



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 04 791 T2** 2006.05.18

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 436 282 B1**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 401/06** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 04 791.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/33118**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 793 797.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 03/033488**

(86) PCT-Anmeldetag: **15.10.2002**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **24.04.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.07.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **22.06.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **18.05.2006**

(30) Unionspriorität:

329561 P **15.10.2001** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

(73) Patentinhaber:

Schering Corp., Kenilworth, N.J., US

(72) Erfinder:

WU, Wenxue, Princeton Junction, US; LIAO, Hongbiao, Bridgewater New Jersey 08807, US; TSAI, J., David, Warren, US

(74) Vertreter:

Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(54) Bezeichnung: **SYNTHESE VON 4-(PIPERIDYL) (2-PYRIDYL)METHANON-(E)-O-METHYLOXIM UND SEINEN SALZEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

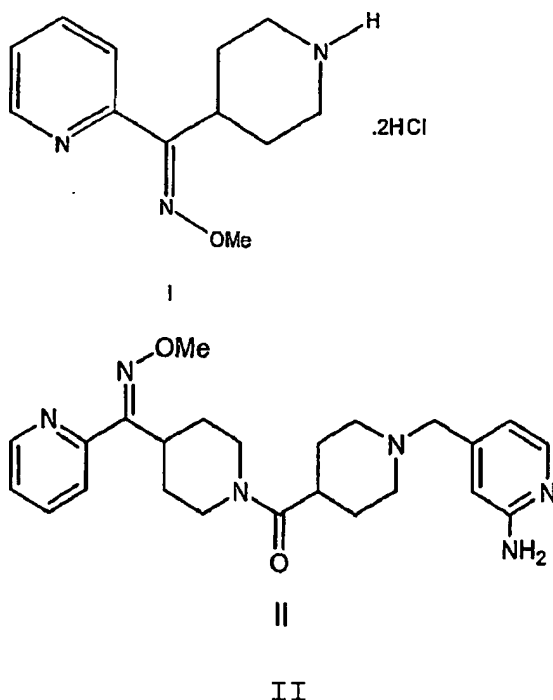
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Anmeldung offenbart speziell ein neues Verfahren zum Synthetisieren von 4-(Piperidyl)(2-pyridyl)methanon-(E)-O-methyloxim und seinen Salzen in hoher stereochemischer Reinheit. Es wird auch generell ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen, die den obigen ähnlich sind, in hoher stereochemischer Reinheit offenbart. Diese Anmeldung beansprucht Priorität aus der vorläufigen US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 60/329 561, eingereicht am 15. Oktober 2001. Die hier offenbarte Erfindung ist mit derjenigen verwandt, die in der vorläufigen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 60/329 562 (WO-A-02/3289), eingereicht am 15. Oktober 2001, offenbart ist.

Hintergrund der Erfindung

[0002] 4-(Piperidyl)(2-pyridyl)methanon-(E)-O-methyloximidihydrochlorid (Formel I) ist ein Zwischenprodukt, das zur Herstellung von Verbindungen verwendet wird, die Histamin-H₃-Antagonisten sind. Ein Beispiel für derartige Histamin-H₃-Antagonisten ist 1-[[1-[(2-Amino-5-pyrimidinyl)methyl]-4-piperidinyl]carbonyl]-4-[(E)-(methoxyimino)-2-pyridinylmethyl]-piperidin, das durch Formel II gezeigt ist.



[0003] Die Umwandlung der Verbindung der Formel I in eine Verbindung der Formel II ist in der in gemeinsamem Besitz befindlichen US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 09/978 267 offenbart (Aktenzeichen des bearbeitenden Anwalts Nr. AL01348K), eingereicht am gleichen Datum wie die vorliegende Anmeldung. Antagonisten des H₃-Rezeptors sind zur Behandlung von Allergie, Asthma und anderen derartigen Störungen der Atemwege brauchbar.

[0004] Die Herstellung von Oximen und ihre Isomerisierung ist aus Palani et al., J. Med. Chem. 2001, 44 (21), 3339–3342, bekannt.

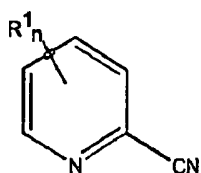
[0005] In Anbetracht der Bedeutung der Antagonisten von Histamin-H₃ sind neue Verfahren zur Herstellung derartiger Antagonisten und/oder ihrer Zwischenprodukte immer von Interesse.

Zusammenfassung der Erfindung

[0006] In einer Ausführungsform lehrt die vorliegende Anmeldung ein neues einfaches Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, ihres Monohydrochlorids und ihrer freien Base selbst in hoher stereochemischer Reinheit, und über dieses Verfahren eine Methode zur Herstellung einer Verbindung der Formel II in hohen Ausbeuten und hoher stereochemischer Reinheit. Der Begriff "hohe stereochemische Reinheit" bezieht sich auf mindestens etwa 90 % des gewünschten Isomers, das in der vorliegenden Erfindung das E-Isomer der Verbindung der Formel I, ihres Monohydrochlorids und ihrer freien Base ist. Die stereochemische Reinheit der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindung der Formel I, ihres Monohydrochlorids

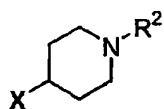
und ihrer freien Base übersteigt in der Tat typischerweise 95 % des E-Isomers. Der Begriff "hohe Ausbeuten" bezieht sich auf mindestens etwa 60 % Ausbeute des gewünschten Produkts.

[0007] Das vorliegende Verfahren beinhaltet somit das Synthetisieren von Verbindungen, wie der Verbindung der Formel I, ihres Monosäuresalzes (beispielsweise ihres Monohydrochlorids) und ihrer freien Base aus einer Verbindung der Formel III:



III

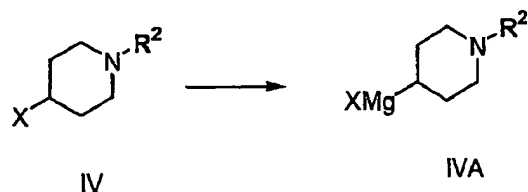
wobei R^1 nachfolgend definiert ist und n eine Zahl von 1 bis 4 ist, und aus einer Verbindung der Formel IV:



IV

wobei R^2 nachfolgend definiert ist. Das Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, wie der Verbindung der Formel I, aus einer Verbindung der Formel III und einer Verbindung der Formel IV beinhaltet:

(a) Umwandeln der Verbindung der Formel IV in ihre Grignardform der Formel IVA:

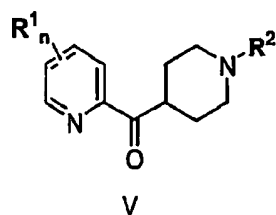


IV

IVA

wobei R^2 nachfolgend definiert ist und X ein Halogen ist;

(b) Umsetzen der Verbindung der Formel III mit der Verbindung der Formel IVA, um eine Verbindung mit der Formel V zu erhalten:



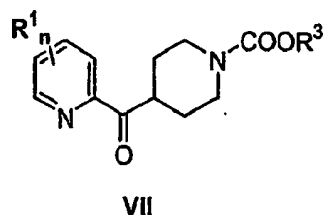
V

(c) Umsetzen der Verbindung der Formel V mit einem geeigneten Alkylchloroformiat mit der Formel VI:



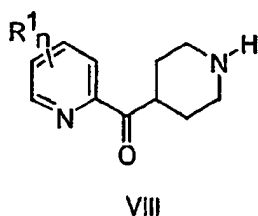
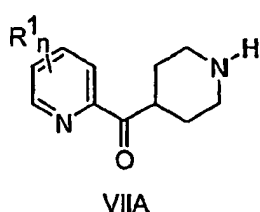
VI

wobei R^3 nachfolgend definiert ist, um eine Verbindung mit der Formel VII zu ergeben:



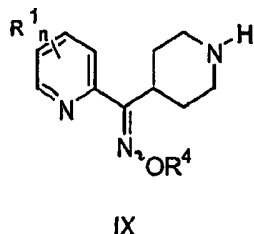
VII

(d) Bilden der freien Base (Formel VIIA) und anschließend des Säuresalzes (Monosäuresalz oder Disäuresalz) der freien Base (Formel VIII):



Säuresalz

(e) Umsetzen der Verbindung mit der Formel VIII mit einem Alkoxyamin (NH_2OR^4) oder seinem Hydrochlorid (wobei R^4 nachfolgend definiert ist), um ein Oxim mit der Formel IX zu bilden:



und

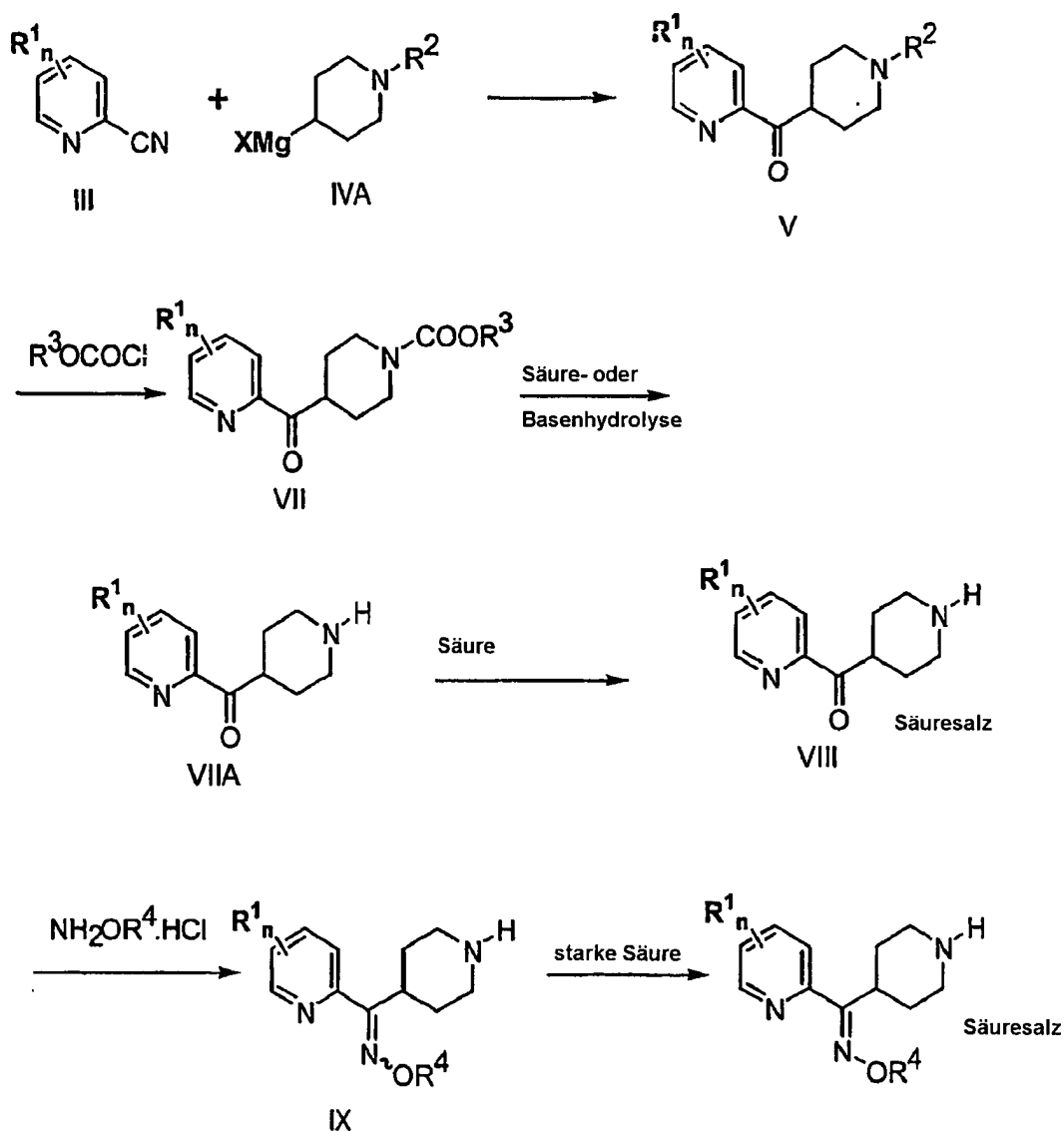
(f) Isomerisieren der Verbindung der Formel IX vorwiegend zu dem E-Isomer durch Behandlung mit einer starken Säure und gleichzeitige Umwandlung zu dem gewünschten Säuresalz einer Verbindung, wie der Verbindung der Formel I mit einem angereicherten E-Isomer, wobei das E-Isomer gegenüber dem Z-Isomer mit mindestens einem Verhältnis von 90:10 überwiegt. Das Säuresalz, das das Monosäuresalz oder das Disäuresalz sein kann, kann gewünschtenfalls gegebenenfalls wieder in seine freie Base zurückverwandelt werden.

[0008] R^1 , R^2 , R^3 und R^4 können gleich oder unterschiedlich sein und sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Aryloxy, Aralkyl (wobei das Alkyl der Linker ist), Alkylaryl (wobei das Aryl der Linker ist), Heteroalkyl, Heteroaryl, Alkylheteroaryl, Heteroaralkyl, Cycloalkyl und Cycloalkylalkyl, wobei das Alkyl, Aryl, Alkoxy, Aryloxy, Arylalkyl, Alkylaryl, Heteroalkyl, Heteroaryl, Alkylheteroaryl, Heteroaralkyl, Cycloalkyl und Cycloalkylalkyl gegebenenfalls mit einem oder mehreren, chemisch geeigneten Substituenten substituiert sein kann, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Heterocyclen und Halogen. R^1 selbst kann F, Cl, Br oder I sein. Der Begriff "Halogen" bezieht sich auf F, Cl, Br oder I. Die säurekatalysierte Isomerisierung in der obigen Stufe (f) wird als neu angesehen und bietet das gewünschte Salz der gewünschten Verbindung mit dem angereicherten E-Isomer, wie bereits gesagt wurde. Wenn R^1 H ist, $n = 1$, R^4 = Methyl, und die in Stufe (f) zur Isomerisierung in der obigen Sequenz verwendete Säure HCl ist, ist das Endprodukt die Verbindung mit der Formel I.

[0009] Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindung mit den Formeln IX und I hat mehrere Vorteile: es ist wirtschaftlich, lässt sich im Maßstab leicht vergrößern und ergibt das gewünschte E-Isomer in hohen Ausbeuten und in hoher stereochemischer Reinheit.

Beschreibung der Erfindung

[0010] In einer Ausführungsform offenbart die vorliegende Erfindung ein neues, leicht anwendbares Verfahren zur Herstellung der Verbindung, wie der Verbindung mit der Formel I, in hohen Ausbeuten und in hoher stereochemischer Reinheit. Zudem lehrt sie neue Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten, wie den Verbindungen mit den Formeln V, VII, VIII und IX in hohen Ausbeuten. Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen wird nachfolgend schematisch in Schema 1 beschrieben:



Schema 1

wobei die verschiedenen Begriffe bereits definiert wurden.

[0011] Wenn nicht anders definiert, haben alle hier verwendeten technischen und wissenschaftlichen Begriffe dieselbe Bedeutung, die der Fachmann, an den sich diese Erfindung richtet, ihnen üblicherweise zumisst. Der Begriff Alkyl (einschließlich der Alkylanteile von Alkoxy) bezieht sich somit beispielsweise auf eine einwertige Gruppe, die von einem geradkettigen oder verzweigten gesättigten Kohlenwasserstoff durch Entfernung eines einzelnen Atoms abgeleitet ist, mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 6.

[0012] Aryl steht für eine carbocyclische Gruppe mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen und mindestens einem benzolartigen Ring, wobei alle verfügbaren substituierbaren aromatischen Kohlenstoffatome der carbocyclischen Gruppe als mögliche Bindungspunkte vorgesehen sind. Bevorzugte Arylgruppen schließen Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und Indanyl und insbesondere Phenyl und substituiertes Phenyl ein.

[0013] Aralkyl steht für eine Einheit, die eine Arylgruppe enthält, die über ein niederes Alkyl gebunden ist.

[0014] Alkylaryl steht für eine Einheit, die ein niederes Alkyl enthält, das über eine Arylgruppe gebunden ist.

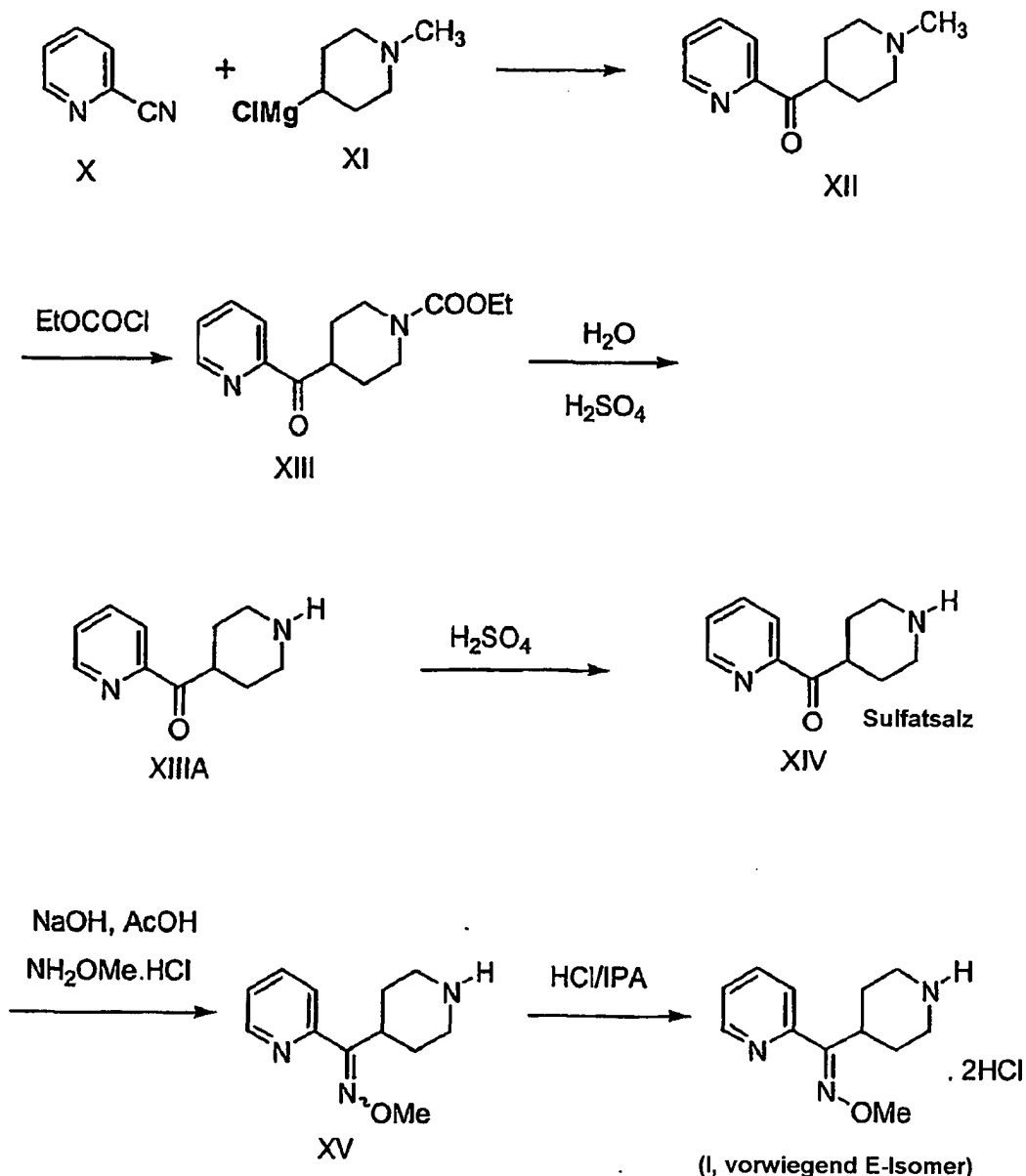
[0015] Cycloalkyl steht für einen gesättigten carbocyclischen Ring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 5 oder 6, gegebenenfalls substituiert.

[0016] Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod, bevorzugte Halogene sind Cl und Br.

[0017] Heteroaryl steht für eine cyclische organische Gruppe mit mindestens einem O, S und/oder N-Atom, das eine carbocyclische Ringstruktur unterbricht, und mit einer ausreichenden Anzahl delocalisierter π -Elektronen, um aromatischen Charakter zu liefern, wobei die aromatische heterocyclische Gruppe 2 bis 14, vorzugsweise 4 oder 5 Kohlenstoffatome aufweist, z. B. 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2- oder 4-Imidazolyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, oder 3- oder 4-Pyridazinyl, usw. Bevorzugte Heteroarylgruppen sind 2-, 3- und 4-Pyridyl. Solche Heteroarylgruppen können auch gegebenenfalls substituiert sein.

[0018] Heteroalkyl steht für eine Alkylgruppe, die ein oder mehrere Heteroarome enthält.

[0019] Die Synthese der speziellen Verbindung der Formel I nach dem oben genannten Verfahren ist in Schema 2 beispielhaft dargestellt:



Schema 2

[0020] Die Verbindungen der Formeln XII, XIII, XIII A, XIV und XV und ihre Isomere (soweit anwendbar) werden als neue Verbindungen angesehen. Die erfindungsgemäße neue Umwandlung der Verbindung der Formel XV zu I ergibt, wie bereits konstatiert, überraschenderweise vorwiegend das E-Isomer der Verbindung der Formel I in hoher stereochemischer Reinheit und in hohen Ausbeuten. Isomerisierung einer Mischung von Phenylverbindungen durch Säurekatalyse wird von T. Zsuzsanna et al., Hung. Magy. Km. Foly., 74(3) (1968); 116–119 erörtert. Obwohl die bevorzugten Reagenzien und Reaktionsbedingungen für die verschiedenen Stufen in dem erfindungsgemäßen Verfahren detailliert im Beispielabschnitt beschrieben sind, werden nachfol-

gend die Details für die allgemeine Synthese gemäß Schema 1 zusammengefasst.

[0021] Das vorliegende offenbarte Verfahren geht von der Verbindung der Formel IV aus. In Stufe 1 wird ein 4-halogen-1-R²-substituiertes Piperidin durch Umsetzung mit Magnesium in sein Grignard-Analogon (IV) umwandelt. Die Reaktion wird allgemein bei Temperaturen von etwa -10°C bis Rückfluss durchgeführt. Allgemein ist ein Kohlenwasserstofflösungsmittel wie beispielsweise Toluol, Xylol, Chlorbenzol und dergleichen, ein Ether wie beispielsweise ein C₅-C₁₂-Alkylether, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan, Diglyme, 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran, Methyltetrahydrofuran und dergleichen oder eine Mischung derartiger Lösungsmittel für diese Reaktion geeignet. Die Lösung wird auf um die -10°C bis etwa 10°C gekühlt und danach etwa 10 bis 120 Minuten mit einem geeigneten 2-Cyanopyridin (III) umgesetzt. Beispiele für ein geeignetes 2-Cyanopyridin sind 2-Cyanopyridin, 4-Methyl-2-cyanopyridin, 4-Ethyl-2-cyanopyridin, 4-Phenyl-2-cyanopyridin und dergleichen. Bevorzugt sind 2-Cyanopyridin und 4-Methyl-2-cyanopyridin. Bei dieser Reaktion können Verbindungen wie beispielsweise Red-Al® (von Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin, USA), Iod und dergleichen als Initiatoren verwendet werden. Die Grignard-Verbindung wird allgemein in etwa 1 bis 4 Moläquivalenten in Bezug auf die Verbindung der Formel III verwendet, vorzugsweise in etwa 1 bis 3 Moläquivalenten und typischerweise in etwa 1,5 bis 2,5 Moläquivalenten. Das Produkt der Formel V kann durch übliche Aufarbeitungsverfahren isoliert werden, wie beispielsweise Behandlung mit einer Säure (z. B. HCl), vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Tetrahydrofuran oder Ethylacetat).

[0022] Das Produkt der Formel V kann danach in der nächsten Stufe mit einem Alkylchlorformiat umgesetzt werden. Geeignete Alkylchlorformiate sind beispielsweise Methylchlorformiat, Ethylchlorformiat, Propylchlorformiat, Benzylchlorformiat und dergleichen, wobei Methylchlorformiat oder Ethylchlorformiat bevorzugt sind. Allgemein ist ein Lösungsmittel wie beispielsweise Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Ethylacetat, Isobutylacetat, n-Butylacetat, ein C₅-C₁₂-Alkylether, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan, Diglyme, 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran, Methyltetrahydrofuran und dergleichen für diese Reaktion geeignet. Die Reaktion wird allgemein bei etwa 25 bis 100°C, vorzugsweise etwa 40 bis 90°C und in der Regel etwa 50 bis 80°C für etwa 1 bis 5 Stunden durchgeführt. Nach der Reaktion wird die erzeugte Säure im allgemeinen abgewaschen, und das Produkt der Formel VII kann durch Extraktion mit organischem Lösungsmittel isoliert werden.

[0023] Die Verbindung der Formel VII kann danach durch Hydrolyse mit Säure (oder Base) zu ihrer freien Base (Formel VIIA) hydrolysiert werden, die danach durch Behandlung mit einer Säure wie beispielsweise Schwefelsäure, Salzsäure, Trifluoressigsäure und dergleichen in ihr Säuresalz überführt werden kann, allgemein in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen Umgebungstemperatur und Rückfluss des Lösungsmittels. Ein geeignetes Lösungsmittel ist Wasser, das die Säure enthält, deren Salz gewünscht wird. Das Salz kann umkristallisiert werden.

[0024] Geeignete Umkristallisierungslösungsmittel schließen Wasser, wassermischbare Lösungsmittel wie beispielsweise Acetonitril, THF, Ethanol, Methanol, Aceton und dergleichen und Mischungen davon ein, Acetonitril oder eine Acetonitril-Wasser-Mischung ist bevorzugt. Da in der Verbindung mit der Formel VIIA zwei Stickstoffatome vorhanden sind, kann das Salz VIII 1 oder 2 Mol Säure aufweisen.

[0025] Die Verbindung der Formel VIII kann danach in ein Alkyloxim der Formel IX umgewandelt werden, indem sie mit einem Alkoxyamin (oder seinem Hydrochlorid) umgesetzt wird, üblicherweise in einem protischen Lösungsmittel; Wasser ist bevorzugt. Geeignete Alkoxyamine sind beispielsweise Methoxyamin, Ethoxyamin und dergleichen. Methoxyamin ist bevorzugt. Das Alkoxyamin (oder sein Hydrochlorid) wird allgemein in etwa 1 bis etwa 4 Moläquivalenten verwendet, vorzugsweise in etwa 1 bis etwa 3 Moläquivalenten und in der Regel in etwa 1 bis etwa 2 Moläquivalenten, bezogen auf die Verbindung mit der Formel VIII. Die Reaktion wird allgemein durch eine schwache Säure katalysiert, wie beispielsweise Essigsäure, Ameisensäure und dergleichen, oder Mischungen davon. Der pH-Wert kann gewünschtenfalls auf etwa 3 bis 6 eingestellt werden. Ein Lösungsmittel wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Butanol und dergleichen oder Mischungen davon kann gewünschtenfalls zugesetzt werden. Das Produkt der Formel IX ist nach Aufarbeitung eine Mischung der Z- und der E-Isomere, deren Verhältnis für die stereochemische Zusammensetzung unter Verwendung von Techniken, die in der Technik wohl bekannt sind, wie beispielsweise HPLC, analysiert werden kann.

[0026] Da das gewünschte Isomer das E-Isomer ist, wäre es vorteilhaft, das gewünschte E-Isomer in der Verbindung mit der Formel IX anzureichern. Die Anmelder haben gefunden, dass das Behandeln der Verbindung der Formel IX mit einer starken Säure unter bestimmten Reaktionsbedingungen die Mischung der Z- und der E-Isomere überraschenderweise vorwiegend in das E-Isomer isomerisiert. Die Verbindung der Formel IX kann

allgemein in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Ethanol, Methanol, Isopropanol, n-Butanol und dergleichen, Ether wie Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran und dergleichen, Kohlenwasserstoff wie beispielsweise Heptan, Hexan, Toluol und dergleichen, Nitril wie beispielsweise Acetonitril und dergleichen oder Mischungen solcher Lösungsmittel gelöst werden. Sie wird danach mit einer starken Säure wie beispielsweise HCl, HBr, H_2SO_4 und dergleichen bei Temperaturen im Bereich von 20 bis 100°C für etwa 1 bis 20 Stunden behandelt. Die Säure wird allgemein in etwa 1 bis etwa 10 Moläquivalenten, vorzugsweise in etwa 1 bis etwa 8 Moläquivalenten und in der Regel in etwa 1 bis etwa 6 Moläquivalenten verwendet. Die Aufarbeitung bildet typischerweise vorwiegend das Säuresalz des E-Isomers der Verbindung mit der Formel IX. In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen kann es in dem isolierten E-Isomer ein (z. B. 1 HCl) oder zwei (z. B. 2 HCl) Moläquivalente der Säure geben, da die Verbindung zwei Stickstoffatome enthält. Wie der Fachmann weiß, kann das Endprodukt gegebenenfalls in seine freie Base überführt werden, wobei das E-Isomer nach wie vor überwiegt, indem es nach Standardverfahren umgesetzt wird, wie beispielsweise Behandlung mit einer geeigneten Base.

[0027] Wenn $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{Methyl}$, $n=1$ und $\text{R}^1=\text{H}$ ist, und das Säuresalz in der isolierten E-Isomerverbindung 2HCl ist, ist es in der Tat die Verbindung mit der Formel I. HPLC-Analyse (wenn $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{Methyl}$, $n=1$ und $\text{R}^1=\text{H}$ und das Säuresalz 2HCl ist) zeigte nach einer typischen Reaktionssequenz, wie in dem Beispielabschnitt gezeigt ist, die Anwesenheit des E-Isomers allgemein in etwa 90 % oder mehr stereochemischer Reinheit und in der Regel etwa 95 % oder mehr stereochemischer Reinheit in dem isolierten Produkt. Die Ausbeuten der gewünschten Verbindung in dieser stereochemischen Reinheit waren auch recht hoch, wodurch gezeigt wird, dass eine derartige Isomerisierungsreaktion unter Verwendung einer starken Säure zur Herstellung von E-Isomeren solcher Oxime in hohen Ausbeuten und hoher stereochemischer Reinheit anwendbar sein kann.

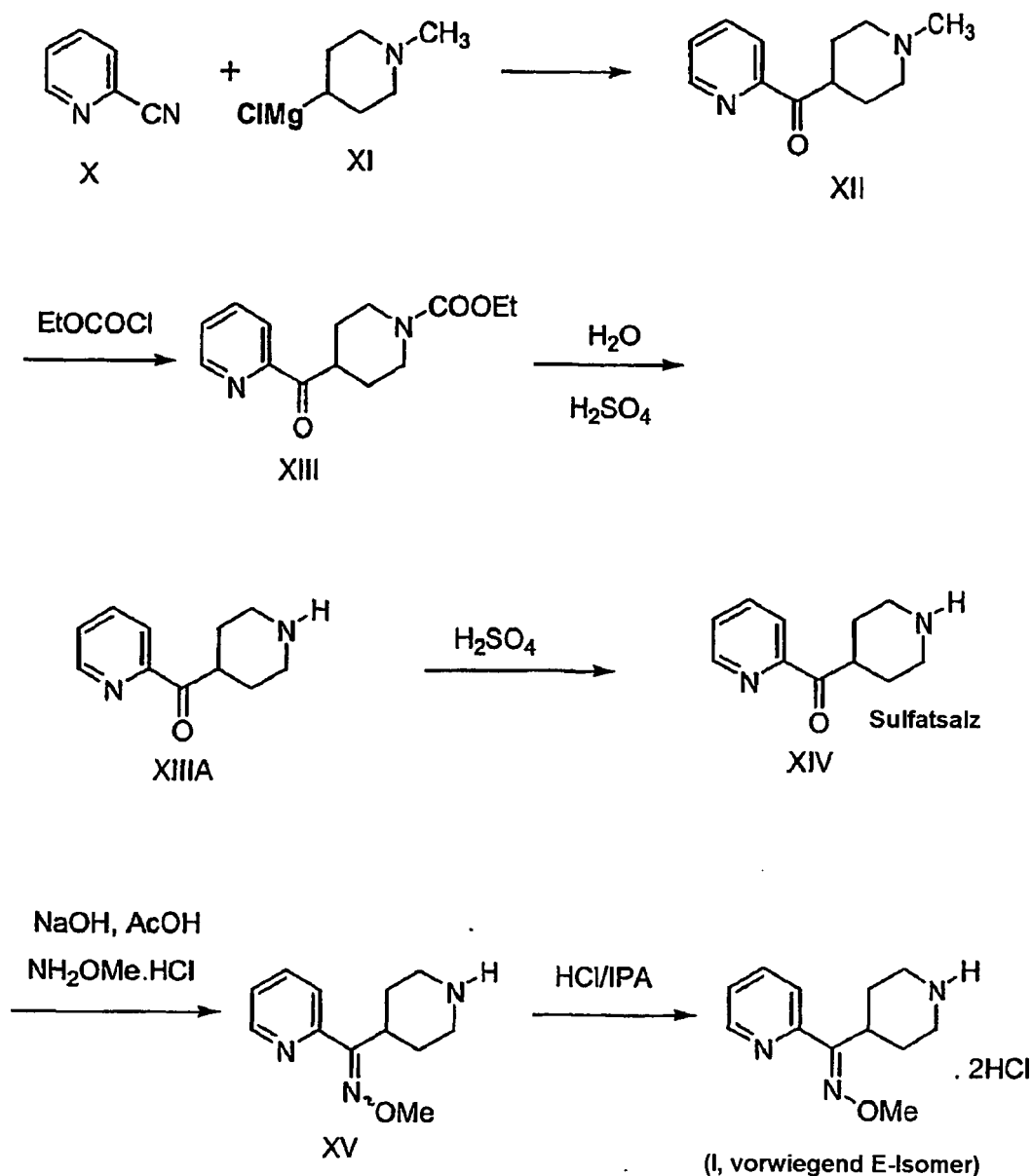
[0028] Die Produkte der verschiedenen Stufen in den hier beschriebenen Reaktionsschemata können durch konventionelle Techniken isoliert und gereinigt werden, wie beispielsweise Filtration, Umkristallisation, Lösungsmittelextraktion, Destillation, Ausfällung, Sublimation, Säulenchromatographie und dergleichen, wie Fachleuten wohl bekannt ist. Die Produkte können durch konventionelle Verfahren, wie beispielsweise Dünnschichtchromatographie, NMR, HPLC, Schmelzpunkt, Massenspektrometrie, Elementaranalyse und dergleichen, die Fachleuten wohl bekannt sind, analysiert und/oder auf Reinheit geprüft werden.

[0029] Die folgenden nicht-einschränkenden Beispiele werden zur näheren Erläuterung der vorliegenden Erfindung gegeben. Obwohl die Beispiele hier für die Herstellung der Verbindung mit der Formel I aus der Verbindung mit der Formel X wie in Schema 2 gezeigt beschrieben sind, ist es für Fachleute offensichtlich, dass viele Modifikationen, Varianten und Änderungen an der vorliegenden Offenbarung sowohl an Materialien als auch an Verfahren und Reaktionsbedingungen vorgenommen werden können. Alle derartigen Modifikationen, Varianten und Veränderungen sollen in dem Geist und Umfang der vorliegenden Erfindung liegen.

Beispiele

[0030] Wenn nicht anders angegeben, haben die folgenden Abkürzungen in den folgenden Beispielen die angegebenen Bedeutungen:

HPLC	= Hochleistungsflüssigchromatographie
MP:	Schmelzpunkt
NMR	= Kernmagnetresonanzspektroskopie
DMSO	= Dimethylsulfoxid
ml	= Milliliter
g	= Gramm
RT	= Raumtemperatur (Umgebungstemperatur)



Schema 2

Beispiel 1. Herstellung der Verbindung mit der Formel XII:

[0031] Zu einer Suspension von Magnesiumspänen (110 g) in THF (2800 ml) wurde Red-Al® (9 ml, 65 % Lösung von Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid in Toluol) gegeben. Die Mischung wurde eine Stunde auf Rückfluss erwärmt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wurde 4-Chlor-1-methylpiperidin (71 ml) zugegeben und die Mischung 30 Minuten oder bis zum Initiieren der Grignard-Reaktion gelinde unter Rückfluss gehalten. Der Hauptteil des 4-Chlor-1-methylpiperidins (633 ml) wurde danach über 60 Minuten zugegeben, während die Reaktionsmischung unter gelindem Rückfluss gehalten wurde. Nachdem die Zugabe vollständig war, wurde die Mischung 5 Stunden auf Rückfluss erwärmt und danach auf -5 bis 0°C abgekühlt. Eine Lösung von 2-Cyanopyridin (281 g, von Aldrich Chemical Company) in THF (560 ml) wurde im Verlauf von einer Stunde bei -5 bis 5°C zugegeben. Die Mischung wurde bei -5 bis 5°C 30 Minuten gerührt und in eine Mischung von konzentrierter Salzsäure (600 ml) und Eis (3000 g) gegossen. Die Phasen wurden getrennt. Natriumchlorid (600 g) wurde zu der wässrigen Phase gegeben, und die resultierende Lösung wurde drei Mal mit THF (2200 ml) extrahiert. Die organische Phasen wurden kombiniert und unter Vakuum konzentriert, um ein braunes Öl (501 g) zu ergeben. Das Öl erwies sich als 86,1 % rein gemäß HPLC-Analyse gegen einen reinen Standard. Das Rohmaterial konnte direkt in der nächsten Stufe verwendet oder gewünschtenfalls gereinigt werden. Das Rohprodukt wurde durch Vakuumdestillation gereinigt, um ein gelbes Öl zu ergeben, das beim Abkühlen erstarrte (Siedepunkt: 120 bis $125^\circ\text{C}/0,5$ Torr, niedrig schmelzender Feststoff). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (dd, $J_1 = 3,3$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, 1H), 7,76 (d, $j = 7,8$ Hz, 1H), 7,58 (dt, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 7,21 (ddd, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, $J_3 = 1,2$ Hz, 1H), 3,56 (tt, $4 = 11, 5$ Hz, $J_2 = 3,8$ Hz, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,85

(dt, $J_1 = 11,7$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 2H), 1,67 (br d, $j = 12,4$ Hz, 2H), 1,53 (m, 2H).

Beispiel 2. Herstellung der Verbindung mit der Formel XIII:

[0032] Eine Probe der Rohverbindung mit der Formel XII (aus Beispiel 1) (249 g, 60,4 % Reinheit) wurde in Toluol azeotrop getrocknet. Zu der getrockneten Lösung in Toluol (2000 ml) wurde im Verlauf von 30 Minuten bei 70 bis 75°C Ethylchlorformiat (169 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden auf 70 bis 80°C erwärmt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Im Verlauf von 30 Minuten wurde bei 20 bis 30°C wässrige Kaliumbicarbonatlösung (300 ml, 25 %) zugegeben. Nachdem 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde die Mischung absetzen gelassen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 10 % wässriger Essigsäure (1000 ml) und anschließend mit Wasser (1000 ml) gewaschen. Es wurde gemäß HPLC-Analyse gegen einen reinen Standard gefunden, dass die so erhaltene organische Phase (2720 ml) 170 g der Verbindung mit der Formel XIII enthielt. Die Toluollösung kann direkt zur Herstellung der Verbindung mit der Formel XIV verwendet werden.

[0033] Eine analysenreine Probe der Verbindung mit der Formel XII wurde durch Flash-Säulenchromatographie erhalten (blassgelber Feststoff, Schmelzpunkt 54,4°C). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (dd, $J_1 = 5,3$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, 1H), 8,05 (d, $j = 7,8$ Hz, 1H), 7,86 (dt, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,23 (br s, 2H), 4,15 (q, $j = 7,1$ Hz, 2H), 4,05 (tt, $J_1 = 11,5$ Hz, $J_2 = 3,9$ Hz, 1H), 2,99 (br t, $J = 11,6$, 2H), 1,91 (br s, 2H), 1,65 (dq, $J_1 = 12,2$ Hz, $J_2 = 3,6$ Hz, 2H), 1,28 (t, $j = 7,1$ Hz, 3H).

Beispiel 3. Herstellung der Verbindung mit der Formel XIIIa und Umwandlung in die Verbindung mit der Formel XIV:

[0034] Die obige Toluollösung (aus Beispiel 2) wurde in 50 Vol./Vol. Schwefelsäure (330 ml) extrahiert, und die Säurephase wurde 20 Stunden auf 90 bis 100°C erwärmt. Die Mischung wurde auf 50 bis 60°C abgekühlt und mit Acetonitril (2000 ml) verdünnt und geimpft. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das feuchte Produkt wurde mit Acetonitril gewaschen und bei 55 bis 65°C unter Vakuum getrocknet (248 g, brauner Feststoff).

Beispiel 4. Herstellung der Verbindung mit der Formel XIV aus der Verbindung mit der Formel XII:

[0035] Eine Probe der Rohverbindung mit der Formel XII (240 g, 86,1 % Reinheit) wurde in Toluol azeotrop getrocknet. Zu der getrockneten Lösung in Toluol (2000 ml) wurde im Verlauf von 30 Minuten bei 70 bis 75°C Ethylchlorformiat (169 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 5 Stunden auf 70 bis 80°C erwärmt, im Verlauf dieser Zeit wurden Triethylamin (21 ml) und weiteres Ethylchlorformiat (22 ml) zugegeben. Im Verlauf von 30 Minuten wurde bei 20 bis 30°C wässrige Kaliumbicarbonatlösung (300 ml, 25 %) zugegeben. Nachdem 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde die Mischung absetzen gelassen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 10 wässriger Essigsäure (1000 ml) und anschließend mit Wasser (1000 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde in 50 Vol./Vol. Schwefelsäure (450 ml) extrahiert, und die Säurephase wurde 16 Stunden auf 90 bis 100°C erwärmt. Die Mischung wurde auf 50 bis 60°C abgekühlt und mit Acetonitril (2000 ml) verdünnt und geimpft. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das feuchte Produkt wurde mit Acetonitril gewaschen und bei 55 bis 65°C unter Vakuum getrocknet (360 g, schmutzigweißer Feststoff, Schmelzpunkt: 247°C (Zersetzung)). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 10,68 (br s, 3H), 8,76 (m, 1H), 8,63 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,72 (ddd, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, $J_3 = 1,4$ Hz, 1H), 4,09 (tt, $J_1 = 11,4$ Hz, $J_2 = 3,5$ Hz, 1H), 3,34 (br d, $j = 12,6$ Hz, 2H), 3,08 (br q, $J = 11,8$ Hz, 2H), 2,02 (br d, $j = 12,6$ Hz, 2H), 1,74 (m, 2H).

Beispiel 5. Herstellung der Verbindung mit der Formel XV:

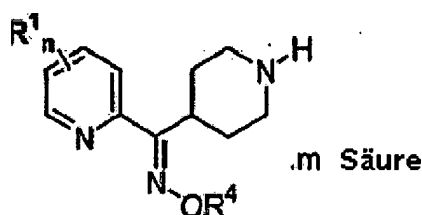
[0036] Zu einer Lösung der Verbindung mit der Formel XIV (150 g) in Wasser (300 ml) wurde 25 % Natriumhydroxid (270 ml) gegeben, während die Temperatur unter 60°C gehalten wurde. Es wurde Essigsäure (34 ml) zugegeben, gefolgt von 25 bis 30 % wässriger Lösung von Methoxyaminhydrochlorid (180 ml). Der pH-Wert der Mischung wurde auf 3 bis 6 eingestellt. Die Mischung wurde etwa 3 Stunden auf 50 bis 60°C erwärmt. Nachdem die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt worden war, wurde 25 % Natriumhydroxid zugefügt (150 ml), und die Mischung wurde zwei Mal mit Toluol (376 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert und unter Vakuum konzentriert, um die freie Base (Mischung von E- und Z-Isomeren im Verhältnis von etwa 53:47 gemäß HPLC-Analyse) zu ergeben.

Beispiel 6. Isomerisierung zu I als vorwiegendem E-Isomer:

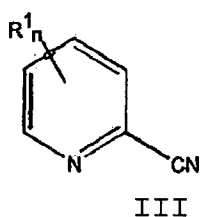
[0037] Die freie Base von Beispiel 5 wurde nach dem azeotropen Trocknen in Toluol (375 ml) gelöst und zu 5 bis 6 N Salzsäure in Isopropanol (300 ml) gegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden auf 60 bis 70°C erwärmt, wobei das Produkt während dieser Zeit auskristallisierte. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und mit Isopropanol (300 ml) gewaschen. Sie wurde bei 50 bis 60°C getrocknet, um einen weißen Feststoff zu ergeben (106,8 g, Schmelzpunkt: 197°C (Zersetzung), E/Z-Verhältnis: 97:3 gemäß HPLC-Analyse). ¹H-NMR (400 MHz, D₂O, E-Isomer): δ 8,61 (dd, J₁ = 6,1 Hz, J₂ = 1,2 Hz, 1H), 8,48 (dt, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J₁ = 7,7 Hz, J₂ = 5,9 Hz, J₃ = 1,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,30 (tt, J₁ = 3,5 Hz, J₂ = 12,4 Hz, 1H), 2,94 (dt, J₁ = 2,6 Hz, J₂ = 13,2 Hz, 2H), 2,37 (dq, J₁ = 3,9 Hz, J₂ = 13,5 Hz, 2H), 1,93 (brd, J = 14,2, 2H).

Patentansprüche

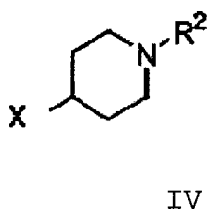
1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung mit der Formel:



worin R¹ und R⁴ nachfolgend definiert sind, m 1 oder 2 ist und n eine Zahl von 1 bis 4 ist, und wobei die Verbindung in ihrer E-Isomerform in mindestens etwa 90 stereochemischer Reinheit vorliegt, aus einer Verbindung mit der Formel III:

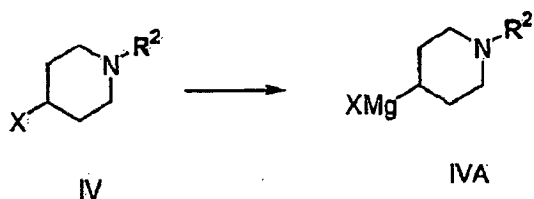


und einer Verbindung mit der Formel IV:



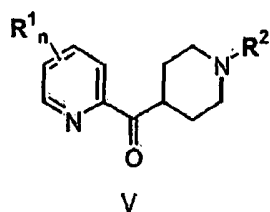
wobei R² nachfolgend definiert ist und X ein Halogen ist, wobei das Verfahren beinhaltet:

(a) Umwandeln der Verbindung der Formel IV in ihre Grignardform der Formel IVA:



wobei R² nachfolgend definiert ist und X ein Halogen ist;

(b) Umsetzen der Verbindung der Formel III mit der Verbindung der Formel IVA, um eine Verbindung mit der Formel V zu erhalten:

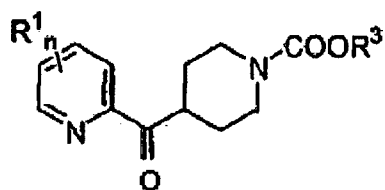


(c) Umsetzen der Verbindung der Formel V mit einem geeigneten Alkylchlorformiat mit der Formel VI:

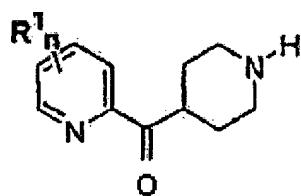


VI

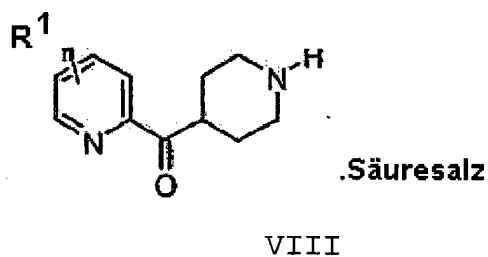
wobei R^3 nachfolgend definiert ist, um eine Verbindung mit der Formel VII zu ergeben:



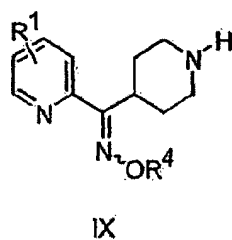
(d) Umwandeln der Verbindung mit der Formel VII in ihre freie Base mit der Formel VIIA:



(e) Bilden des Säuresalzes (Formel VIII) aus der Verbindung mit der Formel VIIA:



(f) Umsetzen der Verbindung mit der Formel VIII mit einem Alkoxyamin (NH_2OR^4) oder seinem Hydrochlorid, um ein Oxim mit der Formel IX zu bilden:



wobei R^4 nachfolgend definiert ist, und

(g) Isomerisieren der Verbindung mit der Formel IX durch Behandlung mit einer starken Säure und gleichzeitiges Umwandeln in das gewünschte Säuresalz mit der Formel IX mit einem angereicherten E-Isomer, wobei das E-Isomer gegenüber dem Z-Isomer in mindestens einem Verhältnis von 90:10 überwiegt, wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder unterschiedlich sein können und unabhängig ausgewählt sind aus der

Gruppe bestehend aus H, Halogen, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Aryloxy, Arylalkyl (wobei das Alkyl der Linker ist), Alkylaryl (wobei das Aryl der Linker ist), Heteroalkyl, Heteroaryl, Alkylheteroaryl, Heteroaralkyl, Cycloalkyl und Cycloalkylalkyl, wobei das Alkyl, Aryl, Alkoxy, Aryloxy, Arylalkyl, Alkylaryl, Heteroalkyl, Heteroaryl, Alkylheteroaryl, Heteroaralkyl, Cycloalkyl und Cycloalkylalkyl gegebenenfalls mit einem oder mehreren, chemisch geeigneten Substituenten substituiert sein kann, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Heterocyclen und Halogen, und wobei Halogen sich ferner auf F, Cl, Br oder I bezieht.

2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem X Cl oder Br ist, m 2 ist, $(R^1)_n$ H ist und $R^2 = R^3 = R^4 =$ Methyl oder Ethyl ist.

3. Verfahren nach Anspruch 2, bei dem die Umwandlung in Stufe (a) die Umsetzung der Verbindung mit der Formel IV mit Magnesium in Gegenwart eines Initiators in einem Lösungsmittel beinhaltet, wobei das Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Toluol, Xylol, Tetrahydrofuran und Mischungen davon.

4. Verfahren nach Anspruch 3, bei dem das Lösungsmittel Tetrahydrofuran ist.

5. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem der Initiator Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid oder Iod ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem in Stufe (c) das Alkylchlorformiat ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Methylchlorformiat, Ethylchlorformiat, Propylchlorformiat und Benzylchlorformiat.

7. Verfahren nach Anspruch 6, bei dem das Alkylchlorformiat Ethylchlorformiat ist und die Reaktion in Stufe (c) in einem Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Ethylacetat, Isopropylacetat, n-Butylacetat, Tetrahydrofuran, Methyltetrahydrofuran und Mischungen davon durchgeführt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 7, bei dem das Lösungsmittel Toluol ist.

9. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Reaktion in Stufe (d) durch Verwendung von Säurehydrolyse oder Basenhydrolyse durchgeführt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem das Säuresalz in Stufe (e) ein Sulfat, Hydrochlorid oder Trifluoracetat ist.

11. Verfahren nach Anspruch 10, bei dem das Salz Sulfat ist.

12. Verfahren nach Anspruch 11, bei dem das Sulfat VIII in Wasser gebildet wird, gefolgt von Umkristallisation aus einem Lösungsmittel, wobei das Lösungsmittel für die Umkristallisation ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasser, Acetonitril, THF, Ethanol, Methanol, Aceton und Mischungen davon.

13. Verfahren nach Anspruch 12, bei dem das Lösungsmittel eine Acetonitril-Wasser Mischung ist.

14. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem das Alkoxyamin in Stufe (f) Methoxyamin oder Methoxyaminhydrochlorid ist, wobei die Stufe (f) in Gegenwart einer schwachen Säure durchgeführt wird und die Säure Essigsäure ist.

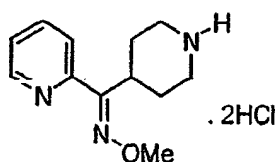
15. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die starke Säure in Stufe (g) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus HCl, HBr und H_2SO_4 , und die Behandlung der Verbindung mit der Formel IX das Umsetzen mit der starken Säure in einem Lösungsmittel bei etwa 20 bis 100°C für etwa 1 bis 20 Stunden beinhaltet.

16. Verfahren nach Anspruch 15, bei dem die Säure HCl ist.

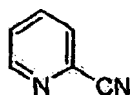
17. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem HCl in Bezug auf die Verbindung mit der Formel IX in etwa 1 bis 10 Moläquivalenten vorhanden ist und das Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ethanol, Methanol, Isopropanol, n-Butanol, Methyl-tert-butylether, Tetrahydrofuran, Heptan, Hexan, Toluol, Acetonitril, Ethylacetat und Mischungen davon.

18. Verfahren nach Anspruch 17, bei dem das Lösungsmittel eine Mischung aus Isopropylalkohol und Toluol ist.

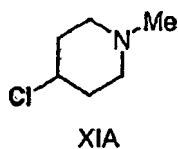
19. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung mit der Formel:



wobei die Verbindung in ihrer E-Isomerform in mindestens etwa 90 % stereochemischer Reinheit vorliegt, aus einer Verbindung mit der Formel X:

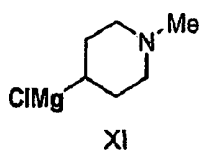


und einer Verbindung mit der Formel XIA:

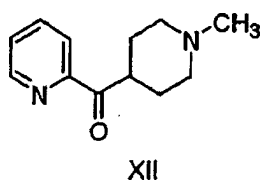


wobei das Verfahren beinhaltet:

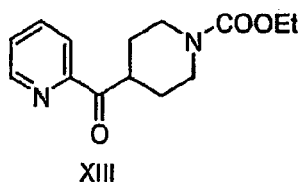
(a) Umwandeln der Verbindung der Formel XIA in ihre Grignardform der Formel XI:



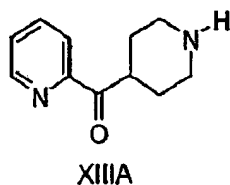
(b) Umsetzen der Verbindung der Formel X mit der Verbindung der Formel XI, um eine Verbindung mit der Formel XII zu erhalten:



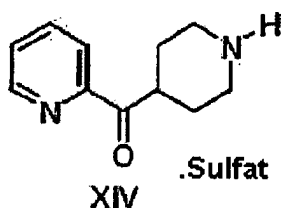
(c) Umsetzen der Verbindung mit der Formel XII mit Ethylchlorformiat, um eine Verbindung mit der Formel XIII zu ergeben:



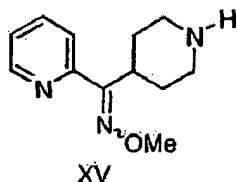
(d) Umwandeln der Verbindung mit der Formel VIII in ihre freie Base mit der Formel VIIIA:



(e) Bilden des Sulfatsalzes (Formel XIV) der Verbindung mit der Formel XIIIa:



(f) Umsetzen der Verbindung mit der Formel XIV mit einem Alkoxyamin (NH_2OR^2) oder seinem Hydrochlorid, um ein Alkyloxim mit der Formel XV zu bilden:



und

(g) Isomerisieren der Verbindung mit der Formel XV durch Behandlung mit einer starken Säure und gleichzeitiges Umwandeln in das gewünschte Säuresalz mit der Formel I mit einem angereicherten E-Isomer unter Bedingungen, die geeignet sind, damit das E-Isomer gegenüber dem Z-Isomer in mindestens einem Verhältnis von 90:10 überwiegt.

20. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem die Umwandlung in Stufe (a) die Umsetzung der Verbindung mit der Formel XIA mit Magnesium in Gegenwart von Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid in einem Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Toluol, Xylol, Diethylether Tetrahydrofuran und Mischungen davon beinhaltet.

21. Verfahren nach Anspruch 20, bei dem das Lösungsmittel Tetrahydrofuran ist.

22. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem die Reaktion in Stufe (c) in einem Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Ethylacetat, Isopropylacetat, n-Butylacetat, Tetrahydrofuran und Mischungen davon bei etwa 25 bis 100°C durchgeführt wird.

23. Verfahren nach Anspruch 22, bei dem das Lösungsmittel Toluol ist.

24. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem die Reaktion in Stufe (d) durch Verwendung von Säurehydrolyse oder Basenhydrolyse durchgeführt wird.

25. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem das Sulfat VIII in Stufe (e) in Wasser gebildet wird, gefolgt von Umkristallisation aus einem Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasser, Acetonitril, THF, Ethanol, Methanol, Aceton und Mischungen davon.

26. Verfahren nach Anspruch 25, bei dem das Lösungsmittel Acetonitril-Wasser-Mischung ist.

27. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem das Alkoxyamin in Stufe (f) Methoxyamin oder Methoxyaminhydrochlorid ist.

28. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem die starke Säure in Stufe (g) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus HCl, HBr und H_2SO_4 , und die Behandlung der Verbindung mit der Formel XV das Umsetzen mit der starken Säure in einem Lösungsmittel bei etwa 20 bis 100°C für etwa 1 bis 20 Stunden beinhaltet, wobei das Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ethanol, Methanol, Isopropanol, n-Butanol, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, Heptan, Hexan, Toluol, Acetonitril, Ethylacetat und Mischungen davon.

29. Verfahren nach Anspruch 28, bei dem die Säure HCl ist.

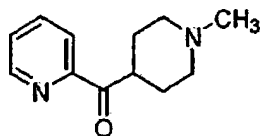
30. Verfahren nach Anspruch 28, bei dem das Lösungsmittel eine Mischung aus Isopropylalkohol und Toluol ist.

31. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem das gewünschte Salz in Stufe (g) ein Monosäuresalz ist.

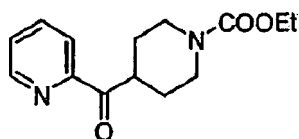
32. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem das gewünschte Salz in Stufe (g) ein Disäuresalz ist.

33. Verfahren nach Anspruch 31 oder 32, bei dem das Säuresalz ferner in seine freie Base umgewandelt wird.

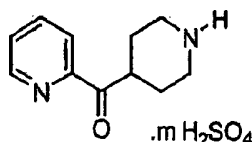
34. Verbindung mit der Formel:



35. Verbindung mit der Formel:



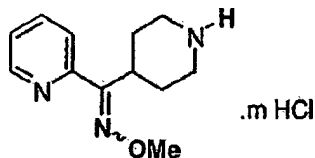
36. Verbindung mit der Formel:



.m H₂SO₄

worin m 0, 1 oder 2 ist.

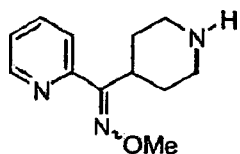
37. Verbindung mit der Formel:



.m HCl

worin m 0, 1 oder 2 ist.

38. Verfahren zum Isomerisieren einer Verbindung mit der Formel:



in überwiegend ihr E-Isomer, wobei das E-Isomer in mindestens etwa 90 % stereochemischer Reinheit vorliegt, wobei das Verfahren das Behandeln der Verbindung mit einer starken Säure in einem Lösungsmittel bei etwa 20 bis 100°C für etwa 1 bis 20 Stunden beinhaltet.

39. Verfahren nach Anspruch 38, bei dem die Säure HCl ist und das Lösungsmittel eine Mischung aus Isopropylalkohol und Toluol ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen