



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 297 155 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 C 251/54
A 61 K 31/15

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 C / 343 503 4	(22)	17.08.90	(44)	02.01.92
(71)	siehe (73)				
(72)	Beger, Jörg, Prof. Dr. rer. nat. habil.; Neumann, Renate, Dr. rer. nat.; Vogel, Titus, Dipl.-Chem.; Lücke, Lothar, Dr. rer. nat.; Kästner, Gerd, Dipl.-Chem.; Runge, Hans-Joachim, Dr. rer. nat.; Schewe, Tankred, Prof. Dr. sc. nat.; Schewe, Christiane, Dr. rer. nat.; Ludwig, Peter, Dr. rer. nat.; Slapke, Jürgen, Prof. Dr. sc. med., DE				
(73)	Chemische und Pharmazeutische Fabriken Fahlberg-List GmbH, Alt Salbke 60/63, O - 3013 Magdeburg, DE				
(74)	siehe (73)				
(54)	Verfahren zur Herstellung neuer 2,5-Dihydroxy- und 5-Alkoxy-2-hydroxycyclophenonoxime mit lipoxygenase- und gleichzeitig cyclooxygenasehemmenden Eigenschaften				

(55) Herstellung; 2,5-Dihydroxy- und 5-Alkoxy-2-hydroxyacyclophenonoxime; lipoxygenase- und cyclooxygenasehemmende Eigenschaften; 2,5-Dihydroxy- oder 5-Alkoxy-3-hydroxy-acyclophenon; Hydroxylamin

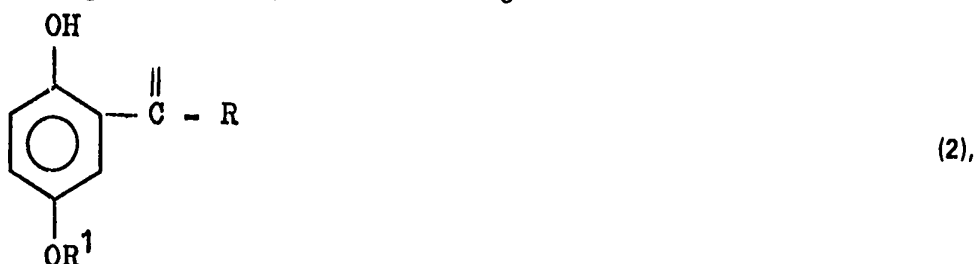
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2,5-Dihydroxy- und 5-Alkoxy-2-hydroxyacyclophenonoximen der allgemeinen Formel 1, die gleichzeitig lipoxygenase- und cyclooxygenasehemmende Eigenschaften besitzen, durch Umsetzung von 2,5-Dihydroxy- oder 5-Alkoxy-3-hydroxy-acyclophenonen mit Salzen des Hydroxylamins. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in der Human- und Veterinärmedizin zur Therapie von Asthma bronchiale, von entzündlichen Prozessen und allergischen Erkrankungen verwendet werden.

Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung neuer 2,5-Dihydroxy- und 5-Alkoxy-2-hydroxy-acylophenonoxime mit lipoxygenase- und gleichzeitig cyclooxygenasehemmender Aktivität der allgemeinen Formel 1



worin R = Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl und R¹ = H, Alkyl, Cycloalkyl und Aralkyl bedeuten können, dadurch gekennzeichnet, daß Ketone der allgemeinen Formel 2



in der R und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben, mit Salzen des Hydroxylamins in an sich bekannter Weise umgesetzt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 2,5-Dihydroxy- und 5-Alkoxy-2-hydroxy-acylophenonoxime mit lipoxygenase- und gleichzeitig cyclooxygenasehemmenden Eigenschaften sowie von diese Stoffe enthaltenden Arzneimitteln. Sie können in der Human- und Veterinärmedizin unter anderem zur Therapie aller Formen des Asthma bronchiale, von entzündlichen Prozessen und von allergischen Erkrankungen im weitesten Sinne verwendet werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bisher eine Anzahl von Verbindungen mit lipoxygenasehemmenden Eigenschaften bekannt geworden. Sie gehören den verschiedensten organischen Verbindungsklassen an. Darunter fallen Derivate oder Strukturanaloga der Arachidonsäure (z. B. ETYA = 5,8,11,14-Eicosatetraensäure), Komplexbildner (z. B. Nordihydroguajaretensäure, Quercetin und andere Flavonoide), Pyrazolinderivate (BW 755 C, Nafazatom), Chinonderivate (AA 861) und andere. Alle diese Verbindungen sind aber aus verschiedenen Gründen, wie zu hohe Toxizität, ungünstige Nebenwirkungen, zu geringe Stabilität, zu aufwendige Herstellungsverfahren, unzureichende therapeutische Wirksamkeit und dergleichen, nicht zur klinischen Anwendung gekommen.

In der DD 235450 und der EP 149242 sind 2-Hydroxyphenylalkylketonoxime als selektive Lipoxygenasehemmer beschrieben, die im Phenylring in den Positionen 3 und 5 außer Wasserstoff auch Alkylreste oder Chlor und in 4-Position außer Wasserstoff Alkoxy-, Cycloalkoxy- oder Aryloxygruppen enthalten. Diese Verbindungen weisen zwar sehr gute pharmakologische Eigenschaften auf, haben jedoch auch einige Nachteile. Die Nachteile liegen zum einen in der Selektivität der Lipoxygenasehemmung und zum anderen in einer äußerst schlechten Wasserlöslichkeit. Die selektive Lipoxygenasehemmung schränkt die therapeutischen Einsatzmöglichkeiten ein, da bei der Behandlung einiger entzündliche Erkrankungen eine gleichzeitige Hemmung der Lipoxygenase und Cyclooxygenase erforderlich ist; daher müßte gleichzeitig einer der herkömmlichen Cyclooxygenasehemmer (z. B. Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Indometacin u. a.) verabreicht werden, die bekanntlich aber unerwünschte Nebenwirkungen ausüben. Die schlechte Wasserlöslichkeit der in den genannten Patenten beschriebenen 2-Hydroxyphenylalkylketonoxime erfordert spezielle galenische Zubereitungen, um eine hinreichende Resorption im Organismus und damit befriedigende therapeutische Effekte zu erzielen, die die Arzneimittelherstellung zusätzlich ökonomisch belasten. Die in der DE 2342877 beschriebenen 2-Hydroxyphenylbenzylketonoxime können in p-Stellung zur OH-Gruppe eine Alkoxy-, Alkenyloxy- oder Aryloxygruppierung besitzen. Diese Verbindungen sind typische Metallkomplexbildner und werden ausschließlich zur Metallerkennung bei der Erzaufbereitung verwendet.

Ziel der Erfindung

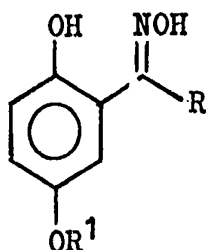
Ziel der Erfindung ist die Herstellung neuer Verbindungen mit lipoxxygenasehemmenden und gleichzeitig cyclooxygenasehemmenden Eigenschaften, die einerseits leicht zu synthetisieren sind und andererseits eine verbesserte Wirkung infolge günstiger Löslichkeitseigenschaften, die Voraussetzung für eine ausreichende Resorption sind, besitzen und von Arzneimitteln, die diese Verbindungen als Wirksubstanzen enthalten.

Darlegung des Wesens der Erfindung**Aufgabenstellung**

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung neuer 2,5-Dihydroxy- und 5-Alkoxy-2-hydroxy-acylphenonoxime, die über eine Hemmung der Lipoxxygenase hinaus auch die Cyclooxygenase hemmen und daneben günstige Löslichkeitseigenschaften aufweisen, sowie deren Verarbeitung zu Arzneimitteln zu entwickeln.

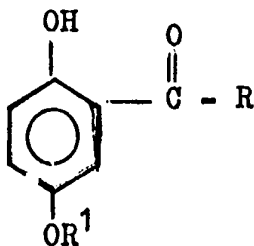
Merkmale der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel 1



(1),

worin R = Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl und R¹ = H, Alkyl, Cycloalkyl und Aralkyl bedeuten können, außer lipoxxygenasehemmenden Eigenschaften auch die Fähigkeit besitzen, gleichzeitig die Cyclooxygenase zu hemmen. Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in an sich bekannter Weise durch Oximierung der zugrunde liegenden 2,5-Dihydroxy- bzw. 5-Alkoxy-2-acylphenone mit Hydroxylaminhydrochlorid in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart säurebindender Substanzen bei einem für jedes Keton optimalen pH-Wert erfolgen. Die Darstellung von Ketonen der Formel 2



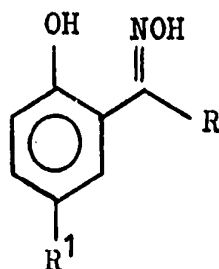
(2),

in der R die Bedeutung Alkyl, Alkanyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl und R¹ die Bedeutung H, Alkyl, Cycloalkyl und Aralkyl haben, erfolgt aus Hydrochinondialkylethern und Carbonsäurechloriden in Gegenwart von molaren bis doppelt molaren Mengen eines Friedel-Crafts-Katalysators, vorzugsweise Aluminiumchlorid, in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise chlorierten Kohlenwasserstoffen, bei einer Reaktionstemperatur von 35 bis 120°C. Dabei können sowohl durch partielle Etherspaltung die Ketone 2, in denen R die oben angegebene Bedeutung hat und für R¹ Alkyl steht, als auch durch vollständige Etherspaltung die Ketone 2 mit R in der oben angegebenen Bedeutung und R¹ = H, entstehen. 2,5-Dihydroxyacylphenone sind auch in bekannter Weise durch Fries-Verschiebung von Diacylestern des Hydrochinins zugänglich und können durch selektive O-Alkylierung (Allen, C. F. H.; Cates, J. W.; Org. Synth. Coll. Vol. III [1955] 140) in 5-Stellung mittels Halogenkohlenwasserstoffen, vorzugsweise Bromalkanen, in Gegenwart von Kaliumcarbonat in die Ketone 2 mit R in der angegebenen Bedeutung und R¹ = Alkyl, Cycloalkyl und Aralkyl überführt werden.

Die erfindungsgemäß erhaltenen neuen Verbindungen zeichnen sich gegenüber den bisher bekannten Verbindungen dieser Substanzklasse (DE 2342877, DD 235450) dadurch aus, daß sie überraschenderweise gleichzeitig lipoxxygenase- und cyclooxygenasehemmende Eigenschaften besitzen. Von den in der DE 2342877 aufgeführten Verbindungen sind biologische Eigenschaften überhaupt nicht bekannt und die in der DD 235450 beschriebenen Verbindungen wirken ausschließlich lipoxxygenasehemmend. Außerdem haben die erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den letztgenannten überraschenderweise noch den Vorteil, daß sie wegen der besseren Löslichkeit auch besser resorbiert werden und darüber hinaus ihre lipoxxygenasehemmende Wirkung erhöht wird. Die in Tabelle 1 aufgeführten Werte für Verbindungen der allgemeinen Formel 3, in der R und R¹ die in der Tabelle angegebene Bedeutung haben, zeigen die Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Tabelle 1

Hemmung von Enzymen des Polyenfettsäurestoffwechsels durch ausgewählte 2-Hydroxy-acylphenonoxime



(3)

R	R'	Halbhemmungskonzentration (µM)	
		Lipoxygenase	Cyclooxygenase
C ₅ H ₁₁	CH ₃ (bekannt)	950	unwirksam
C ₆ H ₁₁	OCH ₃ (erfindungsgemäß)	400	1 000
C ₁₃ H ₂₇	CH ₃ (bekannt)	650	unwirksam
C ₁₃ H ₂₇	OH (erfindungsgemäß)	55	24

Diese sowie die für weitere erfindungsgemäße Verbindungen erhaltenen Werte der Lipoxygenasehemmung wurden an der gereinigten Lipoxygenase aus Kaninchenretikulozyten ermittelt, die nach dem Verfahren von Schewe und Koautoren (T. Schewe, R. Wiesner und S. M. Rapoport in: *Methods in Enzymology*, Band 71 [J. M. Lovenstein, Hrsg.] Academic Press, New York, S. 430 ff.) gewonnen wurde. Dabei wurde die Lipoxygenaseaktivität in Gegenwart und Abwesenheit der erfindungsgemäßen Substanzen durch oxygraphische Messung des Sauerstoffverbrauchs mit Kaliumlinoleat als Substrat ermittelt, wie bei Schewe und Koautoren beschrieben (T. Schewe, H. Kühn und S. M. Rapoport in: *Prostaglandins and related substances – A practical approach* [C. Benedetto, R. G. McDonald-Gibson, S. Nigam und T. F. Slater, Hrsg.] IRL Press Ltd. Oxford, 1987, S. 229–242). Analog wurde die Hemmung der Prostaglandin H-Synthase (Cyclooxygenase), die nach dem Verfahren von Van der Ouderaa und Buytenhek präpariert wurde (F. J. Van der Ouderaa und M. Buytenhek in: *Methods in Enzymology*, Band 86 [W. E. M. Lands und W. L. Smith, Hrsg.] Academic Press New York, 1982, S. 60 ff.), mit Arachidonsäure als Substrat nach der Methode von Kulmacz und Lands nachgewiesen (Kulmacz und W. E. M. Lands in: *Prostaglandins and related substances – A practical approach* [C. Benedetto, R. G. McDonald-Gibson, S. Nigam und T. F. Slater, Hrsg.] IRL Press Ltd. Oxford, 1987, S. 209–227). Die lipoxygenasehemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen konnte auch auf zellulärer Ebene bestätigt werden, indem die Bildung von 5S-Hydroxy-6E,8Z,11Z,14Z-eikosatetraensäure (5-HETE) und Leukotrien B₄ aus (1-¹⁴C)-Arachidonsäure durch isolierte polymorphkernige Leukozyten des Menschen mittels Radio-Dünnschichtchromatographie gemessen wurde. So wurde z. B. die Bildung von 5-HETE durch 2,5-Dihydroxyphenyl-tridecylketonoxim in einer Endkonzentration von 10 µM zu 67% und bei 100 µM zu 100% gehemmt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer ausgezeichneten pharmakologischen Eigenschaften in der Human- und Veterinärmedizin zur Therapie aller Formen des Asthma bronchiale, von entzündlichen Prozessen verschiedenster Art, darunter rheumatische Arthritis, entzündliche kardiale Erkrankungen, Ureitis und Leberzirrhose, von allergischen Erkrankungen im weitesten Sinne, von Schockzuständen verschiedener Art, zur Nachbehandlung des Herzinfarktes sowie von fibroproliferativen Erkrankungen eingesetzt werden. Sie können als solche oder in Form ihrer galenischen Zubereitungen, wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Puder, Sprays oder Aerosole verwendet werden.

Die Formulierung erfolgt in an sich bekannter Weise, erforderlichenfalls unter Verwendung üblicher Konfektionierungshilfsstoffe und Resorptions- oder Lösungsvermittler. Dabei können die galenischen Zubereitungen eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne sie jedoch einzuschränken.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

2',5'-Dihydroxy-octanophenonoxim

In einem 500 cm³-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 34,5 g (0,25 mol)

Hydrochinondimethylether in 150 cm³ 1,2-Dichlorethan gelöst und unter Rühren 50 g (0,376 mol) wasserfreies, gepulvertes Aluminiumchlorid zugegeben. Die Lösung erwärmt sich dabei auf ca. 35°C und wird dunkel. Danach tropft man sehr schnell 40,7 g (0,25 mol) Octanoylchlorid zu und erwärmt 5 Stunden auf 50°C. Nach beendeter Reaktion läßt man abkühlen und gießt das Gemisch in 200 cm³ kalte 2N HCl. Die organische Phase nimmt man in Ether auf, schüttelt die wäßrige Phase noch zweimal mit Ether aus und trocknet die vereinigten etherischen Phasen über MgSO₄. Beim Kühlen kristallisieren 11,8 g (20%) 2',5'-Dihydroxyoctanophenon (Asano, O. M.; Hase, Z.: *J. Pharm. Soc. Japan* 60 [1940] 650) mit einem Schmelzpunkt von 82 bis 85°C aus.

1,6 g (0,007 mol) dieses Ketons werden zusammen mit 1,0 g (0,015 mol) Hydroxylaminhydrochlorid, 2,5 g (0,03 mol) wasserfreiem Natriumacetat und 70 cm³ Ethanol 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach destilliert man das Ethanol ab und wäscht den Rückstand mit kaltem Wasser. Nach Umkristallisation aus Heptan erhält man 1,4 g (80%) 2',5'-Dihydroxy-octanophenonoxim, Fp. = 135 bis 150°C.

Analog wurde 2',5'-Dihydroxy-tetradecanophenonoxim, Fp. = 101 bis 103°C erhalten.

Beispiel 2**5-Decyloxy-2-hydroxy-benzophenonoxim**

21,4 g (0,1 mol) 2,5-Dihydroxy-benzophenon, das in bekannter Weise nach US-P. 2728659 dargestellt werden kann, erhitzt man mit 33,3 g (0,15 mol) 1-Bromdecan und 14 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 100 cm³ getrocknetem Aceton 24 Stunden unter Rückflußkühlung. Nach Abdestillieren des Acetons wird der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Ether ausgeschüttelt und die abgetrennte organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet. Nachdem der Ether abdestilliert worden ist, wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Es werden 26,6 g (75%) 5-Decyloxy-2-hydroxy-benzophenon vom Schmelzpunkt 49°C erhalten. 7,1 g (0,02 mol) dieses Ketons werden mit 2,8 g (0,04 mol) NH₂OH · HCl und 7,8 g (0,08 mol) wasserfreiem Kaliumacetat in 125 cm³ Ethanol 3 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Danach destilliert man das Lösungsmittel ab, wäscht mit Wasser und erhält nach Umkristallisation aus Methanol 3,3 g (45%) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 109°C. Analog wurden 5-Dodecyloxy-2-hydroxy-benzophenon, Fp. = 48°C, und 5-Dodecyloxy-2-hydroxy-benzophenonoxim, Fp. = 120 bis 122°C, erhalten.

Beispiel 3**5'-Dodecyloxy-2'-hydroxy-acetophenonoxim**

15,2 g (0,1 mol) 2,5-Dihydroxy-acetophenon (erhalten nach Asano, O.M.; Hase, Z.; J. Pharm. Soc. Japan 60 [1940] 650) werden mit 37,4 g (0,15 mol) 1-Bromdodecan und 14 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 100 cm³ getrocknetem Aceton wie im Beispiel 2 zu 9 g (28%) des Ketons vom Schmelzpunkt 51°C und dieses dann zu 8,5 g (90%) 5'-Dodecyloxy-2'-hydroxyacetophenonoxim vom Schmelzpunkt 96°C umgesetzt.

Beispiel 4**2'-Hydroxy-5'-methoxy-2-phenyl-acetophenonoxim**

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 34,5 g (0,15 mol) Hydrochinondimethylether in 150 cm³ 1,2-Dichlorethan gelöst und unter Rühren 36,6 g (0,275 mol) wasserfreies, gepulvertes Aluminiumchlorid zugegeben. Danach tropft man sehr schnell 38,5 g (0,25 mol) Phenyllessigsäurechlorid zu und erwärmt die Reaktionsmischung 5 Stunden auf 50°C. Nach beendeter Reaktion läßt man abkühlen und gießt das Gemisch in 200 ml kalte 2N HCl. Die organische Phase nimmt man in 200 cm³ Ether auf, schüttelt die wäßrige Phase noch zweimal mit je 100 cm³ Ether aus, vereinigt die Extrakte mit der organischen Phase, trocknet über MgSO₄ und destilliert danach das Lösungsmittel ab. Nach Kühlen in einer Kältemischung kristallisieren 33 g (55%) 2'-hydroxy-5'-methoxy-2-phenyl-acetophenon mit einem Schmelzpunkt von 43 bis 44°C aus.

Analog werden die in Tabelle 2 aufgeführten 2-Hydroxyacylophenone der allgemeinen Formel 2 hergestellt.

Tabelle 2

R	R ₁	Fp./Kp. (kPa) [°C]
CH ₃	C ₂ H ₅	49–50
C ₄ H ₉	C ₃ H ₅	60–61
C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	32
C ₇ H ₁₅	C ₂ H ₅	39–44/210 (0,4)
C ₉ H ₁₉	C ₂ H ₅	54–56
C ₁₁ H ₂₃	C ₂ H ₅	53,5–55
C ₁₃ H ₂₇	C ₂ H ₅	60,5–62,5
C ₆ H ₁₁	C ₄ H ₉	23,5–25/179–193 (0,1)
C ₇ H ₁₅	C ₄ H ₉	29,5–31,5/225–227 (0,4)
C ₁₁ H ₂₃	C ₄ H ₉	42–44

In einem 250 ml Rundkolben mit Rückflußkühler gibt man 4,8 g (0,02 mol) 2'-Hydroxy-5-methoxy-2-phenyl-acetophenon, 2,8 g Hydroxylaminhydrochlorid (0,04 mol), 7,8 g wasserfreies Kaliumacetat (0,08 mol) und als Lösungsmittel 125 cm³ Ethanol. Dieses Gemisch erhitzt man 3 Stunden unter Rückfluß, destilliert dann das Ethanol ab, wäscht den Rückstand mit wenig kaltem Wasser und kristallisiert das Produkt aus einem Gemisch von Heptan/Ethanol/Essigester um. Man erhält das 2'-Hydroxy-5'-methoxy-2-phenyl-acetophenonoxim in einer Ausbeute von 2,4 g (47%) und einem Schmelzpunkt von 141 bis 143°C.

Analog werden die in Tabelle 3 aufgeführten 2-Hydroxyacylophenonoxime der allgemeinen Formel 1 hergestellt.

Tabelle 3

R	R ¹	Fp. [°C]
C ₄ H ₉	CH ₃	60–63
C ₆ H ₁₁	CH ₃	64–66,5
C ₇ H ₁₅	CH ₃	49–50,5
C ₁₁ H ₂₃	CH ₃	63–64,5
C ₁₃ H ₂₇	CH ₃	64–70
CH ₃	C ₂ H ₅	140–142
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	93–94
C ₆ H ₁₁	C ₇ H ₁₅	84–86
C ₇ H ₁₅	C ₂ H ₅	48–51
C ₉ H ₁₉	C ₂ H ₅	54–56
C ₁₁ H ₂₃	C ₂ H ₅	55–57

R	R'	Fp. [°C]
C ₁₃ H ₂₇	C ₂ H ₅	61–63,5
C ₆ H ₁₁	C ₄ H ₉	67,5–70,5
C ₇ H ₁₅	C ₄ H ₉	69,5–71
C ₁₁ H ₂₃	C ₄ H ₉	53–55,5
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	91

Beispiel 5**2'-Hydroxy-4,5'-dimethoxy-benzophenonoxim**

In einem 500ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler werden zu einer Lösung von 27,5 g (0,2 mol) Hydrochinondimethylether in 120 cm³ 1,2-Dichlorethan unter Rühren 32 g (0,24 mol) wasserfreies, gepulvertes Aluminiumchlorid portionsweise in rascher Folge gegeben. Danach tropft man innerhalb 10 Minuten 34 g (0,2 mol) Anisoylchlorid zu und erhitzt 9 Stunden unter Rühren und Rückfluß. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur gießt man diese Lösung in eine eiskalte Mischung vom 800 cm³ Wasser und 65 cm³ konz. Salzsäure. Zu der entstandenen Emulsion werden 300 cm³ Ether gegeben und im Scheidetrichter die Phasen getrennt. Die organische Phase wird 2mal mit je 100 cm³ Wasser gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Man erhält 33,5 g (65%) 2'-Hydroxy-4,5'-dimethoxy-benzophenon vom Schmelzpunkt 74°C.

7,7 g (0,03 mol) dieses Ketons werden in 150 ml Ethanol und 40 ml Pyridin mit 4,1 g (0,06 mol) Hydroxylaminhydrochlorid 2,5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Einengen der Lösung am Vakuumrotationsverdampfer und Versetzen mit Wasser wird ein festes Produkt erhalten, das nach wiederholtem Behandeln mit Wasser und Umkristallisation aus Methanol/Wasser 4,9 g (60%) des Oxims vom Schmelzpunkt 129 bis 131°C ergibt.

analog wurden die folgenden Oxime erhalten:

2-Hydroxy-5-methoxy-benzophenonoxim	Fp. 153–157°C
5-Ethoxy-2-hydroxy-benzophenonoxim	Fp. 166–173°C.