaire ou ramifié et qu'il peut comprendre de 1 à 6 atomes de carbone.

Les composés dans la formule desquels A est l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur constituent une classe intéressante, notam- 30 ment quand R_1 et R_2 sont l'hydrogène et de préférence quand X_1 est un radical alcoyle inférieur, X_2 et R étant l'hydrogène.

Les benzodiazépines-1,3 thione-2 selon l'invention sont obte- nues en cyclisant les diamines représentées par la formule III

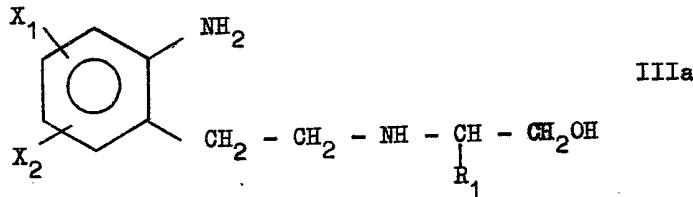


dans laquelle X_1, X_2, R, R_1, R_2, A et n ont les mêmes significations que précédemment. Cette cyclisation s'effectue dans un solvant convenable à un température qui peut varier entre 20°C et la température d'ébullition du solvant. Les alcanols linéaires ou ramifiés contenant de 1 à 4 atomes de carbone sont les solvants qui donnent les meilleurs résultats. Le temps de réaction peut varier de 1 heure à plusieurs jours. Il est préférable d'opérer dans l'éthanol et de commencer la réaction à température ambiante pendant 6 à 24 heures, puis de chauffer à reflux pendant 5 à 8 heures. Un excès de sulfure de carbone est utile au bon déroulement de la réaction et il est généralement avantageux d'opérer avec 2 à 3 équivalents.

Les diamines selon la formule III sont des composés nouveaux faisant partie de l'invention au titre de produits intermédiaires nouveaux, utilisables notamment dans la préparation des benzodiazépine-1,3 thione-2 de formule I, à l'exception de la diamine pour laquelle $n = 0$ et X_1, X_2, R, R_1, R_2 et A sont l'hydrogène, décrite par T.Jen et al J.Med.Chem. 16, 407, 1973.

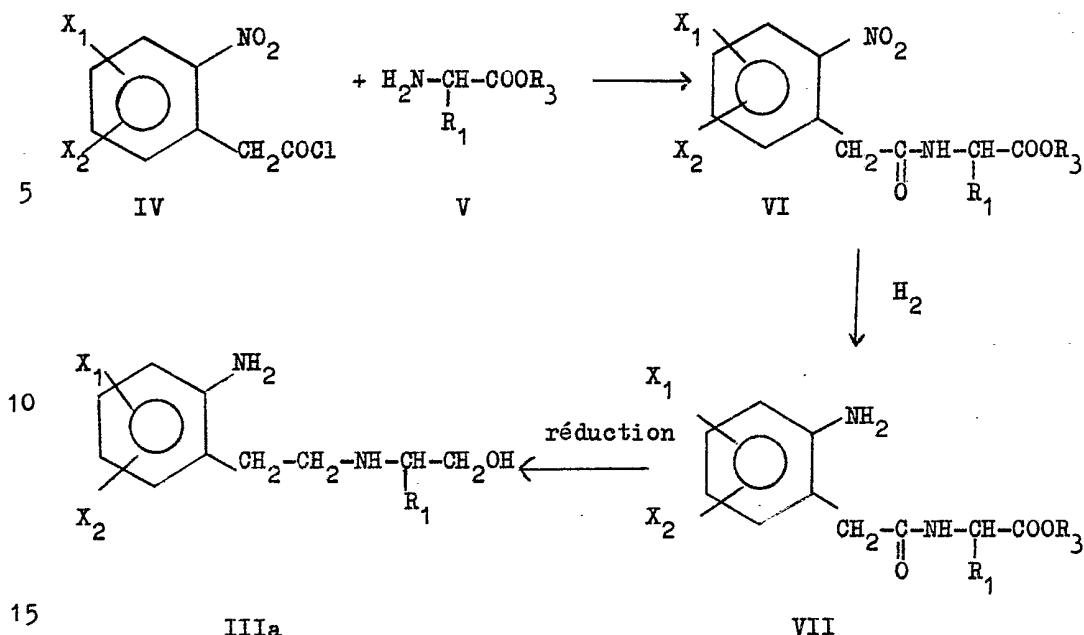
Les autres diamines nécessaires à la synthèse des produits de l'invention sont préparées selon l'une au moins des méthodes que l'on décrit ci-dessous. La plupart sont des dérivés solides que l'on peut purifier par recristallisation. On peut également les utiliser brutes dans la réaction de cyclisation, sans que le rendement en benzodiazépine-1,3 I soit beaucoup diminué.

Parmi les diamines de formule III, celles qui répondent à la formule III a



dans laquelle X_1, X_2 et R_1 ont les significations données précédemment, peuvent s'obtenir selon le schéma ci-après :

3



Le chlorure d'un acide nitro-2 phénylacétique IV convenablement substitué, est tout d'abord condensé avec un aminoester de formule générale V, R₃ représentant un groupe méthyle ou éthyle. La réaction s'effectue dans un solvant inerte comme le benzène, le toluène, l'acetonitrile, le chlorure de méthylène ou le chloroforme. On peut opérer indifféremment avec un excès d'aminoester V ou en présence d'une amine comme la pyridine, ou préférentiellement la triéthylamine. La réaction se fait à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant, mais préférentiellement entre 10 et 30°C.

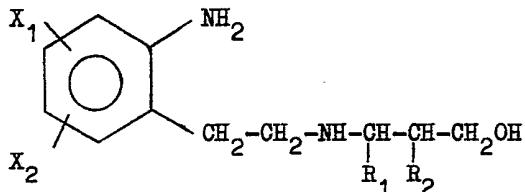
Les nitroamides VI ainsi obtenus sont ensuite réduits en aminoamides VII par hydrogénéation catalytique. Les catalyseurs préférés sont le nickel de Raney, et surtout le charbon palladié. L'hydrogénéation s'effectue à des pressions comprises entre 1 et 50 bars et à des températures comprises entre la température ambiante et 60°C dans des solvants inertes. Les solvants préférés sont les alcools de bas poids moléculaire et particulièrement l'éthanol.

Les aminoamides VII sont ensuite réduits en diamines IIIa. La réduction peut s'effectuer avec le diborane en solution dans le tétrahydrofurane ou préférentiellement par l'hydrure de lithium et d'aluminium LiAlH₄ dans l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane ou le dioxane à des températures comprises entre la température ambiante et celle du reflux. Cette réduction a été effectuée de préférence

dans le tétrahydrofurane à reflux en présence d'un excès de réducteur.

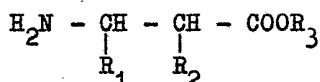
De même, les diamines de formule III b

5



IIIb

10 dans laquelle X_1 , X_2 , R_1 et R_2 ont les significations données précédemment sont préparées selon une séquence identique en remplaçant dans le schéma ci-dessus les aminoesters de formule V par des aminoesters de formule générale VIII :

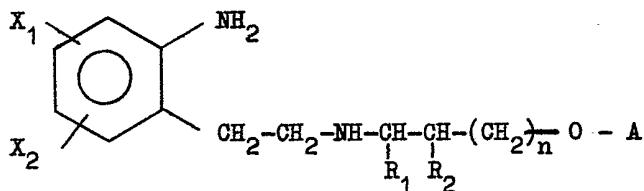


VIII

15 les groupes R_1 , R_2 et R_3 ayant les significations précédentes.

Parmi les diamines de formule III, celles qui répondent à la formule IIIc

20

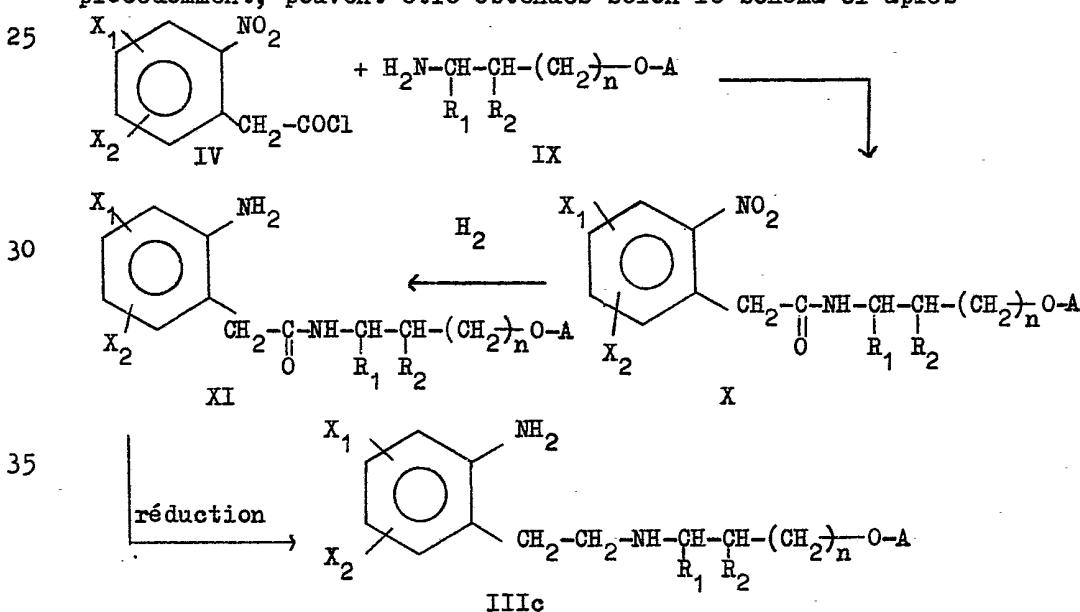


IIIc

25

dans laquelle X_1 , X_2 , R_1 , R_2 , A et n ont les significations données précédemment, peuvent être obtenues selon le schéma ci-après

25

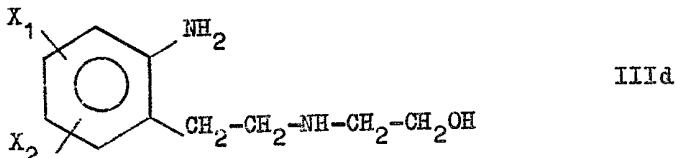


Le chlorure d'un acide nitro-2 phénylacétique IV convenablement substitué est condensé avec un dérivé de formule IX. La réaction s'effectue dans un solvant inert comme le benzène, le toluène, l'acetonitrile, le chlorure de méthylène ou le chloroforme en présence d'une base comme la pyridine ou préférentiellement la triéthylamine. 5 La réaction se fait à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant, mais préférentiellement entre 10 et 30°C.

La réduction catalytique des nitroamides X ainsi que la réduction de la fonction amide des intermédiaires XI s'effectuent dans les 10 conditions précédemment décrites pour l'obtention des diamines IIIa à partir des nitroamides VI.

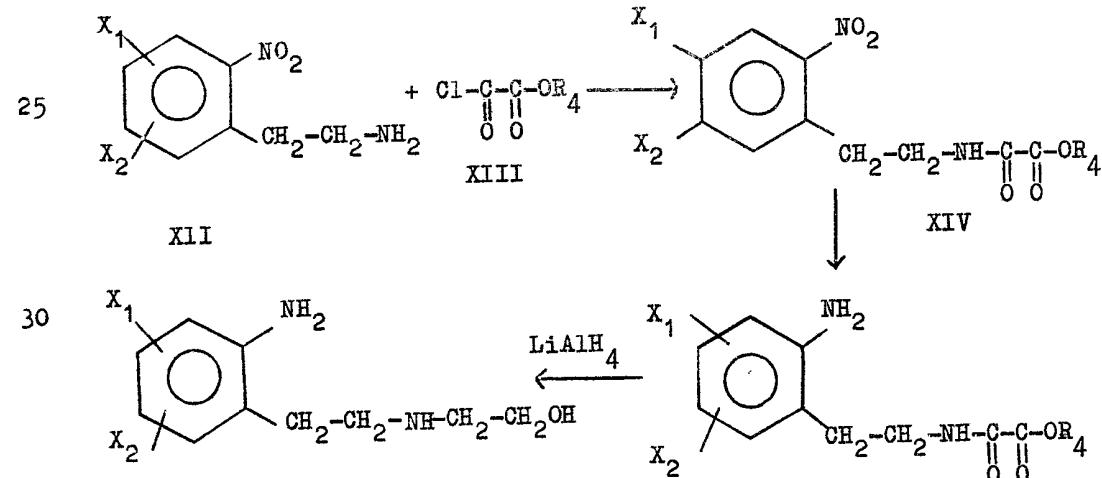
Les diamines IIIc pour lesquelles A est le groupe tétrahydroxyrannyle II conduisent facilement par hydrolyse en milieu acide aux diamines IIIc pour lesquelles A = H.

15 Parmi les diamines de formule III, celles qui répondent à la formule IIId



20

dans laquelle X_1 et X_2 ont les significations données précédemment, peuvent également être préparées selon le schéma réactionnel suivant:

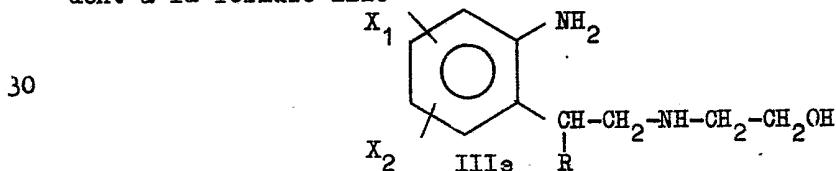


Une (nitro-2 phényl)-2 éthylamine de formule générale XII convenablement substituée, est condensée avec un chlorure d'alcoyloxalyle XIII pour donner l'oxamate XIV. La réaction est avantageusement conduite en milieu biphasique dans les conditions dites de SCHOTTEN-BAUMANN. Un chlorure d'alcoyloxalyle est ajouté à un mélange fortement agité d'une solution d'amine XII dans un solvant inert non miscible à l'eau et d'une solution aqueuse d'un agent alcalin. Parmi les solvants non miscibles à l'eau le chloroforme est particulièrement préféré. Les agents alcalins utilisés sont, soit des hydroxydes, soit des bicarbonates ou carbonates de métaux alcalins comme le sodium ou le potassium. L'emploi de carbonate de sodium s'est montré particulièrement avantageux. La réaction est conduite à des températures comprises entre - 20 et + 40°C, mais il est préférable de faire l'addition du chlorure d'alcoyloxalyle à 0°C puis de terminer la réaction à température ambiante.

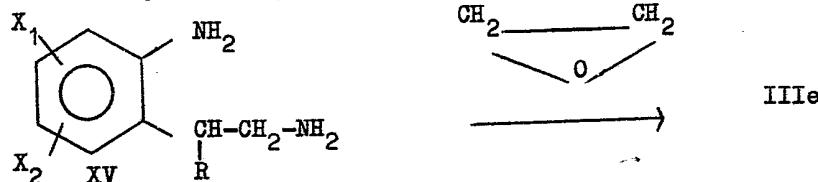
Les nitro-oxamates XIV sont ensuite réduits catalytiquement en aminooxamates XV. Les catalyseurs préférés sont le nickel de Raney et le charbon palladié. L'hydrogénéation s'effectue à des pressions comprises entre 1 et 50 bars et à des températures comprises entre la température ambiante et 60°C. Les solvants préférés sont les alcools de bas poids moléculaire et particulièrement l'éthanol.

Les oxamates de formule XV sont réduits en diamines IIIe par l'hydrure de lithium et d'aluminium. La réaction se fait dans l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane ou le dioxane à des températures comprises entre 0°C et la température de reflux du solvant. La réaction a été avantageusement conduite dans le tétrahydrofurane à reflux.

Parmi les diamines de formule III, celles qui répondent à la formule IIIe



X₁, X₂ et R ayant les significations déjà précisées, peuvent aussi s'obtenir en faisant réagir une (amino-2phényl)-2 éthylamine de formule XV avec l'oxyde d'éthylène :



La réaction est conduite de préférence dans un alcool de bas poids moléculaire comme le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre 0 et 60°C. Pour éviter une double addition, la réaction est plus spécialement conduite entre 0 et 20°C. Il est préférable de maintenir le milieu réactionnel entre 0 et 5°C pendant 3 à 6 heures, puis de laisser la réaction se terminer à température ambiante pendant 12 à 24 heures.

Les nouvelles tétrahydro-1,3;4,5-2H-benzodiazépines-1,3 thio-ne-2 de l'invention possèdent de remarquables propriétés sur le système nerveux central, qui les rendent utiles en médecine humaine dans le traitement des états dépressifs et des troubles psychiques. Cette activité modificatrice de l'humeur peut être déterminée par des tests normalisés bien connus des spécialistes comme l'inhibition du ptosis à la réserpine ou la potentialisation des effets centraux de l'hydroxy-5 tryptophane (5-HTP).

On provoque le ptosis chez la souris Swiss par injection I.P. de 5 mg/kg de réserpine. Ce ptosis est coté selon B. RUBIN et al. [J. Pharmacol. Exp. Therap. 120, 125 (1957)] 1 heure 30 plus tard. Les composés sont donnés oralement, en même temps que l'injection de la réserpine.

On étudie la potentialisation des effets centraux du 5-HTP objectivant le blocage axonal du recaptage de la sérotonine au niveau des terminaisons nerveuses sérotoninergiques par la méthode décrite par T.M. PUGSLEY et X.LIPPmann [Experientia 33, 57 (1977)] : des souris Swiss sont traitées P.O. avec les composés de l'étude 1 heure avant de recevoir 300mg/kg de 5-HTP par voie I.P. Les souris sont observées 30 mn plus tard, pendant 1 minute durant laquelle sont cotés les mouvements stéréotypés suivants : extension des pattes postérieures; tremblements; excitations; hochements de tête.

Les doses efficaces 50 (DE 50) obtenues dans chacun des tests ci-dessus pour quelques produits de l'invention et celles obtenues pour des substances étalons bien connues des spécialistes telles l'imipramine [chlorhydrate de N-(diméthylamino-3 propyl) iminodibenzyle] et l'amitriptyline [chlorhydrate de (diméthylamino-3 propylidène)-5 dibenzo [a,d] cycloheptadiène-1,4] sont consignées dans le tableau I.

TABLEAU I

| | | | |
|----|---------------|---|---|
| | Produits | : | Ptosis à la réserpine: Potentialisation du |
| | | : | DE 50 (mg/kg P.O.) : 5-HTP DE 50 (mg/kg P.O.) |
| 5 | IMIPRAMINE | : | 2,9 : 41 |
| | AMITRIPTYLINE | : | 10 : 36 |
| | Exemple 1 | : | 7 : 7,5 |
| | Exemple 12 | : | 3,9 : 45 |
| 10 | Exemple 13 | : | 11 : 18 |
| | | : | : |

Les doses léthales 50 (DL 50) déterminées par voie orale sur la souris Swiss sont données dans le tableau II.

TABLEAU II

| | | | |
|----|---------------|---|--------------------|
| 15 | Produit | : | DL 50 P.O. (mg/kg) |
| | IMIPRAMINE | : | 330 |
| | AMITRIPTYLINE | : | 150 |
| | Exemple 1 | : | > 3 200 |
| | Exemple 12 | : | > 3 200 |
| 20 | Exemple 13 | : | > 3 200 |
| | | : | : |

La présente demande a également pour objet l'application des composés I à titre de médicaments, et notamment de médicaments anti-dépresseurs. Ces médicaments peuvent être administrés par voie orale sous forme de comprimés, comprimés dragéifiés ou de gélules. Le principe actif est associé à divers excipients pharmaceutiquement compatibles. Les posologies journalières peuvent varier de 0,05 à 100 mg selon la gravité de l'affection traitée.

On donne ci-dessous, à titre d'exemple non limitatif quelques formulations pharmaceutiques :

- Composition d'un comprimé de 100 mg éventuellement enrobé :
 - . principe actif..... 5 mg
 - . lactose..... 41 mg
 - . amidon de blé..... 41 mg
 - 35 . gélatine 2 mg
 - . acide alginique..... 5 mg
 - . talc 5 mg
 - . stéarate de magnésium..... 1 mg

- Composition d'une gélule :

| | | |
|---|-------------------------------|--------|
| | • principe actif | 2 mg |
| | • lactose | 30 mg |
| | • amidon de blé | 35 mg |
| 5 | • talc | 2,5 mg |
| | • stéarate de magnésium | 0,5 mg |

Les exemples qui suivent illustrent l'invention, mais ne sont nullement limitatifs. Dans les données de résonance magnétique nucléaire (R.M.N.) les abréviations suivantes ont été utilisées : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet.

Exemple 1

(Hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2

a) Ester éthylique de la N-(nitro-2 phénylacétyl)glycine

15 On ajoute goutte à goutte 35,7 g de chlorure de thionyle à une solution de 54,3 g d'acide nitro-2 phénylacétique dans 300 cm³ de chloroforme. Le mélange est porté 1 heure à reflux. Il est ensuite ajouté goutte à goutte à une solution refroidie à 10°C de 61,8 g d'ester éthylique de la glycine dans 300 cm³ de chloroforme. Après deux heures 20 d'agitation à température ambiante, on ajoute 200 cm³ d'eau. La phase organique est séparée et séchée sur sulfate de sodium. Par évaporation du chloroforme, on recueille l'ester éthylique de la N-(nitro-2 phénylacétyl)glycine qui fond à 113 - 115°C, après une recristallisation dans l'éthanol.

25 b) Ester éthylique de la N-(amino-2 phénylacétyl)glycine

Une solution de 30 g d'ester éthylique de la N-(nitro-2 phénylacétyl) glycine dans 750 cm³ d'éthanol est hydrogénée en présence de 5 g de charbon palladié à 5 %. Après absorption du volume théorique d'hydrogène, le catalyseur est éliminé par filtration. L'évaporation du filtrat fournit l'ester éthylique de la N-(amino-2 phénylacétyl) glycine que l'on purifie par recristallisation dans un mélange hexane-acétate d'éthyle - F = 71 - 73°C. I.R. : $\bar{\nu}$ C = 0 : 1740 et 1630 cm⁻¹

R.M.N. ($CDCl_3$) δ = 1,3 (3H, t); 3,5(2H, s); 4,0(2H, d); 4,2(2H, q); 6,5-7,3 (4H, m)

Analyse centésimale C₁₂H₁₆N₂O₃

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| Calculé | 61,00 | 6,83 | 11,86 |
| Trouvé | 60,82 | 6,64 | 11,75 |

c) N-(amino-2 phényl)-2 éthylamino-2 éthanol

Une solution de 49,4 g d'ester éthylique de la N-(amino-2 phénylacétyl)glycine dans 500 cm³ de tétrahydrofurane anhydre est ajoutée goutte à goutte sous azote et à 0°C à une solution de 28 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 550 cm³ de tétrahydrofurane anhydre.

Le milieu réactionnel est agité 8 heures à reflux, puis refroidi à 0°C. L'excès d'hydrure est alors détruit par addition d'acétate d'éthyle. Le mélange est ensuite hydrolysé par addition d'eau glacée. Après addition de 1 litre de chloroforme, le précipité d'hydroxydes est filtré sur "Celite". La phase organique est séparée, et la phase aqueuse réextraites deux fois au chloroforme. Les phases organiques sont rassemblées lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium. Le solvant est éliminé sous pression réduite. Le solide résiduel est recristallisé dans un mélange hexane-acétate d'éthyle. F = 91-93°C.

Le traitement d'un échantillon de ce produit en solution dans l'éthanol par de l'éther chlorhydrique fournit le chlorhydrate d'N-(amino-2 phényl)-2 éthylamino-2 éthanol dont le point de fusion et les spectres I.R. et R.M.N. sont identiques à ceux du produit obtenu par la méthode de T.JEN et al. [J. Med. Chem. 16, 407 (1973)].

d) (hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2)

Une solution de 23 g de N-(amino-2 phényl)-2 éthylamino-2 éthanol dans 115 cm³ d'éthanol est ajoutée goutte à goutte, à température ambiante, à une solution de 19,4 g de sulfure de carbone dans 150 cm³ d'éthanol. La température s'élève de quelques degrés. Le milieu réactionnel est agité 24 heures à température ambiante puis 6 heures à reflux. Il est ensuite refroidi à 0°C. Le précipité formé est filtré. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient l'(hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2 de point de fusion F = 118 - 120°C.

Analyse centésimale C₁₁H₁₄N₂O₂S

| C % | H % | N % | S % |
|-----|-----|-----|-----|
|-----|-----|-----|-----|

| | | | | |
|---------|-------|------|-------|-------|
| Calculé | 59,43 | 6,35 | 12,60 | 14,42 |
|---------|-------|------|-------|-------|

| | | | | |
|--------|-------|------|-------|-------|
| Trouvé | 59,29 | 6,19 | 12,58 | 14,50 |
|--------|-------|------|-------|-------|

35 R.M.N. (D.M.S.O.d₆)δ = 2,8-3,2(2H,m); 3,5-4,2(6H,m); 4,6-5,0(1H,t); 6,7-7,6(4H,m), 9,5(1H,s).

Exemple 2

$\text{N-}[(\text{tétrahydropyrannyl-2 oxy})-2 \text{ éthyl}]$ -3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-Benzo-diazépine-1,3 thione-2.

a) N- $[(\text{tétrahydropyrannyl-2 oxy})-2 \text{ éthyl}]$ nitro-2 phénylacétamide

- 5 On ajoute goutte à goutte 13 g de chlorure de thionyle à une solution de 18,1g d'acide nitro-2 phénylacétique dans 100cm³ de chloroforme. Le mélange est porté 1 heure à reflux, refroidi à 10°C et ajouté goutte à goutte à une solution de 14,5g de (tétrahydropyrannyl-2 oxy)-2 éthylamine [$\text{obtenue selon M. PESSON et al. Eur. J. Med. Chem. 9, 591 (1974)}$] et de 10,2g de triéthylamine dans 100cm³ de chloroforme. Pendant toute la durée de l'addition, la température est maintenue à 10°C. On agite 2 heures à température ambiante et ajoute 200cm³ d'eau. La phase organique est séparée, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Par évaporation du solvant sous pression réduite, on récupère une huile qui cristallise lentement. Après recristallisation dans un mélange hexane-acétate d'éthyle on obtient le N- $[(\text{tétrahydropyrannyl-2 oxy})-2 \text{ éthyl}]$ nitro-2 phénylacétamide de point de fusion 99-101°C.

b) N- $[(\text{tétrahydropyrannyl-2 oxy})-2 \text{ éthyl}]$ amino-2 phénylacétamide.

- 20 Une solution de 15g de N- $[(\text{tétrahydropyrannyl-2 oxy})-2 \text{ éthyl}]$ nitro-2 phénylacétamide dans 350 cm³ d'éthanol est hydrogénée en présence de 3 g de charbon palladié à 5 %. Après absorption du volume théorique d'hydrogène, le catalyseur est filtré. Après concentration du filtrat sous pression réduite, on obtient une huile que l'on utilise dans
- 25 l'étape suivante sans purification.

c) (amino-2 phényl)-2 N - $[(\text{tétrahydropyrannyl-2 oxy})-2 \text{ éthyl}]$ éthylamine.

- L'huile obtenue dans l'étape précédente est dissoute dans 130 cm³ de tétrahydrofurane et ajoutée goutte à goutte sous azote à une solution de 5g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 150cm³ de tétrahydrofurane. Pendant toute la durée de l'addition la température du milieu réactionnel est maintenue entre 0 et 5°C. Le mélange est ensuite chauffé 8 heures à reflux et refroidi à nouveau à 0°C. L'excès d'hydrure est détruit par addition d'acétate d'éthyle. Le mélange est ensuite hydrolysé par addition d'eau glacée. Après addition de 500cm³ de chloroforme, la phase organique est séparée. La phase aqueuse est réextrait au chloroforme. Les extraits organiques sont rassemblés, lavés à l'eau et séchés sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé sous pression réduite et l'huile résiduelle est purifiée par distilla-

tion. $E_b_{1,5} = 160-165^\circ\text{C}$.

d) $[(\text{tétrahydropyrannyl-2 oxy})-2 \text{ éthyl}]$ -3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2.

Une solution de 9,5 g d'(amino-2 phényl)-2 N $[(\text{tétrahydropyrannyl-2 oxy})-2 \text{ éthyl}]$ éthylamine dans 50 cm³ d'éthanol est ajoutée goutte à goutte à une solution de 1,7g de sulfure de carbone dans 20cm³ d'éthanol. Le mélange est agité 24 heures à température ambiante puis 7 heures à reflux. Le solvant est concentré sous pression réduite et l'huile résiduelle est triturée dans l'éther. Le solide obtenu est purifié par recristallisation dans un mélange hexane-acétate d'éthyle. La $[(\text{tétrahydropyrannyl-2 oxy})-2 \text{ éthyl}]$ -3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2 pure fond à 98 - 99°C.

Analyse centésimale C₁₆H₂₂N₂O₂S

| | C % | H % | N % | S % |
|---|-------|------|------|-------|
| Calculé | 62,71 | 7,24 | 9,14 | 10,46 |
| Trouvé | 62,69 | 7,22 | 9,00 | 10,35 |
| <u>R.M.N. (CDCl₃) δ</u> = 1,1-2,2 (6H, m) ; 2,9-3,3(2H,m); 3,3-4,8(9H,m) ; 6,6-7,3 (4H, m) ; 8,1 (1H,s). | | | | |

Exemple 3

20 (Hydroxy-2 phényl-1 éthyl)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2

a) Ester éthylique de la N-(nitro-2 phénylacétyl)DL-α-phénylglycine
On ajoute goutte à goutte 47,6 g de chlorure de thionyle à une solution de 72,5 g d'acide nitro-2 phénylacétique dans 400 cm³ de chloroforme. Le mélange est porté 1 heure à reflux, refroidi à 10°C et ajouté goutte à goutte à une solution de 71,7 g d'ester éthylique de la DL-α-phénylglycine et de 44,5 g de triéthylamine dans 400 cm³ de chloroforme. Pendant toute la durée de l'addition, la température est maintenue à 10°C. Après une nuit d'agitation à température ambiante 30 500 cm³ d'eau sont ajoutés. La phase organique est séparée, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. L'évaporation du solvant sous pression réduite fournit un résidu solide purifié par recristallisation dans un mélange hexane-acétate d'éthyle. L'ester éthylique de la N-(nitro-2 phénylacétyl)DL-α-phénylglycine pur fond à 126 - 128°C.

35 Analyse centésimale C₁₈H₁₈N₂O₅

| | C % | H % | N% |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 63,15 | 5,30 | 8,18 |
| Trouvé | 63,05 | 5,25 | 8,08 |

I.R. : $\bar{\nu}_\text{C} = 0 : 1735$ et 1640 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3) : $\delta = 1,2(3\text{H},\text{T}) ; 3,9(2\text{H},\text{s}) ; 4,2(2\text{H},\text{d}) ; 5,5(1\text{H},\text{d}) ;$
 $6,7-7,2(1\text{H},\text{s}) ; 7,3-8,2(9\text{H},\text{m})$.

- b) Ester éthylique de la N-(amino-2 phénylacétyl)DL- α -phénylglycine
Une solution de 30 g d'ester éthylique de la N-(nitro-2 phénylacétyl)
5 DL- α -phénylglycine dans 750 cm³ d'éthanol est hydrogénée en présence
de 6 g de charbon palladié à 5 %. Après absorption de la quantité
théorique d'hydrogène, le catalyseur est filtré. L'évaporation du fil-
trat sous pression réduite fournit l'ester éthylique de la N-(amino-2
phénylacétyl)DL- α -phénylglycine sous forme d'un résidu solide que
10 l'on purifie par recristallisation dans un mélange hexane-acétate
d'éthyle. $F = 115 - 117^\circ\text{C}$.
- c) L [(amino-2 phényl)-2 éthylamino]-2 phényl-2 éthanol
Une solution de 81,5 g d'ester éthylique de la N-(amino-2 phénylacé-
tyl)DL- α -phénylglycine dans 800cm³ de tétrahydrofurane est ajoutée
15 goutte à goutte à une solution de 37 g d'hydrure de lithium et d'alum-
inium dans 750cm³ de tétrahydrofurane. Pendant toute la durée de
l'addition, la température est maintenue entre 0 et 5°C. Le milieu
réactionnel est ensuite chauffé 12 heures à reflux, puis refroidi à
0°C. L'excès d'hydrure est détruit par addition d'acétate d'éthyle.
20 Le mélange est ensuite hydrolysé par addition d'eau glacée. Après
addition de 1,5 litre de chloroforme, le précipité est filtré. La
phase organique est séparée. La phase aqueuse est réextraite au chlo-
roformé. Les extraits organiques sont rassemblés, lavés à l'eau et
séchés sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé sous pression
25 réduite et le résidu recristallisé dans un mélange hexane-acétate
d'éthyle- L [(amino-2 phényl)-2 éthylamino]-2 phényl-2 éthanol obtenu
fond à 138 - 140°C.
- d) (hydroxy-2 phényl-1 éthyl)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine
-1,3 thione-2.
30 Une solution de 35 g d' L [(amino-2 phényl)-2 éthylamino]-2 phényl-2
éthanol dans 130 cm³ d'éthanol est ajoutée goutte à goutte à une
solution de 20,8 g de sulfure de carbone dans 100 cm³ d'éthanol. Le
mélange est agité 24 heures à température ambiante, puis 8 heures à
reflux. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu
35 solide est recristallisé dans de l'éthanol. L [(hydroxy-2 phényl-1
éthyl)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2 pure fond
à 134 - 136°C.

Analyse centésimale C₁₇H₁₈N₂OS

| | C % | H % | N % | S % |
|---------------------------------|--|------|------|-------|
| Calculé | 68,42 | 6,08 | 9,39 | 10,75 |
| Trouvé | 68,39 | 6,03 | 9,34 | 10,65 |
| 5 R.M.N. (CDCl ₃) : | = 2,4-2,9(2H,m); 3,0-3,3(1H,m); 4,1-4,5(3H,m); 6,7-7,2(4H,m); 7,3(5H,s); 8,2(1H,s). | | | |

Exemple 4

(Hydroxy-2 phényl-1 éthyl)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2.

- 10 a) N-(hydroxy-2 phényl-1 éthyl) nitro-2 phénylacétamide.

On ajoute 22,1 g de chlorure de thionyle à une solution de 33,6 g d'acide nitro-2 phénylacétique dans 100cm³ de chloroforme. Le mélange est porté 1 heure à reflux, refroidi à 10°C et ajouté goutte à goutte à une solution de 25,5 g d'amino-2 phényl-2 éthanol et de 18,8 g de triéthylamine dans 150 cm³ de chloroforme. Pendant toute la durée de l'addition, la température du mélange est maintenue à 10°C. On agite 2 heures à température ambiante puis on ajoute 200cm³ d'eau. L'insoluble est filtré, lavé à l'eau et séché. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle on obtient le N-(hydroxy-2 phényl-1 éthyl) nitro-2 phénylacétamide de point de fusion 116 - 118°C.

- b) N-(hydroxy-2 phényl-1 éthyl) amino-2 phénylacétamide.

Une solution de 44,4 g de N-(hydroxy-2 phényl-1 éthyl) nitro-2 phénylacétamide dans 750 cm³ d'éthanol est hydrogénée en présence de 5 g de charbon palladié à 5 %. Après absorption de la quantité théorique 25 d'hydrogène le catalyseur est filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour donner le N-(hydroxy-2 phényl-1 éthyl) amino-2 phénylacétamide de point de fusion 152 - 154°C.

- c) / (amino-2 phényl)-2 éthylamino/-2 phényl-2 éthanol.

30 Une solution de 59,9 g de N-(hydroxy-2 phényl-1 éthyl) amino-2 phénylacétamide dans 1600cm³ de tétrahydrofurane est ajoutée goutte à goutte à une solution de 42 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 400 cm³ de tétrahydrofurane. Pendant toute la durée de l'addition, la température est maintenue entre 0 et 5°C. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé 8 heures à reflux, puis refroidi à 0°C. L'excès d'hydrure est détruit par addition d'acétate d'éthyle. Le mélange est ensuite hydrolysé par de l'eau glacée. Après addition de 3 litres de chloroforme, le précipité est filtré, la phase organique est séparée et la phase aqueuse réextrait au chloroforme. Les extraits organiques

sont rassemblés, lavés à l'eau et séchés sur sulfate de sodium. Par évaporation du solvant et recristallisation dans l'acétate d'éthyle on obtient l' γ -(amino-2 phényl)-2 éthylamino-2 phényl-2 éthanol dont le point de fusion et les spectres I.R. et R.M.N. sont identiques au produit obtenu dans l'étape c) de l'exemple 3.

d) (hydroxy-2 phényl-1 éthyl)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine -1,3 thione-2.

Une solution de 42,5 g d' γ -(amino-2 phényl)-2 éthylamino-2 phényl-2 éthanol dans 200 cm³ d'éthanol est ajoutée goutte à goutte à une solution de 25,2 g de sulfure de carbone dans 100 cm³ d'éthanol. Le mélange est agité 24 heures à température ambiante puis 8 heures à reflux. Après évaporation du solvant, le résidu solide est recristallisé dans de l'éthanol. On obtient l'(hydroxy-2 phényl-1 éthyl)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2 identique à celle obtenue dans l'exemple 3.

Exemple 5

(Hydroxy-1 propyl-2)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione -2.

Ce composé est préparé selon la suite de réactions décrites dans l'exemple 3. Dans l'étape a) l'ester éthylique de la DL- α -phénylglycine est remplacé par l'ester éthylique de la DL-alanine. Les composés intermédiaires obtenus sont les suivants :

Etape a : ester éthylique de la N-(nitro-2 phénylacétyl) DL-alanine.

F = 88 - 90°C (hexane-acétate d'éthyle)

25 Analyse centésimale C₁₃H₁₆N₂O₅

| | C % | H % | N % |
|--|-----|-----|-----|
|--|-----|-----|-----|

| | | | |
|---------|-------|------|-------|
| Calculé | 55,71 | 5,75 | 10,00 |
|---------|-------|------|-------|

| | | | |
|--------|-------|------|-------|
| Trouvé | 55,61 | 5,64 | 10,07 |
|--------|-------|------|-------|

Etape b : ester éthylique de la N-(amino-2 phénylacétyl) DL-alanine

30 Etape c : γ -(amino-2 phényl)-2 éthylamino-2 propanol.

Etape d : (hydroxy-1 propyl-2)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine -1,3 thione-2; F = 119-121°C (hexane-acétate d'éthyle).

Analyse centésimale C₁₂H₁₆N₂OS

| | C % | H % | N % | S % |
|--|-----|-----|-----|-----|
|--|-----|-----|-----|-----|

| | | | | |
|------------|-------|------|-------|-------|
| 35 Calculé | 60,98 | 6,83 | 11,86 | 13,57 |
|------------|-------|------|-------|-------|

| | | | | |
|--------|-------|------|-------|-------|
| Trouvé | 61,03 | 6,82 | 11,95 | 13,68 |
|--------|-------|------|-------|-------|

Exemple 6

(Hydroxy-3 propyl-1)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2.

Ce composé est préparé selon la suite de réactions décrite dans l'exemple 1. Dans l'étape a), l'ester éthylique de la glycine est remplacé par l'ester éthylique de la β -alanine. les intermédiaires obtenus sont les suivants :

Etape a : ester éthylique de la N-(nitro-2 phénylacétyl) β -alanine
 $F = 84 - 86^\circ\text{C}$ (hexane-acétate d'éthyle).

10 Analyse centésimale $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$

| C % | H % | N % |
|-----|-----|-----|
|-----|-----|-----|

| | | | |
|---------|-------|------|-------|
| Calculé | 55,71 | 5,75 | 10,00 |
|---------|-------|------|-------|

| | | | |
|--------|-------|------|------|
| Trouvé | 55,62 | 5,75 | 9,91 |
|--------|-------|------|------|

Etape b : ester éthylique de la N-(amino-2 phénylacétyl) β -alanine

15 Etape c : $\text{[(amino-2 phényl)-2 éthylamino]-3 propanol}$

Etape d : (hydroxy-3 propyl-1)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2. $F = 111 - 113^\circ\text{C}$ (éthanol)

Analyse centésimale $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$

| C % | H % | N % | S % |
|-----|-----|-----|-----|
|-----|-----|-----|-----|

20 Calculé 60,98 6,83 11,86 13,57

| | | | | |
|--------|-------|------|-------|-------|
| Trouvé | 60,96 | 6,72 | 11,99 | 13,40 |
|--------|-------|------|-------|-------|

Exemple 7

(Hydroxy-2 phényl-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2.

25 Ce composé est préparé selon la suite de réactions décrite dans l'exemple 4. Dans l'étape a), l'amino-2 phényl-2 éthanol est remplacé par l'amino-2 phényl-1 éthanol. Les composés intermédiaires suivants sont obtenus :

Etape a : N-(hydroxy-2 phényl-2 éthyl) nitro-2 phénylacétamide. $F = 91^\circ\text{C}$
 $(\text{hexane-acétate d'éthyle}).$

Analyse centésimale : $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$

| C % | H % | N % |
|-----|-----|-----|
|-----|-----|-----|

| | | | |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 63,99 | 5,37 | 9,33 |
|---------|-------|------|------|

| | | | |
|--------|-------|------|------|
| Trouvé | 63,78 | 5,25 | 9,19 |
|--------|-------|------|------|

35 Etape b : N-(hydroxy-2 phényl-2 éthyl) amino-2 phénylacétamide

Etape c : $\text{[(amino-2 phényl)-2 éthylamino]-2 phényl-1 éthanol. F = 118^\circ\text{C}}$
 $(\text{hexane-acétate d'éthyle})$

Etape d : (hydroxy-2 phényl-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2. $F = 128^\circ\text{C}$ (hexane-acétate d'éthyle).

Analyse centésimale C₁₇H₁₈N₂OS

| | C % | H % | N % | S % |
|---------|-------|------|------|-------|
| Calculé | 68,42 | 6,08 | 9,39 | 10,75 |
| Trouvé | 68,31 | 6,08 | 9,28 | 10,66 |

5 Exemple 8

(Hydroxy-2 propyl-1)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2

Ce composé est préparé selon la suite de réactions décrite dans l'exemple 4. Dans l'étape a), l'amino-2 phényl-2 éthanol est remplacé par l'amino-1 propanol-2. Les composés intermédiaires obtenus sont les suivants :

Etape a : N-(hydroxy-2 propyl-1) nitro-2 phénylacétamide. F = 69-70°C (hexane-acétate d'éthyle)

Analyse centésimale C₁₁H₁₄N₂O₄

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| Calculé | 55,45 | 5,92 | 11,76 |
| Trouvé | 55,25 | 5,96 | 11,78 |

Etape b : N-(hydroxy-2 propyl-1) amino-2 phénylacétamide.

Etape c : [(amino-2 phényl)-2 éthylamino]-1 propanol-2. F = 104°C (hexane-acétate d'éthyle)

Etape d : (hydroxy-2 propyl-1)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine -1,3 thione-2. F = 127-128°C (éthanol-éther diisopropylique).

Analyse centésimale C₁₂H₁₆N₂OS

| | C % | H % | N % | S % |
|---------|-------|------|-------|-------|
| Calculé | 60,98 | 6,83 | 11,86 | 13,57 |
| Trouvé | 61,00 | 6,86 | 11,89 | 13,73 |

Exemple 9

Chloro-7 (hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2

30 Ce composé est préparé selon la suite de réactions décrite dans l'exemple 4. Dans l'étape a), l'acide nitro-2 phénylacétique est remplacé par l'acide chloro-5 nitro-2 phénylacétique et l'amino-2 phényl-2 éthanol par l'amino-2 éthanol. Les composés intermédiaires suivants ont été obtenus :

35 Etape a : N-(hydroxy-2 éthyl) chloro-5 nitro-2 phénylacétamide.

Etape b : N-(hydroxy-2 éthyl) amino-2 chloro-5 phénylacétamide F = 135 - 137°C (acétone).

Exemple 13

Propoxy-7(hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-Benzodiazépine-1,3 thione-2

Ce composé est préparé selon la suite de réactions décrite dans l'exemple 3. Dans l'étape a, l'acide nitro-2 phényl-acétique est remplacé par l'acide nitro-2 propoxy-5 phénylacétique et l'ester éthylique de la DL- α -phénylglycine est remplacé par l'ester éthylique de la glycine. Les intermédiaires suivants ont été obtenus :

Etape a : ester éthylique de la N-(nitro-2 propoxy-5 phénylacetyl) glycine. F = 121 - 122°C (éthanol)

L'acide nitro-2 propoxy-5 phénylacétique utilisé dans cette étape est préparé selon le mode opératoire suivant :

120 g de bromure de propyle sont ajoutés rapidement à un mélange de 50 g de méthyl-3 nitro-4 phénol, de 400 cm³ de soude à 50 % et de 7,5 g de bromure de benzyltriéthylammonium. Le mélange est porté 2 heures à reflux, refroidi puis extrait à l'éther. L'extrait éthéré est lavé à l'eau et séché sur sulfate de sodium. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est distillé sous vide. On obtient le nitro-2 propoxy-5 toluène (E_b = 115 - 119°C).

Le nitro-2 propoxy-5 toluène est transformé en acide nitro-2 propoxy-5 phénylacétique en appliquant la technique décrite par H. RAPOPORT et al. [J. Am. Chem. Soc. 77, 670 (1955)]. Le produit est purifié par recristallisation dans l'eau. F = 138 - 140°C.

Analyse centésimale C₁₁H₁₃NO₅

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 55,23 | 5,48 | 5,86 |
| Trouvé | 55,08 | 5,40 | 5,85 |

I.R. : \bar{v} C = 0 : 1710 cm⁻¹

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,1 (3H, t) ; 1,9 (2H, q); 3,8-4,2 (4H, m); 6,7-6,9 (2H, m); 8,2 (1H, d); 9,6 (1H, s)

Etape b : ester éthylique de la N-(amino-2 propoxy-5 phénylacetyl) glycine.

Etape c : (amino-2 propoxy-5 phényl)-2 éthylamino-2 éthanol

Etape d : Propoxy-7 (hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzo-diazépine-1,3 thione 2. F = 127-129°C (acétate d'éthyle).

Analyse centésimale C₁₄H₂₀N₂O₂S

| | C % | H % | N % | S % |
|---------|-------|------|------|-------|
| Calculé | 59,97 | 7,19 | 9,99 | 11,44 |
| Trouvé | 59,81 | 7,03 | 9,91 | 11,62 |

Exemple 14

Diméthoxy-7,8 (hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2.

Etape a : N-[diméthoxy-4,5 nitro-2 phényl]-2 éthyl oxamate d'éthyle

- 5 Une solution de 7,2 g de chlorure d'éthyloxalyle dans 25 cm³ de chloroforme est ajoutée goutte à goutte à un mélange fortement agité et refroidi à 0°C d'une solution de 14 g de carbonate de sodium dans 130cm³ d'eau et de 10 g de (diméthoxy-4,5 nitro-2 phényl)-2 éthylamine [obtenue selon J.A. MASON J.Chem. Soc. 1953,202] dans 130cm³ de chloroforme. Le milieu réactionnel est maintenu à 0°C pendant 1 heure après la fin de l'addition, puis laissé revenir lentement à température ambiante. La phase chloroformique est séparée, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu solide de N-[diméthoxy-4,5 nitro-2 phényl]-2 éthyl oxamate d'éthyle purifié par recristallisation dans un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle. F = 103-105°C.

Analyse centésimale C₁₄H₁₈N₂O₇

| | C % | H % | N % |
|--|-------|------|------|
| Calculé | 51,53 | 5,56 | 8,59 |
| Trouvé | 51,44 | 5,61 | 8,47 |
| I.R. $\bar{\nu}$ C = 0 : 1765 et 1685 cm ⁻¹ | | | |
| R.M.N. (CDCl ₃) δ = 1,4 (3H,t); 3,0-3,4(2H,m); 3,5-3,8(2H,m); 3,9(3H,s); 3,95(3H,s); 4,35(2H,q); 6,8(1H,s); 7,6(1H,s). | | | |

Etape b : N-[amino-2 diméthoxy-4,5 phényl]-2 éthyl oxamate d'éthyle.

- 25 Une solution de 15g de N-[diméthoxy-4,5 nitro-2 phényl]-2 éthyl oxamate d'éthyle dans 350cm³ d'éthanol est hydrogénée en présence de 5 g de charbon palladié à 5 %. Après absorption de la quantité théorique d'hydrogène, le catalyseur est éliminé par filtration. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu solide de N-[amino-2 diméthoxy-4,5 phényl]-2 éthyl oxamate d'éthyle est purifié par recristallisation dans un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle. F = 124-126°C.

Analyse centésimale C₁₄H₂₀N₂O₅

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 56,74 | 6,80 | 9,46 |
| Trouvé | 56,79 | 6,78 | 9,52 |

Etape c : [(amino-2 diméthoxy-4,5 phényl)-2 éthylamino]-2 éthanol

Une solution de 7,7 g de N-[amino-2 diméthoxy-4,5 phényl]-2 éthyl oxamate d'éthyle dans 50 cm³ de tétrahydrofurane est ajoutée goutte à goutte, sous azote, à une solution de 4,9 g d'hydrure de lithium et

d'aluminium dans 100 cm³ d'éther anhydre. Le milieu réactionnel est porté 3 heures à reflux, puis refroidi à 0°C. L'excès d'hydrure est alors détruit par addition d'acétate d'éthyle, puis le mélange est hydrolysé par addition d'eau glacée. Le précipité est filtré et lavé à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, l'[(amino-2 diméthoxy-4,5 phényl)-2 éthylamino]-2 éthanol est obtenu sous forme d'une huile utilisée dans l'étape suivante sans purification.

10 Etape d : diméthoxy-7,8 (hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2.

L'huile obtenue dans l'étape ci-dessus est mise en solution dans 15 cm³ d'éthanol puis ajoutée goutte à goutte à une solution de 2,9 g de sulfure de carbone dans 15 cm³ d'éthanol. Le mélange est agité 24 heures à température ambiante, puis porté 8 heures à reflux. Après refroidissement à 0°C, le précipité formé est filtré, lavé à l'éther et séché. Il est purifié par recristallisation dans l'isopropanol. La diméthoxy-7,8 (hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 fond à 160-161°C.

20 Analyse centésimale C₁₃H₁₈N₂O₃S

| | C % | H % | N % | S % |
|--|-------|------|------|-------|
| Calculé | 55,30 | 6,42 | 9,92 | 11,36 |
| Trouvé | 55,22 | 6,38 | 9,87 | 11,24 |
| <u>R.M.N. (CDCl₃ + D₂O) :</u> δ = 2,8-3,3(2H,m); 3,7-4,3(12H,m); 3,28(1H,s); 3,31(1H,s). | | | | |

25

Exemple 15

(Hydroxy-2 éthyl)-3 phényl-5 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2.

a) [(amino-2 phényl)-2 phényl-2 éthylamino]-2 éthanol

30 Une solution refroidie de 2,2 g d'oxyde d'éthylène dans 25 cm³ d'éthanol est ajoutée goutte à goutte à une solution de 5,2 g d'(amino-2 phényl)-2 phényl-2 éthylamine dans 70 cm³ d'éthanol. Pendant toute la durée de l'addition, la température du milieu réactionnel est maintenue entre 0 et 5°C. Le mélange est agité 5 heures à cette température, puis abandonné une nuit à température ambiante. Après évaporation de l'éthanol sous pression réduite, l'[(amino-2 phényl)-2 phényl-2 éthylamino]-2 éthanol est obtenu sous forme d'une huile épaisse utilisée dans l'étape suivante sans purification.

b) hydroxy-2 éthyl)-3 phényl-5 tétrahydro-1,3,4,5-2H benzodiazépine -1,3 thione-2.

L'huile précédente, dissoute dans 40 cm³ d'éthanol est ajoutée goutte à goutte à une solution de 3,8 g de sulfure de carbone dans 40cm³ 5 d'éthanol. Le milieu réactionnel est agité 24 heures à température ambiante, 5 heures à reflux, puis refroidi à 5°C. Le précipité formé est filtré et lavé à l'éther. Après recristallisation dans un mélange hexane-acétate d'éthyle, on obtient 1'(hydroxy-2 éthyl)-3 phényl-5 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2 de point de fusion 10 144-146°C.

Analyse centésimale C₁₇H₁₈N₂OS

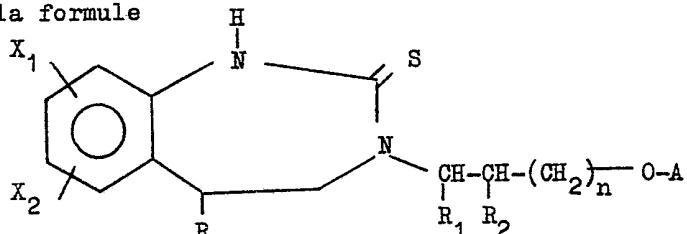
| | C % | H % | N % | S % |
|---------|-------|------|------|-------|
| Calculé | 68,42 | 6,08 | 9,39 | 10,75 |
| Trouvé | 68,36 | 6,05 | 9,27 | 10,66 |

15 R.M.N. (CDCl₃) δ = 2,8-3,2(2H,m); 3,6-4,1(5H,m); 4,3-4,7(1H,m); 6,7-7,5(9H,m); 8,0(1H,s).

REVENDICATIONS

1. Benzodiazépines-1,3 thione-2 substituées en position 3, caractérisées par la formule

5



dans laquelle X_1 et X_2 sont l'hydrogène, un halogène ou un radical alcoxy inférieur ; R est l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou phényle ; R_1 et R_2 sont l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou phényle ; R_1 et R_2 ne pouvant pas être simultanément différents de l'hydrogène ; A représente l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou tétrahydropyrannyle, $n = 0$ ou 1.

15 2. Benzodiazépines-1,3 thione-2 selon la revendication 1, caractérisées en ce que A est l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur.

3. Benzodiazépines-1,3, thione-2 selon la revendication 2, caractérisées en ce que R_1 et R_2 sont l'hydrogène.

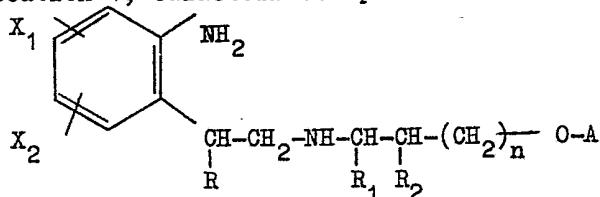
20 4. Benzodiazépines-1,3 thione-2 selon la revendication 3, caractérisées en ce que X_1 est un radical alcoxy inférieur, X_2 et R étant l'hydrogène.

25 5. Procédé de préparation des composés selon une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on effectue la cyclisation d'une diamine, de formule

30 dans laquelle X_1 , X_2 , R, R_1 , R_2 , A et n ont les mêmes significations que précédemment, par le sulfure de carbone.

6. Diamines intermédiaires dans la préparation des composés selon la revendication 1, caractérisées par la formule

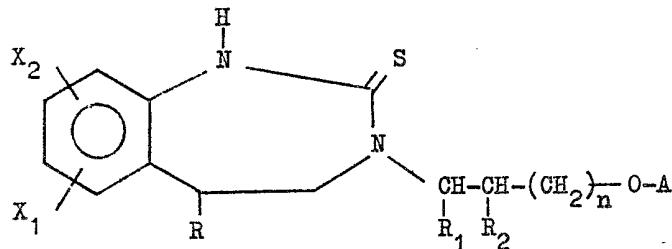
35



dans laquelle X_1 , X_2 , R, R_1 , R_2 , A et n ont les mêmes significations que précédemment - sauf quand n = 0 et X_1 , X_2 , R, R_1 , R_2 et A sont l'hydrogène.

7. Médicament contenant comme principe actif une benzodiazépine-1,3 thione-2 substituée en position 3 représentée par la formule

10



15

dans laquelle X_1 et X_2 sont l'hydrogène, un halogène ou un radical alcoxy inférieur ; R est l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou phényle ; R_1 et R_2 sont l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou phényle, R_1 et R_2 ne pouvant pas être simultanément différents de l'hydrogène ; A représente l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou tétrahydropyranyle ; n = 0 ou 1.

Numéro de publication 2518545

Date de saisie des renseignements 25/02/87
opérateur JACKY
poste 1
nom du lot 1-060-25/02/87

Type de document A1

Existence d'un résumé NON

Nombre total de pages 10

Numéro 1ère page de revendications 9

Dernière page numérotée 9

Nombre de planches 0

Défauts :

