



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 134906

(51) Int. Cl.² C 07 C 119/12

(21) Patentsøknad nr. 219/68

(22) Inngitt 18.01.68

(23) Løpedag 15.06.65

(62) Avdelt fra søknad nr. 158505.
(Patent nr. 120115)

(41) Alment tilgjengelig fra 01.07.68

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 27.09.76

(30) Prioritet begjært 15.06.64, Frankrike, nr. 978360

(54) Oppfinnelsens benevnelse Nye ketiminforbindelser, for anvendelse som utgangsmaterialer ved fremstilling av terapeutisk aktive benzodiazepin-derivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver C M INDUSTRIES,
20, rue des Fossés-St-Jacques,
F-75240 Paris Cedex 05,
Frankrike.

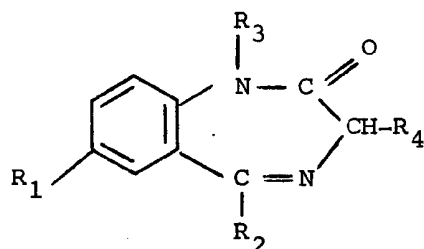
(72) Oppfinner JOSEF SCHMITT,
L'Hay-les-Roses, Val de Marne,
Frankrike.

(74) Fullmektig Siv.ing. Karsten B. Halvorsen,
J.K. Thorsens Patentbureau, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Jon Munch-Petersen, Gregers Østrup,
Organisk Kemisk Syntese, København 1959 (2. utg.
1964), p. 224, 306-307.

134906

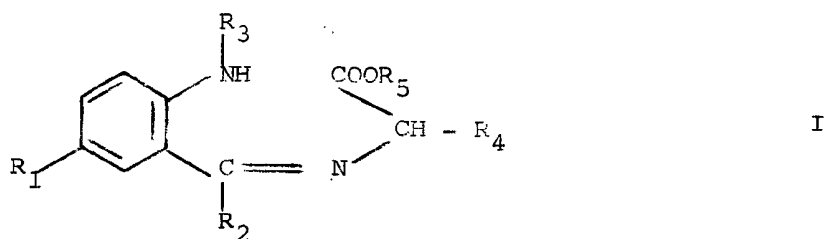
Foreliggende oppfinnelse angår nye ketiminforbindelser for anvendelse som utgangsmaterialer ved fremstilling av terapeutisk aktive benzodiazepin-derivater med den generelle formel



hvor R_1 betyr hydrogen, halogen, særlig klor, trifluormetyl, lavere alkyl, lavere alkoksy, nitro eller amino, R_2 betyr furyl, tienyl, lavere alkyl, lavere cykloalkyl eller en eventuelt med halogen, trifluormetyl, lavere alkyl eller lavere alkoksy substituert arylrest, særlig en fenylrest, R_3 betyr hydrogen eller lavere alkyl, R_4 betyr hydrogen, lavere karbalkoksy, alkyl eller en karbamoylrest som eventuelt fremviser en eller to lavere alkylrester eller en lavere dialkylaminoalkylrest eller en $COOKat$ -gruppe hvori Kat står for et alkali- eller

jordalkalimetall-kation.

Det særegne ved katiminforbindelsene i henhold til oppfinnelsen er at de har den generelle formel I

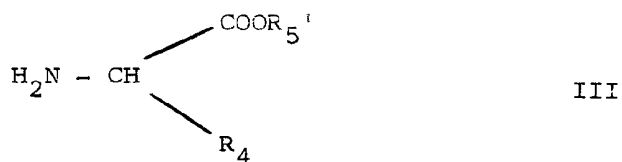


hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har den ovennevnte betydning og R_5 er lavere alkyl eller Kat, idet R_4 står for $-\text{COOKat}$ når R_5 er Kat.

Disse ketiminforbindelser kan for eksempel fremstilles ved at et ketimin med den alminnelige formel II



hvor R_1 , R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning, fortrinnsvis i et organisk fortynningsmiddel ved temperatur som ligger mellom romtemperaturen og koketemperaturen for fortynningsmidlet, kondenseres med en ester av en α -aminosyre med den alminnelige formel III



hvor R_4 har den ovenfor angitte betydning og R_5' betyr en lavere alkylrest, idet den erholdte diester om ønskes forsåpes til det tilsvarende disalt og/eller en erholdt forbindelse, hvor R_3 betyr hydrogen, behandles med et alkyleringsmiddel.

Alkylrestene såvel som også alkoksy- og aralkylgruppene i de erholdte forbindelser fremviser 1 - 7 karbonatomer i rett eller forgrenet kjede, det dreier seg f.eks. om metyl-, etyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl-, tert.-butyl-, amyl- eller heksyl-resten.

De erholdte forbindelser med formel I kan ved en spesiell ringslutningsreaksjon overføres i tilsvarende benzodiazepin-derivater med fordelaktig terapeutisk virkning.

Ketiminene med formel II kan fremstilles ved omsetning mellom et egnet o-aminobenzonitril (alt etter betydningen av R_1) og et alkylmagnesium-halogenid eller et arylmagnesiumhalogenid med formel R_2MgX , idet R_2 har den ovenfor angitte betydning, og hvori X er et halogen, særlig brom. Grignard-reagensen R_2MgX anvendes i rikelig overskudd, fortrinnsvis i en mengde av omtrent 3 til 4 mol pr. mol anvendt o-aminobenzonitril. Det kan arbeides i vannfri eter idet reaksjonskomponentene bringes til omsetning i løpet av opp til 15 timer i det kokende løsningsmiddel. Etter avkjøling spaltes magnesiumkomplekset med en vandig løsning av ammoniumklorid og løsningsmidlet avdampes. O-aminoarylketiminet med formel II krystalliserer i de fleste tilfeller spontant og kan renses ved omkrystallisering i et egnet løsningsmiddel, f.eks. i et hydrokarbon som heksan eller sykloheksan.

O-aminoarylketiminene med formel II foreligger i form av godt krystalliserte lysegule stoffer. Utbyttene er vanlig meget høye og ligger ofte på omtrent 80 til 90%. Infrarødt-spektrene av disse forbindelser stemmer overens med den angitte struktur, som forøvrig bekreftes ved elementær-analyse. De fremviser bl.a. to karakteristiske svingningsbånd ved NH-valensen: et skarpt bånd ved 3480 cm^{-1} (hvilket mangler, når det aromatiske amin er sekundært) og et bredt bånd ved $3270\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ som følge av iminet NH og chelat-NH i NH_2 - (eller NH-R)-resten. Forøvrig fremviser infrarødtspektrene to svingningsbånd ved 1600 cm^{-1} ($1610\text{--}1580\text{ cm}^{-1}$) som følge av den aromatiske $>C=N$ -konjugerte $>C=C<$ konfigurasjon.

134906

Den etterfølgende tabell fremviser et antall nye o-aminoarylketiminer med formel II, idet det vises til de etterfølgende avsnitt A-E for nærmere detaljer ved deres fremstilling.

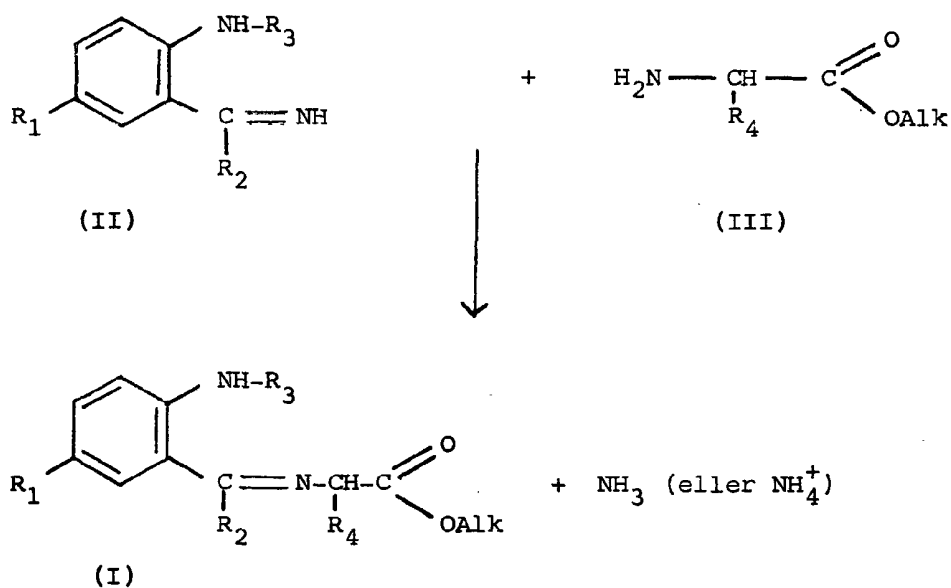
TABELL I.

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	Avsnitt
4356 CB	Cl	C ₆ H ₅	H	A
4357	Cl	C ₆ H ₅	CH ₃	B
4358	H	C ₆ H ₅	H	C
4359	Cl	C ₆ H ₁₁ (cykloheksyl)	H	D
4360	Cl	n-C ₄ H ₉	H	E

Den for fremstilling av forbindelser med formel I anvendte ester av α -aminosyre kan i det enkleste tilfelle være en ester av glykokoll, men kan imidlertid også være en ester av en naturlig optisk aktiv eller racemisk α -aminosyre, som f.eks. alanin, leucin, metionin osv., eller også en aminomalonsyreester, særlig aminomalonsyredimetyl- eller dietylster.

Disse estere kan anvendes i form av basene eller fortrinnsvis i form av saltene, som er lettere å behandle enn basene, særlig i form av klorhydratet. Ved omsetningen frigis ammoniakk eller et ammoniumsalt i henhold til følgende reaksjonsligning hvori Alk betyr et lavere alkylradikal:

134906



Omsetningen kan gjennomføres i et løsningsmiddel som ikke reagerer med iminet med formel II, og særlig under anvendelse av en lavere alifatisk alkohol eller et hydrokarbon, som benzen eller toluen. Reaksjonstiden utgjør 1 til omtrent 12 timer og er desto kortere jo høyere den temperatur er, ved hvilken det arbeides. I enkelte tilfeller utskilles det ved omsetningen dannede produkt spontant ved romtemperatur fra den alkoholiske løsning. I alle fall er det fordelaktig etter avsluttet omsetning å avdampe løsningsmidlet, videre å ekstrahere produktet med et inert løsningsmiddel og avslutte isoleringen ved krystallisering fra et egnet løsningsmiddel.

De ved fremgangsmåten erholdte iminer med formel I er lysegule, oftest krystalliserte, men også mange ganger oljeaktige substanser. Deres struktur fremgår av elementæranalysen og deres infrarød-spektre og fra resultatet av deres sure hydrolyse.

Som det teoretisk kunne vente kan disse substituerte iminer med formel I foreligge i to stereoisomere former, hvorav den

ene som vanlig forekommer i overveiende mengde, er karakterisert ved en intramolekylær hydrogenbinding NH mellom hydrogenet i amingruppen og nitrogenet i imingruppen (som danner en chelat-ring). De to former kunne isoleres fra hverandre ved fraksjonert krystallisering, (se de to eksempler 1 og 2). I andre tilfeller kunne det generelt isoleres et krystallinsk produkt, som tilsvarer chelat-formen.

Infrarødtspektrene for chelat-formene bestemt i metylenklorid, fremviser et svingningsbånd ved valens NH ved 3480 cm^{-1} (en topp som i tilfelle av et sekundært amin forsvinner) og et bredt bånd ved $3150\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ som følge av NH-chelatet ved NH_2 - (eller NHR -) resten. Videre et svingningsbånd ved $1730\text{--}1740\text{ cm}^{-1}$ for $>\text{C=O}$ i restestere, ved $1610\text{--}1620\text{ cm}^{-1}$ et bånd tilsvarende den aromatiske $>\text{C=C}<$ konfigurasjon (og $>\text{C=N-}$), samt ved $1200\text{--}1180\text{ cm}^{-1}$ et bånd for C-O-C (ester) som ved malonsyre-estrene er forskjøvet til 1220 cm^{-1} . Ikke-chelatformene er forskjellig fra de ovenfor beskrevne stoffer ved tilstedeværelsen av en dublett, dannet av de to topper, tilsvarende svingningene for valensen NH i NH_2 (en enkelt topp ved 3400 cm^{-1} ved sekundære aminer) og ved fravær av absorpsjon mellom 3150 og 3300 cm^{-1} .

Hydrolysen av iminene med formel I ved hjelp av en sterk mineral-syre, særlig saltsyre, fører alt etter tilstedeværelsen eller ikke av den indre hydrogenbinding til forskjellige resultater. Når ikke-chelatform foreligger, fører innvirkning av saltsyre til det tilsvarende o-aminoketon som følge av spalting av iminbindingen, og når det foreligger et indre chelat, fremstilles det tilsvarende benzodiazepin uten spalting av iminbindingen.

En mulig forekommende erholdt diester (formel I, R_4 =karbalkoksy) kan om ønskes forsåpes til det tilsvarende disalt. Dette kan f.eks. skje på den måte at diesteren først behandles med en vandig, lavere alifatisk syre eller med en vannfri mineralsyre, særlig HCl-gass, og deretter behandles med et alkali- eller jord-alkalimetallhydroksyd, fortrinnsvis kalilut. Forbindelser med formel I, hvori R_3 betyr hydrogen, kan ved behandling med et alkyleringsmiddel overføres i de tilsvarende forbindelser, hvori R_3 betyr en lavere alkylgruppe.

Forbindelsene med formel I anvendes som utgangsmaterialer for fremstilling av tilsvarende benzodiazepin-derivater. Disse benzodiazepin-derivater er på grunn av deres virkninger på sentralnervesystemet av terapeutisk interesse som psykoleptika, myorelaksantier og beroligende midler (tranquiliseres), og deres fremstilling og virkning er mer utførlig beskrevet i patent 120.115.

I de følgende avsnitt A-E gjengis en del eksempler på fremstillingen av de forbindelser A-E med formel II som er angitt i den tidligere tabell 1.

I tabell II oppføres eksempelvis et antall substituenten for iminer tilsvarende formel I, hvori R_5 betyr en alkylrest. Disse iminer er samtlige nye.

TABELL II

Nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Eksempel
4292 CB (1)	CL	C_6H_5	H	H	C_2H_5	1
4361 (1)	CL	C_6H_5	CH_3	H	C_2H_5	2
4346	CL	C_6H_5	H	$COOC_2H_5$	C_2H_5	3
4362	CL	C_6H_5	CH_3	$COOC_2H_5$	C_2H_5	4
4363	H	C_6H_5	H	H	C_2H_5	5
4351	H	C_6H_5	H	$COOC_2H_5$	C_2H_5	6
4364	CH_3	C_6H_5	H	H	C_2H_5	7
4365	CL	nC_4H_9	H	H	C_2H_5	8

(1)

Isolert i to stereoisomere krystalliserte former.

Fremstillingsmåter for de nye iminer A-E med formel II, som tjener som utgangsforbindelser for fremstilling av forbindelsene med formel I, er illustrert senere. Fremstillingsmåter for forbindelsene med formel I er også illustrert senere, se eksemplene 1-15.

Smeltepunktene er angitt ved F_K , F_M eller F_C

134906

alt ettersom smeltepunktet ble målt på koflerblokk, i maquenn-blokk eller i kapillarrør.

A. (2-amino-5-klorfenyl)-fenyl-metan-imin (4356 CB)).

Til en løsning av fenylmagnesiumbromid, fremstilt fra 109 g (4,5 gramatom) magnesiumspon og 843 g (5,4 mol) brombenzen i 3600 ml vannfri eter tilsettes langsomt (i løpet av omtrent 3½ time) en løsning av 228,7 g (1,5 mol) 2-amino-5-klorbenzonitril i 1800 ml tørr eter og deretter oppvarmes i 15 timer til koking under tilbakesløp.

Komplekset spaltes ved tilsetning til reaksjonsblandingen under røring til en løsning av 500 g ammoniumklorid i 2000 ml vann med 3 kg tilsatt knust is. Etter ekstrahering og vasking avdampes eteren i vakuum ved 40°C. Den oljeaktige rest opptas i 500 ml petroleter og det krystalliseres ved avkjøling til -20°C. De dannede gulaktige krystaller (308 g) samles. F_K : 74°C. Utbytte: 92%.

B. (2-metylamino-5-klor-fenyl)-fenyl-metan-imin (4357 CB)).

Etter fremgangsmåten for fremstilling av forbindelsen A erholdes ved erstatning av 2-amino-5-klor-benzonitril med 2-metyl-amino-5-klor-benzonitril i ekvimolekylær mengde forbindelsen 4357 CB i et utbytte på 61%. Gulaktige krystaller. F_K : 97°C (heksan).

C. (2-aminofenyl)-fenyl-metanimin (4358 CB)).

Ved å benytte den samme fremgangsmåte som for fremstilling av forbindelsen A, med ekvimolekylære mengder 2-aminobenzonitril i stedet for 2-amino-5-klor-benzonitril, ble forbindelsen 4358 CB oppnådd med et utbytte på ca. 80% av råproduktet. Gulaktige krystaller. S_C : 48°C (isopropyleter).

134906

D. Cykloheksyl-(2-amino-5-klorfenyl)-metanimin (4359 CB).

Ved å benytte samme fremgangsmåte som for fremstilling av forbindelsen A med ekvimolekylære mengder bromcykloheksan i stedet for brombenzen, ble forbindelsen 4359 CB oppnådd med et utbytte på 81%. Gulaktige krystaller som smeltet i to trinn: S_K : 65°C og deretter 95°C .

E. Butyl-(2-amino-5-klorfenyl)-metanimin (4360 CB).

Dette produkt ble oppnådd ved å benytte samme fremgangsmåte som for fremstilling av forbindelsen A bortsett fra at brombenzenet ble erstattet med ekvimolekylære mengder 1-brombutan.

Herved ble det oppnådd en brunaktig olje (utbytte 94%) som ble benyttet som sådan for de senere reaksjoner. Produktet lot seg imidlertid også utkrystallisere i små mengder fra iskald petroleter. S_C : $27-28^{\circ}\text{C}$ (spalting).

I det følgende gis en del eksempler på fremstilling av en del forbindelser med formel I:

Eksempel 1.

1-fenyl-1-(2-amino-5-klor-fenyl)-4-okso-5-oksa-2-aza-1-heptan (4292 CB).

En blanding av 27,6 g (0,12 mol) (2-amino-5-klor-fenyl)-metanimin og 20,7 g (0,15 mol) av klorhydratet av etylglykokollat i 150 ml metanol omrøres i $2\frac{1}{2}$ time ved romtemperatur. Det erholdes en suspensjon av et blekgult fast stoff som består av blandingen av iminet og det ved omsetningen dannede ammoniumklorid. Løsningsmidlet avdrives i vakuum, resten opptas i metylenklorid. Det vaskes med en vandig løsning av natriumkarbonat 10% og deretter med vann, tørres over natriumsulfat og løsningsmidlet avdampes. Det blir tilbake et gult fast stoff som krystalliseres fra aceton. Det erholdes 32,4 g av det krystalliserte produkt. S_K : $130-135^{\circ}\text{C}$ Utbytte 85%.

134906

Dette produkt består av en blanding av de to stereoisomere former og kan, om ønskes, anvendes for de etterfølgende omsetninger.

Det lykkes imidlertid å isolere de to former i ren tilstand ved fraksjonert krystallisering i aceton. De har de følgende smeltepunkter: Chelat-formen: S_K 148-150°C Ikke-chelat-formen: S_K 142-144°C De gir i blanding en senking av smeltepunktet.

Eksempel 2.

1-fenyl-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-4-okso-5-oksa-2-aza-1-hepten (4361 CB).

Dette stoff fremstilles etter fremgangsmåten i eksempel 1 under erstatning av (2-amino-5-klor-fenyl)-fenyl-metan-imin med (2-metylamino-5-klor-fenyl)-fenyl-metan-imin i støkiometrisk mengde.

Ved krystallisering i heksan erholdes et fast stoff som representerer en blanding av de to stereoisomere former.

S_K : 70-75°C Utbytte: 82%.

Denne blanding kan anvendes som den er for de følgende reaksjoner. Ved fraksjonert krystallisering i heksan lykkes isolering av de to former i ren tilstand.

Smeltepunktene for de to former er:

Chelat-formen: S_K 110°C Ikke-chelat-formen: S_K 85°C

Blandingen av de to former har et utpreget senket smeltepunkt.

Eksempel 3.

/2-fenyl-2-(2-amino-5-klor-fenyl)-1-aza-vinyl/dietyl-malonat (4346 CB).

Til en kokende løsning av 10,6 g (0,05 mol) av klorhydratet av etylaminomalonatet i 30 ml abs. etylalkohol tilsettes dråpevis

134906

en løsning av 9,2 g (0,04 mol) av (2-amino-5-klor-fenyl)-fenyl-metan-imin i 16 ml abs. etylalkohol. Etter avsluttet tilsetning oppvarmes i 30 min. til koking under tilbakelöp og deretter avdampes løsningsmidlet.

Resten opptas i vann og eter, den eteriske løsning dekanteres, det vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og løsningsmidlet avdampes. Det omkrystalliseres fra isopropyleter. Det erholdes gule krystaller (7,8 g, utbytte: 50%. $S_K: 106^{\circ}\text{C}$).

Eksempel 4.

/2-fenyl-2-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-1-aza-vinyl/-dietylmalonat
(4362 CB).

Denne forbindelse erholdes etter fremgangsmåten i eksempel 3 under erstatning av (2-amino-5-klor-fenyl)-fenyl-metan-imin med (2-metylamino-5-klor-fenyl)-fenyl-metan-imin i stökiometrisk mengde.

Gult fast stoff med $S_K: 88^{\circ}\text{C}$ (isopropyleter).

Utbytte: 25%.

Eksempel 5.

1-fenyl-1-(2-amino-fenyl)-4-okso-5-oksa-2-aza-1-hepten
(4363 CB).

Dette stoff fremstilles etter fremgangsmåten i eksempel 1 under erstatning av (2-amino-5-klor-fenyl)-fenyl-metan-imin med (2-amino-fenyl)-fenyl-metan-imin i ekvimolekylar mengde.

Stoffet foreligger i form av gulaktige krystaller. $S_K: 106^{\circ}\text{C}$ (isopropyleter). Utbytte: 58%.

134996

Eksempel 6.2-fenyl-2-(2-amino-fenyl)-1-aza-vinyl/-dietylmalonat (4351 CB).

Etter fremgangsmåten i eksempel 3 erholdes under erstatning av (2-amino-5-klor-fenyl)-fenyl-metan-imin med (2-amino-fenyl)-fenyl-metan-imin i ekvimolekylar mengde forbindelsen 4351 CB i et utbytte av 31%. Svakt gule krystaller. S_K : 100°C (isopropyl-eter).

Det bemerkes at det ved denne fremstilling er mulig å isolere en liten mengde av det cycliserte produkt enhv. 3-etoksykarbonyl-5-fenyl-2-okso-2,3-dihydro-1H-benzo[f]1,4-diazepin (4352 CB) i moderluten ved siden av det ønskede produkt.

Eksempel 7.1-fenyl-1-(2-amino-5-metyl-fenyl)-4-okso-5-oksa-2-aza-1-hepten (4364 CB).

Dette produkt erholdes etter fremgangsmåten i eksempel 1 under erstatning av (2-amino-5-klor-fenyl)-fenyl-metan-imin med (2-amino-5-metyl-fenyl)-fenyl-metan-imin i ekvimolekylar mengde. Gule krystaller. S_K : 131°C (isopropyleter). Utbytte: 35%.

Det bemerkes at etter fremgangsmåten for fremstilling av forbindelsen A under erstatning av 2-amino-5-klor-benzonitril med 2-amino-5-metyl-benzonitril i ekvimolekylar mengde ble ikke det erholdte (2-amino-5-metyl-fenyl)-fenyl-metan-imin oppnådd i krystallisert tilstand. Dette er et oljeaktig råprodukt som i de følgende reaksjoner ble benyttet som det var, som ovenfor beskrevet.

Eksempel 8.1-butyl-(2-amino-5-klor-fenyl)-4-okso-5-oksa-2-aza-1-hepten (4365 CB).

Dette stoff fremstilles ved fremgangsmåten i henhold til eksempel 1

under erstatning av (2-amino-5-klor-fenyl)-fenyl-metan-imin med butyl-(2-amino-5-klor-fenyl)-metan-imin i ekvivalent mengde. Gule krystaller. S_K : 96-97°C (isopropyleter). Utbytte: 55%.

Eksempel 9.

Til en løsning av 0,84 g (0,015 mol) kalilut i 1 ml vann og 25 ml metylalkohol tilsettes 2 g av stoffet 4346 CB (erholdt etter eksempel 8). Det oppvarmes til koking under tilbakesløp. Det faste stoff løser seg til en rød løsning som hurtig avfarves mens et bunnfall fremkommer. Etter avkjøling samles det faste stoff og vaskes med metylalkohol. Det ufarvede dikaliumsalt av /2-fenyl-2-(2-amino-5-klorfenyl)-1-azavinyl/-malonsyre (4306 CB) (1,25 g) erholdes. Dette stoff viser seg å være identisk med det etter eksempel 11 fremstilte produkt.

Til en løsning av 1 g (0,0025 mol) av det ovennevnte dikaliumsalt (4306 CB) i 15 ml vann tilsettes en løsning av 0,55 g (0,00375 mol) av kalsiumkloriddihydrat i 5 ml vann.

Det skiller seg med en gang ut et fast stoff. Det hele får stå i 10 min. hvorefter det fast stoff samles, vaskes med litt vann og tørres deretter ved romtemperatur under høyvakuum. Det erholdes det hvitgule kalsiumsalt av /2-fenyl-2-(2-amino-5-klorfenyl)-1-azavinyl/-malonsyre (4372 CB), som er lite løselig i vann (0,75 g). Utbytte 80%.

Eksempel 10.

På analog måte som beskrevet i eksempel 9 erholdes ved erstatning av forbindelsen 4346 CB med forbindelsen 4362 CB i ekvimolekylar mengde dikalium-saltet av /2-fenyl-2-(2-metylamino-5-klorfenyl)-1-azavinyl/-malonsyre (4350 CB). Det foreligger i form av et i vann helt løselig farveløst pulver som er identisk med produktet i eksempel 12. Utbytte 50%.

134996

Eksempel 11.

Til en kokende løsning av 9,2 g (0,05 mol) av hydrokloridet av aminomalon-syredimetylester i 30 ml metylalkohol tilsettes dråpevis i løpet av 1½ time en løsning av 9,2 g (0,04 mol) av forbindelsen 4356 CB (fremstilt som under avsnitt A) i 20 ml metylalkohol. Etter avsluttet tilsetning oppvarmes blandingen videre i 30 min. under tilbakeløp og inndampes deretter til tørrhet i vakuum. Resten opptas i vann og eter og eterskiktet fraskilles, vaskes med vann og tørres over natriumsulfat. Løsningsmidlet avdampes i vakuum. Resten, som ikke kunne erholdes i krystallisert tilstand, løses i 25 ml eddiksyre, det oppvarmes i 15 min. under tilbakeløp, inndampes til tørrhet og den resterende oljeaktige rest opptas i eter. Det skiller seg ut et farveløst fast stoff som samles og omkrystalliseres fra metylalkohol. Det erholdes farveløse krystaller (4,7 g) med smp. $K = 226^{\circ}\text{C}$. Ved konsentrering av moderluten erholdes en ytterligere porsjon (1,5 g) med smp. $K = 222^{\circ}\text{C}$, slik at den totale mengde utgjør 6,2 g.

50 g kalium løses i 1350 ml etylalkohol 96%. Deretter tilsettes i en porsjon ved 70°C 82 g (0,25 mol) av den ovennevnte forbindelse.

Det faste stoff løser seg raskt til en gulfarvet løsning som avfarves. Samtidig viser det seg et rikelig farveløst bunnfall.

Etter avkjøling samles bunnfallet, vaskes med alkohol 96% og tørres i høyvakuum ved romtemperatur. Det erholdes dikaliumsalt av $\sqrt{2}$ -fenyl-2-(2-amino-5-klorfenyl)-1-azavinyl-malonsyre (4306 CB) som et ufarvet fast stoff som er fullstendig løselig i vann. Den vandige løsning viser en sterk alkalisk reaksjon.

Bemerkning: under erstatning av kalium med natrium erholdes på tilsvarende måte det tilsvarende dinatriumsalt.

Eksempel 12.

Etter fremgangsmåten i eksempel 11 under erstatning av aminomalon-syredimetylesteren og forbindelsen 4356 CB med aminomalon-syre-

dietylster og forbindelsen 4357 CB i ekvimolekylare mengder erholdes di-kaliumsaltet av 2-fenyl-2-(2-metylamino-5-klorfenyl)-1-azavinyl-malonsyre (4350 CB).

Forbindelsen utgjør et farveløst, i vann lett løselig pulver. Den vandige løsning viser en sterk alkalisk reaksjon.

Eksempel 13.

Etter fremgangsmåten i eksempel 11 under erstatning av hydrokloridet av aminomalonsyredimetylsteren og forbindelsen 4356 CB med hydrokloridet av aminomalonsyredietylster og med (2-amino-5-metyl-fenyl)-fenyl-metanimin i ekvimolekylar mengde erholdes di-kalium-saltet av 2-fenyl-2-(2-amino-5-metylphenyl)-1-azavinyl-malonsyre (4339 CB). Stoffet foreligger i form av et i vann fullstendig løselig farveløst fast stoff.

Eksempel 14.

Ved oppvarming av forbindelsen 4346 CB (fremstilt etter eksempel 3) i eddiksyre erholdes glinsende farveløse krystaller med smp. $K = 244^{\circ}\text{C}$ (fra etylacetat).

Til en løsning av 224 g (4 mol) kalium i 5130 ml etylalkohol med 10% vann tilsettes så hurtig som mulig under røring ved $18-20^{\circ}\text{C}$ 341,5 g av det ovennevnte produkt. I løpet av 2 min. danner det seg en gul og klar væske, og røringen innstilles. Etter noen minutter begynner krystalliseringen av forbindelsen 4306 CB fulgt av en stadig pågående avfarving. Etter 4 timer samles produktet, vaskes med absolutt etylalkohol (500 ml) og deretter tørres ved 50°C ved 0,1 mm vakuum til konstant vekt. Det erholdes 422 g lysegule blader.

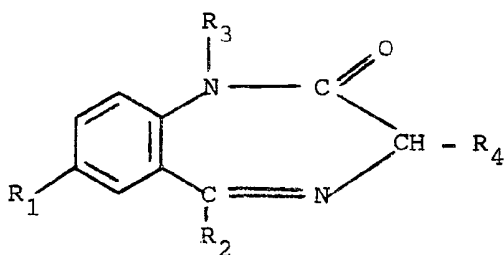
17'000

Eksempel 15.

Etter fremgangsmåten i eksempel 14, under erstatning av forbindelsen 4346 CB med forbindelsen 4351 CB i ekvimolekylar mengde erholdes di-kalium-saltet av 2-fenyl-2-(2-aminofenyl)-1-azaviny1-malonsyre (4337 CB) som farveløse blader som er helt løselige i vann, og derved gir en sterk alkalisk løsning.

PATENTKRAV

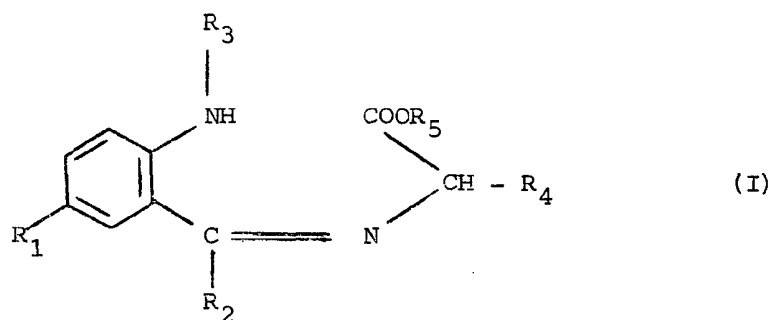
Nye ketiminforbindelser for anvendelse som utgangsmaterialer ved fremstilling av terapeutisk aktive benzodiazepin-derivater med den generelle formel



hvor R_1 betyr hydrogen, halogen, særlig klor, trifluormetyl, lavere alkyl, lavere alkoksy, nitro eller amin, R_2 betyr furyl, tienyl, lavere alkyl, lavere cykloalkyl eller en eventuelt med halogen, trifluormetyl, lavere alkyl eller lavere alkoksy substituert arylrest, særlig en fenylrest, R_3 betyr hydrogen eller lavere alkyl, R_4 betyr hydrogen, lavere karbalkoksy, alkyl eller en karbamoylrest som eventuelt fremviser en eller to lavere alkylrester eller en lavere dialkylamino-alkylrest eller en $-COOKat$ -gruppe hvori Kat står for et alkali- eller jordalkalimetall-kation,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e h a r d e n g e n e r e l l e
formel I

134906



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har den ovennevnte betydning og R_5 er lavere alkyl eller Kat, idet R_4 står for $-COOKat$ når R_5 er Kat.