

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.

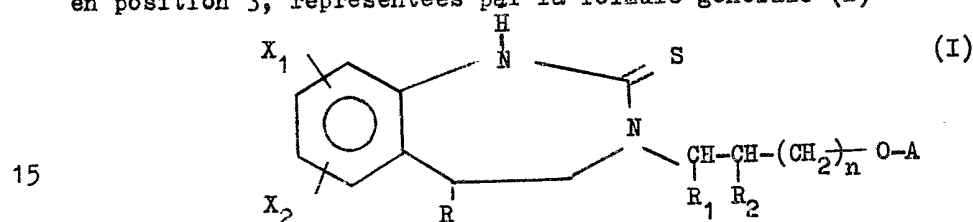
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(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 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-benzodiazépines -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).

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



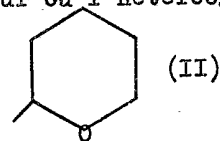
dans laquelle : X_1 et X_2 sont l'hydrogène, un halogène ou un radical alcoxy inférieur;

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 l'hétérocycle tétrahydropyranyle II;

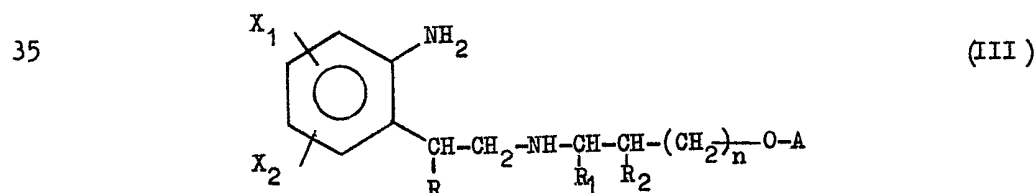
n est 0 ou 1.

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, notamment quand R_1 et R_2 sont l'hydrogène et de préférence quand X_1 est un radical alcoxy inférieur, X_2 et R étant l'hydrogène.

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

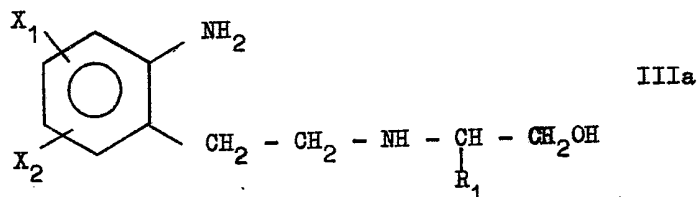


dans laquelle X_1, X_2, R, R_1, R_2, A et n ont les mêmes significations que précédemment. Cette cyclisation s'effectue dans un solvant convenable à une température qui peut varier entre 20°C et la température d'ébullition du solvant. Les alcools linéaires ou ramifiés contenant de 1 à 4 atomes de carbone 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 benzodiazépines-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.

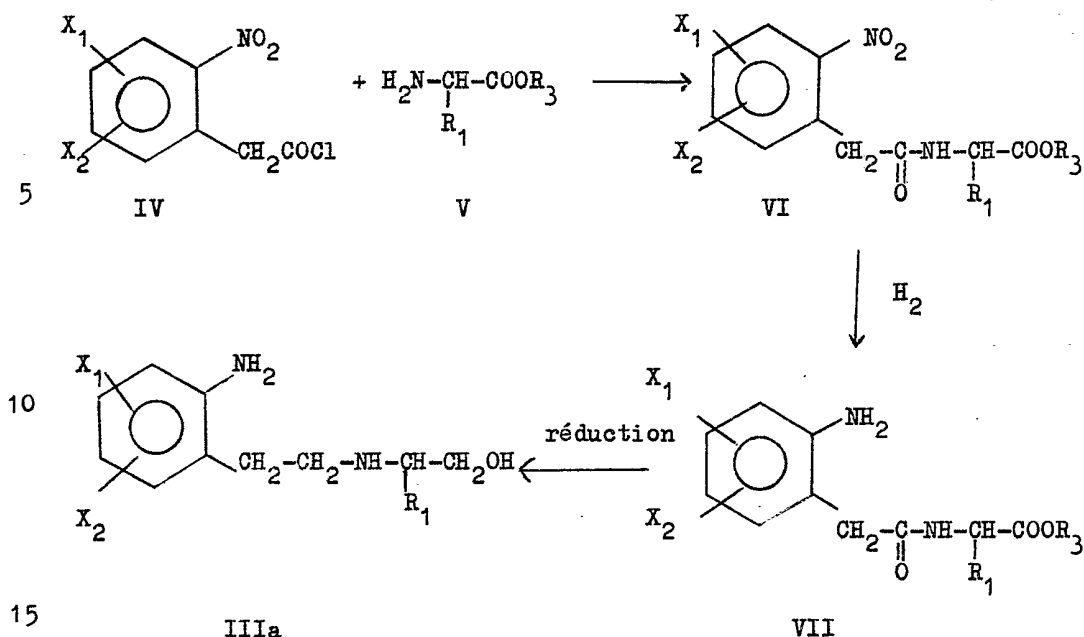
Les autres diamines nécessaires à la synthèse des produits de l'invention sont préparées selon l'une au moins des méthodes que l'on décrit ci-dessous. La plupart sont des dérivés solides que l'on peut purifier par recristallisation. On peut également les utiliser brutes dans la réaction de cyclisation,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



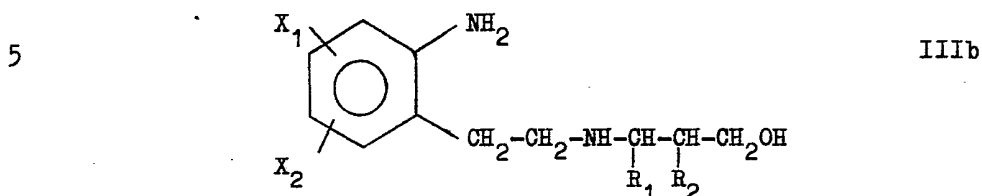
Le chlorure d'un acide nitro-2 phénylacétique IV convenable-
 ment substitué, est tout d'abord condensé avec un aminoester de for-
 mule générale V, R₃ représentant un groupe méthyle ou éthyle. La
 20 réaction s'effectue dans un solvant inerte comme le benzène, le tolu-
 ène, l'acétonitrile, le chlorure de méthylène ou le chloroforme.
 On peut opérer indifféremment avec un excès d'ainoester V ou en pré-
 sence d'une amine comme la pyridine, ou préférentiellement la triéthyl-
 amine. La réaction se fait à une température comprise entre 0°C et
 25 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 hydrogénation catalytique. Les catalyseurs pré-
 férés sont le nickel de Raney, et surtout le charbon palladié. L'hy-
 30 drogénéation 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.

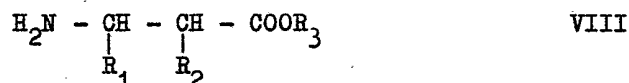
Les aminoamides VII sont ensuite réduits en diamines IIIa. La
 35 réduction peut s'effectuer avec le diborane en solution dans le
 tétrahydrofuranne ou préférentiellement par l'hydrure de lithium et
 d'aluminium LiAlH₄ dans l'éther diéthylique, le tétrahydrofuranne ou
 le dioxanne à des températures comprises entre la température ambian-
 te 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

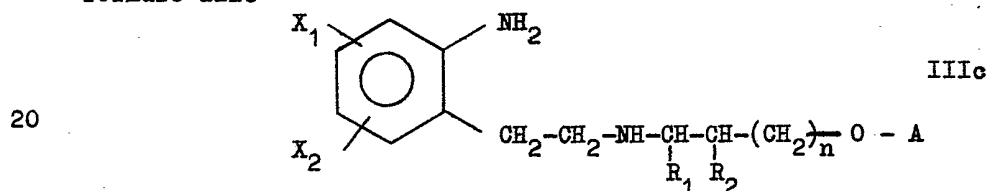


dans laquelle X_1, X_2, R_1 et R_2 ont les significations données précédemment sont préparées selon une séquence identique en remplaçant dans le schéma ci-dessus les aminoesters de formule V par des aminoesters de formule générale VIII :

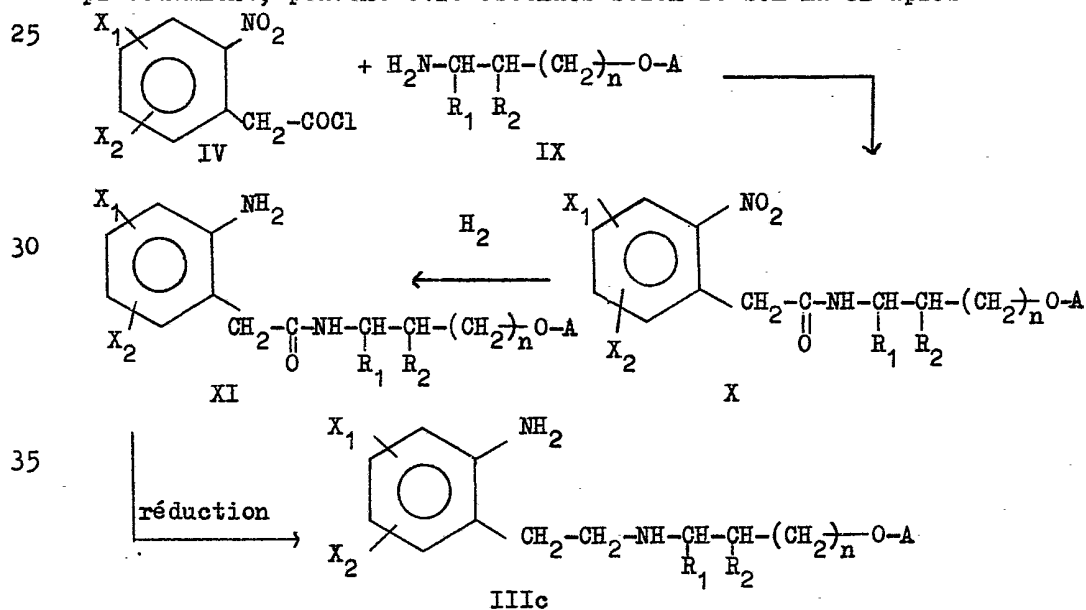


15 les groupes R_1, R_2 et R_3 ayant les significations précédentes.

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



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

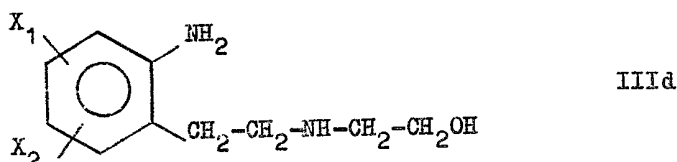


Le chlorure d'un acide nitro-2 phénylacétique IV convenablement substitué est condensé avec un dérivé de formule IX. La réaction s'effectue dans un solvant inerte comme le benzène, le toluène, l'acétonitrile, le chlorure de méthylène ou le chloroforme en présence d'une base comme la pyridine ou préférentiellement 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.

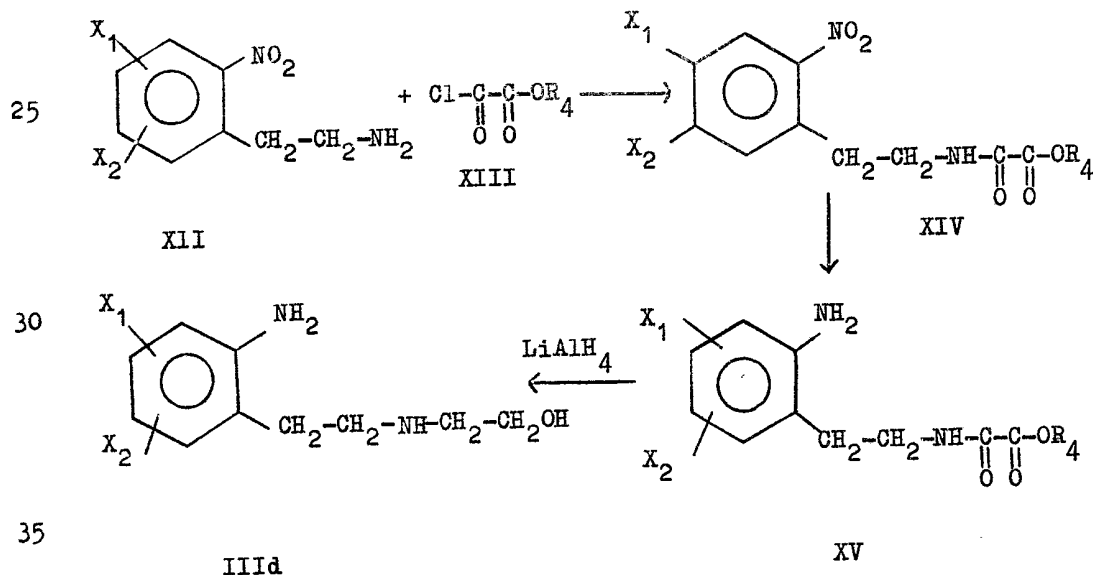
La réduction catalytique des nitroamides X ainsi que la réduction de la fonction amide des intermédiaires XI s'effectuent dans les conditions précédemment décrites pour l'obtention des diamines IIIa à partir des nitroamides VI.

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

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



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

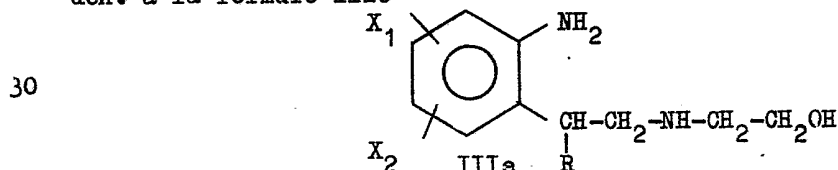


Une (nitro-2 phényl)-2 éthylamine de formule générale XII convenablement substituée, est condensée avec un chlorure d'alcoyl-oxalyle XIII pour donner l'oxamate XIV. La réaction est avantageusement conduite en milieu biphasique dans les conditions dites de SCHOTTEN-BAUMANN. Un chlorure d'alcoyloxalyle est ajouté à un mélange fortement agité d'une solution d'amine XII dans un solvant inerte 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.

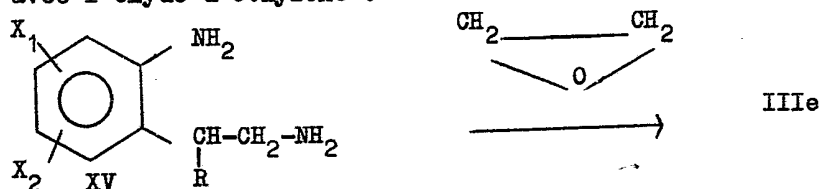
Les nitro-oxamates XIV sont ensuite réduits catalytiquement en aminooxamates XV. Les catalyseurs préférés sont le nickel de Raney et le charbon palladié. L'hydrogénation s'effectue à des pressions comprises entre 1 et 50 bars et à des températures comprises entre la température ambiante et 60°C. Les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

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

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



X_1 , X_2 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 sys-
tème 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'hydro-
xy-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 des ré-
serpine.

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 sou-
ris 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 postérieu-
res; 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) iminodiben-
zyle] 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
	Exemple 13	:	11 : 18
10		:	

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. (CDCl₃) $\delta = 1,3$ (3H,t); 3,5(2H,s); 4,0(2H,d); 4,2(2H,q); 6,5-7,3

Analyse centésimale C₁₂H₁₆N₂O₃

(4H,m)

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

c) $\left[\text{(amino-2 phényl)-2 éthylamino} \right] \text{-2 éthanol}$

- 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 réextraite 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' $\left[\text{(amino-2 phényl)-2 éthylamino} \right] \text{-2 éthanol}$ 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)].

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

- Une solution de 23 g de N- $\left[\text{(amino-2 phényl)-2 éthylamino} \right] \text{-2 éthanol}$ 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 1'(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 C₁₁H₁₄N₂OS

	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

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

a) N- $\left[\text{(tétrahydropyrannyl-2 oxy)-2 éthyl} \right]$ 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 $\left[\text{obtenue selon M. PESSON et al. Eur. J. Med. Chem. 9,591 (1974)} \right]$ 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 - $\left[\text{(tétrahydropyrannyl-2 oxy)-2 éthyl} \right]$ nitro-2 phénylacétamide de point de fusion 99-101°C.

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

- 20 Une solution de 15g de N- $\left[\text{(tétrahydropyrannyl-2 oxy)-2 éthyl} \right]$ 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 - $\left[\text{(tétrahydropyrannyl-2 oxy)-2 éthyl} \right]$ éthylamine.

- L'huile obtenue dans l'étape précédente est dissoute dans 130 cm³ de tétrahydrofuranne et ajoutée goutte à goutte sous azote à une solution de 5g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 150cm³ de tétrahydrofuranne. 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
- 35 ensuite hydrolysé par addition d'eau glacée. Après addition de 500cm³ de chloroforme, la phase organique est séparée. La phase aqueuse est réextraite 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. $Eb_{1,5} = 160-165^{\circ}C$.

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

- Une solution de 9,5 g d'(amino-2 phényl)-2 N $\left[\text{(tétrahydropyrannyl-2 oxy)-2 éthyl} \right]$ 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 $\left[\text{(tétrahydropyrannyl-2 oxy)-2 éthyl} \right] - 3$ tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 thione-2 pure fond à 98 - 99°C.

Analyse centésimale $C_{16}H_{22}N_2O_2S$

	C %	H %	N %	S %
15 Calculé	62,71	7,24	9,14	10,46
Trouvé	62,69	7,22	9,00	10,35

R.M.N. ($CDCl_3$) $\delta = 1,1-2,2$ (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 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 $C_{18}H_{18}N_2O_5$

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

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

R.M.N. (CDCl_3) : δ = 1,2(3H,T) ; 3,9(2H,s) ; 4,2(2H,q) ; 5,5(1H,d) ;
6,7-7,2(1H, s) ; 7,3-8,2 (9H,m).

b) Ester éthylique de la N-(amino-2 phénylacétyl)DL- α -phényl-glycine
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 filtrat 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°C.

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

- Une solution de 81,5 g d'ester éthylique de la N-(amino-2 phénylacétyl)DL- α -phénylglycine dans 800cm³ de tétrahydrofuranne est ajoutée
15 goutte à goutte à une solution de 37 g d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 750cm³ de tétrahydrofuranne. 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'hydruure 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 chloroforme. 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'[(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 $C_{17}H_{18}N_2OS$

	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
- 15 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
- 20 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 tétrahydrofuranne est ajoutée goutte à goutte à une solution de 42 g d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 400 cm³ de tétrahydrofuranne. Pendant toute la durée de l'addition, la température est maintenue entre 0 et 5°C. Le milieu réactionnel est
- 35 ensuite chauffé 8 heures à reflux, puis refroidi à 0°C. L'excès d'hydruure 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 réextraite 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 1'[(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'[(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 1'(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	<u>Analyse centésimale</u> C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅			
	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 : [(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).

	<u>Analyse centésimale</u> C ₁₂ H ₁₆ N ₂ OS			
	C %	H %	N %	S %
35	Calculé	60,98	6,83	11,86
	Trouvé	61,03	6,82	11,95
				13,57
				13,68

Exemple 6

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

- 5 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°C (hexane-acétate d'éthyle).

10	<u>Analyse centésimale</u>	$C_{13}H_{16}N_2O_5$		
		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 : γ -(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°C (éthanol)

<u>Analyse centésimale</u>		$C_{12}H_{16}N_2OS$			
		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 :

30 Etape a : N-(hydroxy-2 phényl-2 éthyl) nitro-2 phénylacétamide. F = 91°C (hexane-acétate d'éthyle).

	<u>Analyse centésimale</u>	$C_{16}H_{16}N_2O_4$		
		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 : γ -(amino-2 phényl)-2 éthylamino-2 phényl-1 éthanol. F = 118°C (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°C (hexane-acétate d'éthyle).

Analyse centésimale $C_{17}H_{18}N_2OS$

	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
10 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 $C_{11}H_{14}N_2O_4$

	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
20 (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 $C_{12}H_{16}N_2OS$

	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

- 5 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 phénylacétyl)

- 10 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
15 g de bromure de benzyltriéthylammonium. Le mélange est porté 2 heures à reflux, refroidi puis extrait à l'éther. L'extrait étheré 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 (Eb₁ = 115 - 119°C).

- 20 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

25	C %	H %	N %
	Calculé	55,23	5,48
	Trouvé	55,08	5,40

I.R. : $\bar{\nu}_C = 0 : 1710 \text{ cm}^{-1}$

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

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

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

- 35 Etape d : Propoxy-7 (hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-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
	Trouvé	59,81	7,03	9,91

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'éthylloxalyle 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
- 10 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
- 15 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
20 Trouvé	51,44	5,61	8,47

I.R. $\bar{\nu}_C = 0$: 1765 et 1685 cm⁻¹

R.M.N. (CDCl₃) 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.
- 30

Analyse centésimale C₁₄H₂₀N₂O₅

	C %	H %	N %
Calculé	56,74	6,80	9,46
35 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 tétrahydrofuranne 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'hydruure 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

R.M.N. (CDCl₃ + D₂O) : δ = 2,8-3,3(2H,m); 3,7-4,3(12H,m); 3,28(1H,s); 3,31(1H,s).

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 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 144-146°C.

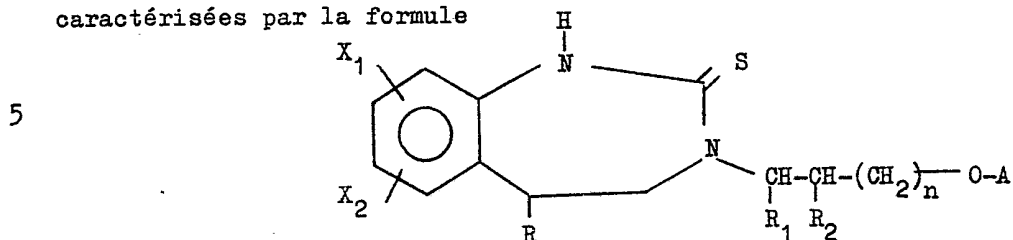
Analyse centésimale C₁₇H₁₈N₂OS

	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



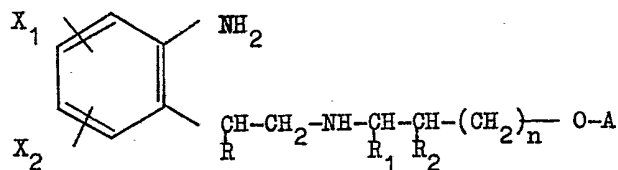
dans laquelle X_1 et X_2 sont l'hydrogène, un halogène ou un radical alcoxy inférieur ; R est l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou phényle ; R_1 et R_2 sont l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou phényle ; R_1 et R_2 ne pouvant pas être simultanément différents de l'hydrogène ; A représente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

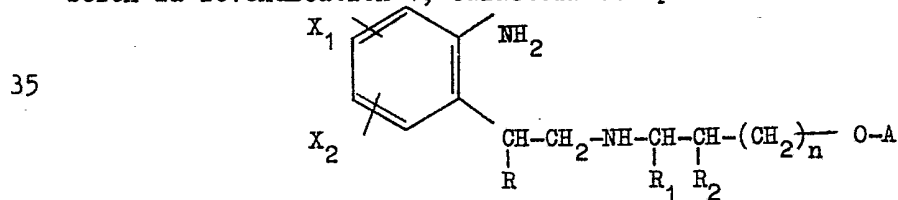
20 4. Benzodiazépines-1,3 thione-2 selon la revendication 3, caractérisées en ce que X_1 est un radical alcoxy inférieur, X_2 et R étant l'hydrogène.

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



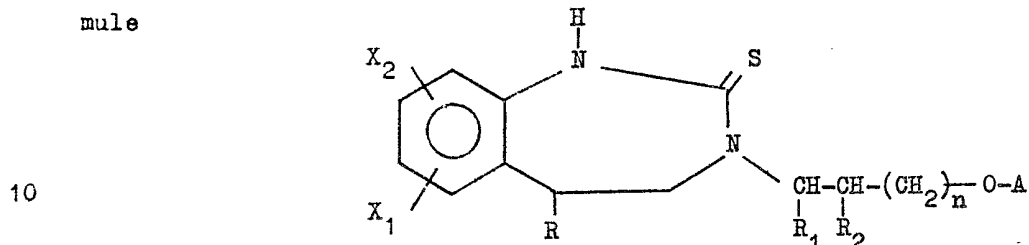
30 dans laquelle X_1 , X_2 , R, R_1 , R_2 , A et n ont les mêmes significations que précédemment, par le sulfure de carbone.

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

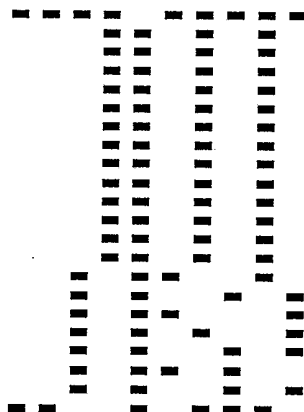


dans laquelle X_1 , X_2 , R, R_1 , R_2 , A et n ont les mêmes significations que précédemment - sauf quand $n = 0$ et X_1 , X_2 , R, R_1 , R_2 et A sont l'hydrogène.

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



- 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 tétrahydropyrannyle ; $n = 0$ 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 :

