



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ CH 659 063 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 131/00
C 07 D 295/12

// (C 07 D 295/12, 295:08)

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑫① Gesuchsnummer: 480/84

⑫② Anmeldungsdatum: 02.02.1984

⑫③ Priorität(en): 08.02.1983 HU 415/83

⑫④ Patent erteilt: 31.12.1986

⑫⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.12.1986

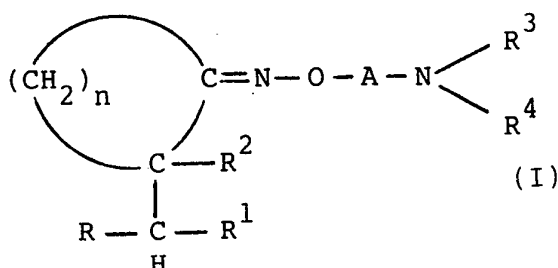
⑫⑦ Inhaber:
Egyt Gyogyszervegyészeti Gyar, Budapest X (HU)

⑫⑧ Erfinder:
Budai, Zoltan, Dr., Budapest II (HU)
Mezei, Tibor, Dr., Budapest XXII (HU)
Lay, Aranka (-Konya), Dr., Budapest XIV (HU)
Petöcz, Lujza, Dr., Budapest VIII (HU)
Grasser, Katalin, Dr., Budapest IX (HU)
Szirt, Enikő (-Kiszelly), Dr., Budapest X (HU)

⑫⑨ Vertreter:
Patentanwälte Schaad, Balass, Sandmeier, Alder,
Zürich

⑫⑤ Verfahren zur Herstellung von basischen Oximäthern.

⑫⑤⑦ Basische Oximäther der Formel I

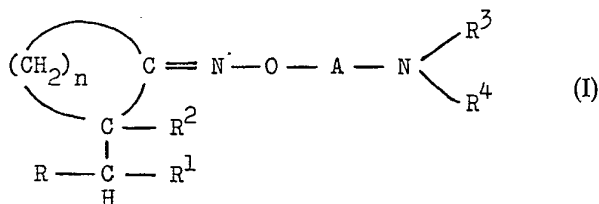


Die Verbindungen der Formel I sind bekannte Derivate mit antidepressiver, antiparkinson und lokalanästhetischer Wirkung. Der Vorteil des Verfahrens ist, dass es auch im Betrieb in grossen Massstäben einfach und wirtschaftlich durchführbar ist und Produkte hoher Reinheit mit ausgezeichneten Ausbeuten liefert.

werden durch Umsetzung eines entsprechenden Oxims mit einer entsprechenden Halogenverbindung oder eines Säureadditionssalzes davon hergestellt. Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart eines niederen Alkalimetallalkoholats und eines aromatischen organischen Kohlenwasserstoffes. Die so erhaltene Verbindung der Formel I kann nach bekannten Methoden in ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz übergeführt werden. Die Symbole in der Formel I haben die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von basischen Oximäthern der allgemeinen Formel I



worin

R eine gegebenenfalls durch 1–3 Halogenatom(e) und/oder niedere Alkoxygruppe(n) substituierte Phenylgruppe bedeutet;

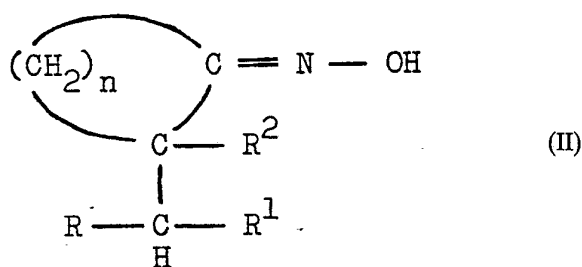
R¹ und R² je für Wasserstoff stehen oder zusammen eine Valenzbindung bilden;

A niederes Alkylen darstellt;

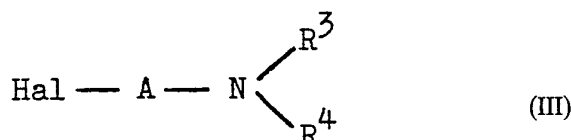
R³ und R⁴ je für Wasserstoff oder niederes Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5–8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, welcher ein weiteres Sauerstoff- oder Stickstoffatom enthalten und/oder durch niederes Alkyl, Phenyl oder Phenyl-niederes Alkyl substituiert sein kann; und

n für 3, 4, 5, 6 oder 7 steht

und pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalzen davon durch Umsetzung eines Oxims der allgemeinen Formel II



mit einer Halogenverbindung der allgemeinen Formel III



worin Hal für Halogen steht und R, R¹, R², R³, R⁴, A und n die obige Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Oxims der allgemeinen Formel II und der Halogenverbindung der allgemeinen Formel III oder eines Säureadditionssalzes davon in der Anwesenheit eines niederen Alkalimetallalkoholats und eines aromatischen organischen Kohlenwasserstoffes durchführt und gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Alkalimetallalkoholat Natriummethylat, Natriumäthylat, Kaliummethylat, Kaliumäthylat oder Kalium-tert. butylat verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als aromatischen organischen Kohlenwasserstoff Benzol, Toluol oder Xylol oder ein Gemisch davon verwendet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion unter Erwärmen, vorteilhaft beim Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchführt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung innerhalb von 1–2 Stunden durchführt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–5 zur Herstellung des 2-[(E)-Phenylmethyl]-1-[(E)-(3'-diisopropylamino-propoxyimino)]-cyclohexans durch Umsetzung von 2-(E)-Phenylmethyl-cyclohexan-1-on-(E)-oxim und 1-Diisopropylamino-3-chlor-propan, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion in der Anwesenheit von Natriummethylat und Toluol durchführt.

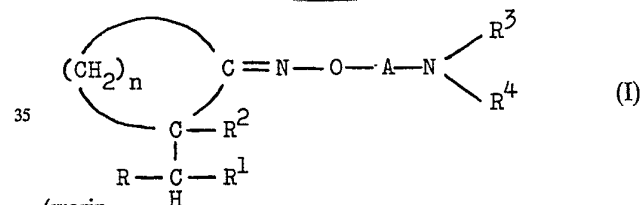
7. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung des 2-[(E)-(p-Chlorphenylmethyl)]-1-[(E)-(3'-diisopropylamino-propoxyimino)]-cyclohexans durch Umsetzung von 2-[(E)-(p-Chlorphenylmethyl)]-cyclohexan-1-on-(E)-oxim und 1-Diisopropylamino-3-chlor-propan, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion in der Anwesenheit von Natriummethylat und Toluol durchführt.

8. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung des 2-Benzal-1-(2'-diisopropylamino-äthoxyimino)-cycloheptans durch Umsetzung von 2-Benzal-cycloheptanonoxim und 2-Diisopropylamino-äthylchlorid, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in der Anwesenheit von Natriummethylat und Toluol durchführt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–8, dadurch gekennzeichnet, dass man das in der Umsetzung entstandene Alkanol zusammen mit dem aromatischen organischen Kohlenwasserstoff abdestilliert.

Die Erfindung betrifft ein neues und verbessertes Verfahren zur Herstellung von basischen Oximäthern.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von basischen Oximäthern der allgemeinen Formel I



(worin

R eine gegebenenfalls durch 1–3 Halogenatom(e) und/oder niedere Alkoxygruppe(n) substituierte Phenylgruppe bedeutet; R¹ und R² je für Wasserstoff stehen oder zusammen eine Valenzbindung bilden;

A niederes Alkylen darstellt;

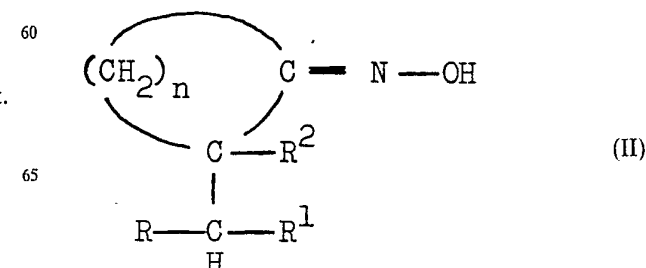
R³ und R⁴ je für Wasserstoff oder niederes Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5–8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, welcher ein weiteres Sauerstoff- oder Stickstoffatom enthalten und/oder durch niederes Alkyl, Phenyl oder Phenyl-niederes Alkyl substituiert sein kann; und

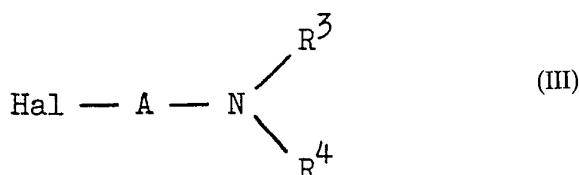
n für 3, 4, 5, 6 oder 7 steht)

und Säureadditionssalzen davon.

Es ist bekannt, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I antidepressante, antiparkinson und lokalanästhetische Wirkungen ausüben (Ungarische Patentschrift Nr. 169 298).

Nach dieser Patentschrift können die Verbindungen der allgemeinen Formel I u. a. durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III





(worin Hal für Halogen steht und R, R¹, R², R³, R⁴ A und n die obige Bedeutung haben) in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels hergestellt werden. In den Beispielen der Patentschrift werden als inerte Lösungsmittel ausschliesslich organische Lösungsmittel (Toluol, Äthanol, Benzol oder Xylol) und als basische Kondensationsmittel Natriumhydrid, Natriumamid oder metallisches Natrium verwendet. Es wird weiterhin in der Beschreibung ohne experimentelle Unterstützung erwähnt, dass als basisches Kondensationsmittel auch Alkalimetallhydroxide eingesetzt werden können; in diesem Falle spielt Wasser die Rolle des Lösungsmittels. Bei der Anwendung von Alkalimetallen wird nach der Ungarischen Patentschrift 169 298 ein alkoholisches Medium vorgeschlagen.

Das in der zitierten Patentschrift offenbarte Verfahren ist – insbesondere bei Durchführung im Betrieb in grossen Massstäben – mit den folgenden Nachteilen verbunden:

- die Halogenalkylamine der allgemeinen Formel III können nur in Form der Base eingesetzt werden; die freien Basen der allgemeinen Formel III sind zu Dimerisation oder Polymerisation geneigte instabile Substanzen;
- bei der Umsetzung ist der Exploitationsgrad der Einrichtungen ungünstig;
- die Reaktionsdauer ist lang (12–16 h);
- das Endprodukt wird nach komplizierten Methoden isoliert (Zersetzung des Natriumhydrids oder Natriumamids, saure oder alkalische Extraktionen oder Umschlagen usw.);
- die Reinigung wird durch Hochvakuumdestillation unter Anwendung von komplizierten und speziellen Einrichtungen durchgeführt;
- das in der Reaktion entwickelte Wasserstoffgas ist explosionsgefährlich und das gebildete Ammoniak ist umweltfeindlich;
- in manchen Fällen tritt eine Isomerisierung auf.

Der letztere Nachteil kann auch dadurch nachgewiesen werden, dass bei der Herstellung des 2-[(E)-(p-Chlor-phenylmethyl)-1-[(E)-(3'-diisopropylamino-propoxyimino)]-cyclohexans nach der Ungarischen Patentschrift Nr. 169 298 neben der gewünschten Verbindung eine Substanz unbekannter Struktur in einer erheblichen Menge gebildet wird. Die physikochemischen Parameter dieses Nebenproduktes sind von den entsprechenden Werten der Zielverbindung wesentlich verschieden. Eine Analyse des UV-Spektrums zeigt, dass der λ_{max} -Wert der Zielverbindung 280 nm ($\epsilon = 17\,456,15$) ist, wogegen dieser Wert der unbekannten Substanz λ_{max} : 243 nm ($\epsilon = 1245$) beträgt.

Dieser grosse Unterschied bestätigt die Tatsache, dass während der Umsetzung eine unerwünschte Nebenreaktion (Isomerisierung) stattfand.

Die Ungarische Patentschrift Nr. 169 298 betrifft ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutisch wirksamen neuen Verbindungen. Das Ziel dieser Erfindung war die Herstellung der neuen Verbindungen in einer zur Durchführung der chemischen Identifizierung und pharmakologischen Testversuche ausreichenden Menge. Dagegen ist das Ziel der vorliegenden Erfindung die Schaffung eines Verfahrens zur Herstellung dieser bekannten Verbindungen, welches auch im Betrieb in grossen Massstäben wirtschaftlich durchführbar ist und den Forderungen des Umweltschutzes, der Energieeinsparung und der Wirtschaftlichkeit Genüge leistet.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von basischen Oximäthern der allgemeinen Formel I (worin

R eine gegebenenfalls durch 1–3 Halogenatom(e) und/oder niedere Alkoxygruppe(n) substituierte Phenylgruppe bedeutet; R¹ und R² je für Wasserstoff stehen oder zusammen eine Valenzbindung bilden;

5 A niederes Alkylen darstellt;

R³ und R⁴ je für Wasserstoff oder niederes Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5–8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, welcher gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Stickstoffatom enthalten und/oder durch niederes Alkyl, Phenyl oder Phenyl-niederes Alkyl substituiert sein kann; und

n für 3, 4, 5, 6 oder 7 steht)

und pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalzen davon durch Umsetzung eines Oxims der allgemeinen Formel II mit einer Halogenverbindung der allgemeinen Formel III (worin Hal für Halogen steht und R, R¹, R², R³, R⁴, A und n die obige Bedeutung haben), dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Oxims der allgemeinen Formel II und der Halogenverbindung der allgemeinen Formel III oder eines Säureadditionssalzes davon in der Anwesenheit eines niederen Alkalimetallalkoholats und eines aromatischen organischen Kohlenwasserstoffs durchführt und erwünschtenfalls die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I nach bekannten Methoden in ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz überführt.

Es wurde gefunden, dass, falls man die Umsetzung des Oxims der allgemeinen Formel II und der Halogenverbindung der allgemeinen Formel III oder eines Säureadditionssalzes davon in der Anwesenheit eines Alkalialkoholats und eines aromatischen organischen Kohlenwasserstoffes durchführt, die Reaktion innerhalb einer kurzen Zeit mit ausgezeichneter Ausbeute abläuft und ein sehr reines, von Isomeren freies Produkt erhalten wird.

Der in der Beschreibung verwendete Ausdruck «niederes Alkoxy» betrifft geradkettige oder verzweigte Alkoxygruppen mit 1–4 Kohlenstoffatomen (z. B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy usw.). Der Ausdruck «Halogen» umfasst die Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodatome. Unter dem Ausdruck «niederes Alkyl» sind geradkettige oder verzweigte Alkylengruppen mit 2–4 Kohlenstoffatomen zu verstehen (z. B. Äthylen, Trimethylen oder 1-Methyläthylen usw.). Der Ausdruck «niederes Alkyl» bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1–4 Kohlenstoffatomen (z. B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl usw.).

Die Gruppen R³ und R⁴ können mit dem benachbarten Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5–8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, welcher gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Stickstoffatom enthalten und/oder durch niederes Alkyl, Phenyl oder Phenyl-niederes-alkyl substituiert sein kann. Vorteilhafte Vertreter dieser heterocyclischen Ringe sind z. B. die Morpholino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, N-Methyl-piperazino-, N-Phenyl-piperazino- und N-Benzylpiperazino-Gruppen usw. n steht vorteilhaft für 4 oder 5.

Die Säureadditionssalze der Verbindungen der allgemeinen Formel I können mit pharmazeutisch geeigneten anorganischen oder organischen Säuren gebildete Salze sein (z. B. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Maleate, Fumarate, Acetate, Laktate usw.).

Nach dem erfindungsgemässen Verfahren kann als Alkalimetallalkoholat vorteilhaft Natriummethylat, Natriumäthylat, Kaliummethylat, Kaliumäthylat oder Kalium-tert. butylat verwendet werden. Als aromatischer organischer Kohlenwasserstoff kann vorteilhaft Benzol, Toluol, Xylol oder ein Gemisch derselben eingesetzt werden.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III in der Gegenwart von Natriummethylat und Toluol, Xylol oder Benzol durchgeführt.

Die Umsetzung wird vorzugsweise unter Erwärmen zweckmässig beim Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchgeführt. Man verfährt vorteilhaft so, dass man das im Laufe der Reaktion gebildete niedere Alkanol zusammen mit dem aromatischen organischen Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert. Die Reaktion läuft innerhalb einer sehr kurzen Zeit – etwa 1–2 Stunden – ab.

Der Ausgangsstoff der allgemeinen Formel III kann auch in Form eines Säureadditionssalzes, vorteilhaft in Form eines mit einer anorganischen Säure gebildeten Additionssalzes, zweckmässig als Hydrochlorid eingesetzt werden.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Nach einer Methode wird das Reaktionsgemisch ins Wasser gegossen, gewaschen und eingedampft. Nach einem alternativen Verfahren wird die Verbindung der allgemeinen Formel I in Form eines Säureadditionssalzes isoliert.

Die Salzbildung kann in an sich bekannter Weise durch Umsetzung mit der geeigneten Säure in einem inerten Lösungsmittel als Medium verwirklicht werden.

Nach einer vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

2-[(E)-Phenylmethylen]-1-[(E)-(3'-diisopropylamino-propoxyimino)]-cyclohexan;

2-[(E)-(p-Chlor-phenylmethylen)]-1-[(E)-(3'-diisopropylamino-propoxyimino)]-cyclohexan;

2-Benzal-1-(2-diisopropylamino-äthoxyimino)-cycloheptan.

Die Vorteile des erfindungsgemässen Verfahrens können wie folgt zusammengefasst werden: das Verfahren kann auch im Betrieb in grossen Massstäben wirtschaftlich durchgeführt werden (kurze Reaktionsdauer; einfache Isolierung; keine Reinigung durch Hochvakuumdestillation mit komplizierten und speziellen Einrichtungen; Wegfall der explosionsgefährlichen Reaktionen), die Nebenreaktionen werden zurückgedrängt, ein hochreines Produkt wird mit ausgezeichneten Ausbeuten erhalten.

Weitere Einzelheiten des erfindungsgemässen Verfahrens sind den nachstehenden Beispielen zu entnehmen, ohne den Schutzzumfang auf diese Beispiele einzuschränken.

Beispiel 1

Herstellung des 2-[(E)-(2',4'-Dichlor-phenylmethylen)]-1-[(E)-(4'-benzyl-piperazinyl-propoxyimino)]-cyclohexans

150 ml wasserfreies Toluol, 5,4 g (0,01 Mol) Natriummethylat und 27,02 g (0,1 Mol) 2-[(E)-(2',4'-Dichlor-phenylmethylen)]-cyclohexan-1-on-(E)-oxim werden in einen mit einem Rührer versehenen Kolben eingewogen. Aus dem Reaktionsgemisch werden etwa 30 ml einer Methanol-Toluol-Mischung abdestilliert, worauf unter Erwärmen zum Sieden eine Lösung von 27,7 g (0,11 Mol) N-Benzyl-N'-(3-chlorpropyl)-piperazin und 50 ml Toluol zugegeben wird. Das Reaktionsgemisch wird 1–2 h lang stehengelassen, in 150 ml eiskaltes Wasser gegossen, die Toluollösung wird neutral gewaschen und unter vermindertem Druck eingeeengt. Es werden 41,94 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 86,2%.

Das 2-(E)-Butendioat (½) schmilzt bei 197–200,5 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{35}H_{41}Cl_2N_3O_9$ (718,65)

gerechnet: C 58,4%, H 5,75%, Cl 9,86%, N 5,84%

gefunden: C 58,4%, H 5,69%, Cl 9,79%, N 5,87%

UV.: $\lambda_{\max}$ = 273 nm (ϵ 15 4509)

Beispiel 2

Herstellung des 2-[(E)-(m-Chlor-phenylmethylen)]-1-[(E)-(4'-Benzylpiperazinyl-äthoxyimino)]-cyclohexans

23,57 g (0,1 Mol) 2-[(E)-(m-Chlor-phenylmethylen)]-cyclohexan-1-on-(E)-oxim, 150 ml Xylol und 18,9 g (0,35 Mol) Natriummethylat werden in einen mit einem Rührer versehenen Kolben eingewogen. Aus dem Reaktionsgemisch werden unter

Rühren bei atmosphärischem Druck 30 ml einer Xylol-Methanol-Mischung abdestilliert. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wird unter den Siedepunkt herabgesetzt, und 34,2 g (0,11 Mol) N-Benzyl-N'-(2-chloräthyl)-piperazin-dihydrochlorid werden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Entfernung von 50 ml Lösungsmittel einige Stunden lang weiter erwärmt, worauf das Gemisch auf 20 °C gekühlt, in 200 ml eiskaltes Wasser gegossen, die Xylolphase getrennt, mit Wasser neutral gewaschen und unter vermindertem Druck eingeeengt wird. Es werden 38,25 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 87,3%. Das 2-(E)-Butendioat (½) schmilzt bei 197–199,5 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{34}H_{40}ClN_3O_4$ (670,2)

gerechnet: C 60,94%, H 6,02%, Cl 5,29%, N 6,27%

gefunden: C 61,04%, H 6,13%, Cl 5,25%, N 6,31%

UV.: $\lambda_{\max}$ = 274 nm (ϵ = 15 246)

Beispiel 3

Herstellung des 2-(E)-Phenylmethylen-1-[(E)-(4'-phenyl-piperazinyl-propoxyimino)]-cyclohexans

Man verfährt wie im Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 20,1 g (0,1 Mol) 2-(E)-Phenylmethylen-cyclohexan-1-on-(E)-oxim und 25,0 g (0,105 Mol) N-Phenyl-N'-(3-chlorpropyl)-piperazin verwendet. Es werden 35,19 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 87,2%.

Das Hydrochlorid schmilzt bei 190–194 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{26}H_{34}ClN_3O$ (440,04)

gerechnet: C 70,97%, H 7,79%, Cl 8,06%, N 9,55%

gefunden: C 71,06%, H 7,83%, Cl 8,11%, N 9,61%

Beispiel 4

Herstellung des 2-[(E)-(o-Chlor-phenylmethylen)]-1-[(E)-(4'-Benzylpiperazinyl-propoxyimino)]-cyclohexans

Man verfährt wie im Beispiel 2, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 23,57 g (0,1 Mol) 2-[(E)-(o-Chlor-phenylmethylen)]-cyclohexan-1-on-(E)-oxim und 35,72 g (0,11 Mol) N-Benzyl-N'-(3-chlorpropyl)-piperazin-dihydrochlorid verwendet. Es werden 37,71 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 83,4%.

Das 2-(E)-Butendioat (½) schmilzt bei 197–201 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{35}H_{42}ClN_3O_4$ (68,2)

gerechnet: C 61,44%, H 6,15%, Cl 5,19%, N 6,14%

gefunden: C 61,25%, H 6,22%, Cl 5,16%, N 6,23%

UV.: $\lambda_{\max}$ = 269 nm (ϵ = 11 573)

Beispiel 5

Herstellung des 2-[(E)-Phenylmethylen]-1-[(E)-(4'-benzyl-piperazinyläthoxyimino)]-cycloheptans

Man verfährt wie im Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 21,53 g (0,1 Mol) 2-(E)-Phenylmethylen-cycloheptan-1-on-(E)-oxim und 26,16 g (0,11 Mol) N-Benzyl-N'-(2-chloräthyl)-piperazin verwendet. Es werden 38,8 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 93,2%. Das Dihydrochlorid schmilzt bei 206–209 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{27}H_{36}ClN_3O$ (489,62)

gerechnet: C 66,23%, H 7,43%, Cl 14,56%, N 8,58%

gefunden: C 66,12%, H 7,15%, Cl 14,62%, N 8,61%

UV.: $\lambda_{\max}$ = 262 nm (ϵ = 17 012)

Beispiel 6

Herstellung des 2-[(E)-Phenylmethylen]-1-[(E)-(3'-diisopropylaminopropoxyimino)]-cyclohexans

Man verfährt wie im Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 20,13 g (0,1 Mol) 2-(E)-Phenylmethylen-cyclohexan-1-on-(E)-oxim und 19,53 g (0,11 Mol) 1-Diisopropyl-

amino-3-chlor-propan verwendet. Es werden 33,05 g der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 96,5%.

Das 2-(E)-Butendioat (½) schmilzt bei 130–132 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{26}H_{38}N_2O_5$ (458,61)

gerechnet: C 68,09%, H 8,35%, N 6,10%

gefunden: C 67,95%, H 8,42%, N 6,03%

UV.: $\lambda_{\max} = 275 \text{ nm}$ ($\epsilon =$)

Beispiel 7

Herstellung des 2-[(E)-(p-chlor-phenylmethyl)-1-[(E)-(3'-diisopropylamino-propoxyimino)]-cyclohexans

Man verfährt wie im Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 23,6 g (0,1 Mol) 2-[(E)-(p-Chlor-phenylmethyl)-cyclohexan-1-on-(E)-oxim und 19,54 g (0,11 Mol) 1-Diisopropylamino-3-chlor-propan verwendet. Es werden 37,14 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 98,5%.

Das 2-(E)-Butendioat (½) schmilzt bei 87–89,5 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{26}H_{37}ClN_2O_5$ (493,06)

gerechnet: C 63,34%, H 7,56%, Cl 7,19%, N 5,68%

gefunden: C 63,22%, H 7,49%, Cl 7,18%, N 5,72%

UV.: $\lambda_{\max} = 280 \text{ nm}$ ($\epsilon = 17456$)

Beispiel 8

Herstellung des 2-[(Z)-Phenylmethyl]-1-[(2'-diisopropylamino-äthoxyimino)]-cycloheptans

Man verfährt wie im Beispiel 2, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 21,53 g (0,1 Mol) 2-(Z)-Phenylmethylcycloheptan-1-on-(E)-oxim und 22,02 g (0,11 Mol) 1-Diisopropylamino-2-chlor-äthan-hydrochlorid verwendet. Es werden 31,3 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 91,4%.

Das 2-(E)-Butendioat (½) schmilzt bei 117–120 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{26}H_{38}N_2O_5$ (458,6)

gerechnet: C 68,09%, H 8,35%, N 6,11%

gefunden: C 67,92%, H 8,42%, N 6,07%

UV.: $\lambda_{\max} = 258 \text{ nm}$ ($\epsilon = 11182$)

Beispiel 9

Herstellung des 2-[(E)-(p-Chlor-phenylmethyl)-1-[(E)-(2'-dimethylamino-äthoxyimino)]-cyclohexans

Man verfährt wie im Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 23,57 g (0,1 Mol) 2-[(E)-(p-Chlor-phenylmethyl)-cyclohexan-1-on-(E)-oxim und 12,24 g (0,105 Mol) 1-Dimethylamino-2-chlor-äthan verwendet. Es werden 28,60 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 93,2%.

Das 2-(E)-Butendioat (½) schmilzt bei 168,5–171 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{25}H_{37}ClN_2O_5$ (422,92)

gerechnet: C 59,64%, H 6,44%, Cl 8,38%, N 6,62%

gefunden: C 59,42%, H 6,38%, Cl 8,27%, N 6,67%

UV.: $\lambda_{\max} = 275 \text{ nm}$ ($\epsilon = 19292$)

Beispiel 10

Herstellung des 2-Benzyl-1-[(E)-(2'-dimethylamino-äthoxyimino)]-cycloheptans

Man verfährt wie im Beispiel 2, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 21,63 g (0,1 Mol) 2-Benzylcycloheptan-1-on-(E)-oxim und 16,84 g (0,11 Mol) 2-Dimethylamino-1-chlor-äthan-hydrochlorid verwendet. Es werden 26,96 g der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 93,5%.

Das 2-(E)-Butendioat (½) schmilzt bei 121 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{25}H_{32}N_2O_5$ (404,51)

gerechnet: C 65,32%, H 7,97%, N 6,93%

gefunden: C 65,47%, H 7,82%, N 6,95%

Beispiel 11

Herstellung des 2-[(E)-Phenylmethyl]-1-[(E)-(4'-methyl-piperazinyl-propoxyimino)]-cycloheptans

Man verfährt wie im Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 21,5 g (0,1 Mol) 2-(E)-Phenylmethylcycloheptan-1-on-(E)-oxim und 18,55 g (0,105 Mol) N-Methyl-N'-(3-chlorpropyl)-piperazin und anstatt Toluol als Reaktionsmedium Benzol verwendet. Es werden 34,67 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 93,8%.

Das 2-(E)-Butendioat (½) schmilzt bei 204–208 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{31}H_{43}N_3O_5$ (601,71)

gerechnet: C 61,88%, H 6,98%, N 7,20%

gefunden: C 61,62%, H 6,87%, N 7,17%

UV.: $\lambda_{\max} = 272 \text{ nm}$ ($\epsilon = 1370$)

Beispiel 12

Herstellung des 2-(E)-Phenylmethyl-1-(E)-(2'-diäthylamino-äthoxyimino)-cycloheptans

Man verfährt wie im Beispiel 2, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 21,53 g (0,1 Mol) 2-(E)-Phenylmethylcycloheptan-1-on-(E)-oxim und 18,7 g (0,105 Mol) 1-Diäthylamino-2-chlor-äthan-hydrochlorid und anstatt Xylol als Reaktionsmedium Toluol verwendet. Es werden 27,51 g der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 87,5%.

Das 2-(E)-Butendioat (½) schmilzt bei 86–88 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{24}H_{34}N_2O_5$ (430,53)

gerechnet: C 66,95%, H 7,96%, N 6,51%

gefunden: C 67,12%, H 8,04%, N 6,58%

UV.: $\lambda_{\max} = 264 \text{ nm}$ ($\epsilon = 16395$)

Beispiel 13

Herstellung des 2-[(E)-Phenylmethyl]-1-[(E)-(2'-diisopropylamino-äthoxyimino)]-cyclohexans

Man verfährt wie im Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 20,13 g (0,1 Mol) 2[(E)-Phenylmethyl]-cyclohexan-1-on-(E)-oxim und 18,00 g (0,11 Mol) 1-Diisopropylamino-2-chloräthan verwendet. Es werden 31,71 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 96,3%.

Das 2-(E)-Butendioat (½) schmilzt bei 103–105 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{25}H_{36}N_2O_5$ (444,58)

gerechnet: C 67,54%, H 8,16%, N 6,30%

gefunden: C 67,23%, H 8,32%, N 6,28%

UV.: $\lambda_{\max} = 275 \text{ nm}$ ($\epsilon = 17304$)

Beispiel 14

Herstellung des 2-[(E)-Phenylmethyl]-1-[(E)-(3'-dimethylamino-propoxyimino)]-cyclooctans

Man verfährt wie im Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 22,93 g (0,1 Mol) 2-(E)-Phenylmethylcyclooctan-1-on-(E)-oxim und 15,11 g (0,11 Mol) 1-Dimethylamino-3-chlor-propan und anstatt Toluol als Medium Benzol verwendet. Es werden 28,40 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

Ausbeute 94,5%.

Das 2-(E)-Butendioat (½) schmilzt bei 136–139 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{23}H_{32}N_2O_5$ (416,52)

gerechnet: C 66,32%, H 7,75%, N 6,73%

gefunden: C 65,89%, H 7,64%, N 6,79%

UV.: $\lambda_{\max} = 276 \text{ nm}$ ($\epsilon = 14395$)

Beispiel 15

Herstellung des 2-[(E)-Phenylmethyl]-1-[(E)-(2'-dimethylamino-2'-methyl-äthoxyimino)]-cyclohexans

Man verfährt wie im Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 20,13 g (0,1 Mol) 2-(E)-Phenylmethylcyclohexan-1-on-(E)-oxim und 16,6 g (0,105 Mol) 2-Dimethyl-

amino-2-methyl-1-chlor-äthan verwendet. Es werden 26,9 g der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 93,9%.

Das 2-(E)-Butendioat ($\frac{1}{2}$) schmilzt bei 113–117 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{22}H_{30}N_2O_5$ (402,48)

gerechnet: C 65,64%, H 7,51%, N 6,96%

gefunden: C 65,42%, H 7,39%, N 6,87%

UV.: $\lambda_{\max}$ = 273 nm (ϵ = 13 475)

Beispiel 16

Herstellung des 2-[(E)-Phenylmethylen]-1-[(E)-(2'-dimethyl-amino-2'-methyl-äthoxyimino)]-cycloheptans

Man verfährt wie im Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 21,53 g (0,1 Mol) 2-(E)-Phenylmethylen-cycloheptan-1-on-(E)-oxim und 16,6 g (0,105 Mol) 2-Dimethyl-amino-2-methyl-1-chloräthan verwendet. Es werden 28,61 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 95,2%.

Das 2-(E)-Butendioat ($\frac{1}{2}$) schmilzt bei 120–123 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{23}H_{32}N_2O_5$

gerechnet: C 66,32%, H 7,75%, N 6,73%

gefunden: C 66,18%, H 7,62%, N 6,65%

UV.: $\lambda_{\max}$ = 262 nm (ϵ = 17 595)

Beispiel 17

Herstellung des 2-[(E)-Phenylmethylen]-1-[(E)-(2'-diisopropyl-amino-äthoxyimino)]-cyclooctans

Man verfährt wie im Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 22,93 g (0,1 Mol) 2-(E)-Phenylmethylen-cyclooctan-1-on-(E)-oxim und 22,02 g (0,11 Mol) 1-Diisopropyl-amino-2-chlor-äthan verwendet. Es werden 33,22 g der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 93,3%.

Der Schmelzpunkt des Hydrochlorids beträgt 158–161 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{23}H_{37}ClN_2O$ (393,0)

gerechnet: C 70,29%, H 9,47%, Cl 9,02%, N 7,13%

gefunden: C 69,78%, H 9,32%, Cl 9,11%, N 7,32%

UV.: $\lambda_{\max}$ = 276 nm (ϵ = 14 170)

Beispiel 18

5 Herstellung des 2-[(E)-(p-Chlor-phenylmethylen)]-1-[(E)-(4'-methyl-piperazinyl-propoxyimino)]-cyclohexans

Man verfährt wie im Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 23,57 g (0,1 Mol) 2-(E)-(p-Chlor-phenylmethylen)-cyclohexan-1-on-(E)-oxim und 18,55 g (0,105 Mol) N-Methyl-N'-(3-chlor-propyl)-piperazin und anstatt Toluol als Reaktionsmedium Xylol verwendet. Es werden 34,49 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 87,6%.

Das 2-(E)-Butendioat ($\frac{1}{2}$) schmilzt bei 196–199 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{29}H_{38}ClN_3O_9$

gerechnet: C 57,28%, H 6,29%, Cl 5,83%, N 6,91%

gefunden: C 57,32%, H 6,37%, Cl 5,78%, N 6,82%

UV.: $\lambda_{\max}$ = 278 nm (ϵ = 16 507)

Beispiel 19

Herstellung des 2-[(E)-(m-Chlor-phenylmethylen)]-1-[(E)-(4'-benzyl-piperazinyl-propoxyimino)]-cycloheptans

Man verfährt wie im Beispiel 2, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 24,97 g (0,1 Mol) 2-[(E)-(m-Chlor-phenylmethylen)]-cycloheptan-1-on-(E)-oxim und 35,72 g (0,11 Mol) N-Benzyl-N'-(3-chlorpropyl)-piperazin-dihydrochlorid verwendet. Es werden 39,02 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 86,5%.

Das 2-(E)-Butendioat ($\frac{1}{2}$) schmilzt bei 196–198 °C.

Analyse: auf die Formel $C_{35}H_{42}ClN_3O_9$ (684,20)

gerechnet: C 61,44%, H 6,18%, Cl 5,18%, N 6,14%

gefunden: C 61,34%, H 6,32%, Cl 5,17%, N 6,25%

UV.: $\lambda_{\max}$ = 274 nm (ϵ = 13 700)