



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

238634
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 06 04 82
(21) (PV 7837-82)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 10 04 81
(P 31 14 497.7) a od 06 11 81
(P 31 44 150.5)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 16 01 85
(45) Vydáno 15 05 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 121/66
//A 61 K 31/275

(72)
Autor vynálezu

EHRMANN OSKAR dr., MANNHEIM-NEUHERMSHEIM, RASCHACK
MANFRED dr., WEISENHEIM AM SAND, GRIES JOSEF dr.,
WACHENHEIM, KRETZSCHMAR ROLF dr., GRUENSTADT, LEHMANN
HANS DIETER dr., HIRSCHBERG, FRIEDRICH LUDWIG dr., BRUEHL,
WUPPERMANN DIRK dr., FREINSHEIM, ZIMMERMANN FRANK dr.,
NEUSTADT, SEITZ WERNER dr., PLANKSTADT, TREIBER HANS JOERG
dr., BRUEHL, DENGEL FERDINAND dr., WILHELMSFELD, FRANK
WOLFRAM dr., HEIDELBERG, KURBJUWEIT HANS-GEORG dr.,
WEINHEIM-HOHENSACHSEN, MUELLER CLAUS D. dr., VIERNHEIM

(73)
Majitel patentu

(NSR)
BASF AKTIENGESELLSCHAFT, LUDWIGSHAFEN (NSR)

(54) Způsob výroby nových derivátů ω -kyan-1, ω -difenylazaalkanu

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových ω -kyan-1, ω -difenylazaalkanových derivátů, které mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako účinné složky léčiv.

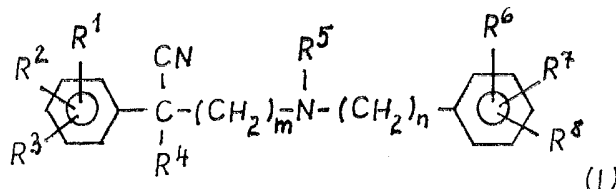
Je již známa řada derivátů 7-kyan-1,7-difenyl-3-azalakanu [srovnávací německý patentní spis číslo 1 154 810]. Jako nejúčinnější z těchto sloučenin se dosud ukázal Verapamil, tj. 1,7-bis-(3,4-dimethoxyfenyl)-

2

-3-methylaza-7-kyan-8-methylnonan, a Gallopamil, tj. 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylaza-7-kyan-7-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-8-methylnonan.

Nyní byly nalezeny nové sloučeniny, které ve svém účinku předstihují Verapamil a Gallopamil.

Předložený vynález se tedy týká způsobu výroby nových derivátů ω -kyan-1, ω -difenylazaalkanu obecného vzorce I



v němž

R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 a R^8 jsou stejné nebo vzájemně rozdílné a znamenají atomy vodíku, atomy halogenu, hydroxylové skupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylmerkaptoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž také vždy dva zbytky v sousední poloze mohou tvořit společně methylenedioxy-

pinu, ethylendioxy skupinu nebo 1,3-dioxatetramethylenovou skupinu,

R^4 znamená přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s 9 až 20 atomy uhlíku, který popřípadě obsahuje alespoň jednu nenasyčenou vazbu,

R^5 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

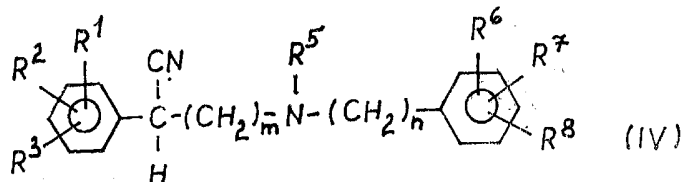
m a n jsou stejné nebo rozdílné a znamenají čísla od 2 do 4,

jakož i jejich soli s fyziologicky použitelnými kyselinami.

Jako fyziologicky použitelné kyseliny přicházejí v úvahu například následující kyseliny:

chlorovodíková kyselina, sírová kyselina, fosforečná kyselina, octová kyselina, malonová kyselina, jantarová kyselina, fumarová kyselina, maleinová kyselina, citrónová kyselina, vinná kyselina, mléčná kyselina, amidosulfonová kyselina a šťavelová kyselina.

Symbody R^1 až R^3 , jakož i R^6 až R^8 představují výhodně atomy vodíku nebo alkoxy-



v němž

R^1 až R^8 , m a n mají shora uvedený význam, působí sloučeninami obecného vzorce V



v němž

R^4 má shora uvedený význam a

Y znamená odštěpující se skupinu, a takto získané sloučeniny se popřípadě a když jeden nebo několik zbytků R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^7 nebo R^8 představuje alkoxy skupinu, podrobí štěpení etheru nebo/a takto získané sloučeniny se popřípadě převedou na své soli s fyziologicky použitelnými kyselinami.

Reakce podle vynálezu se může provádět například tím, že se derivát ω -kyan-1, ω -difenylozaalkanu obecného vzorce IV s kyselou skupinou CH metaluje v inertním rozpouštědle působením báze a poté se uvádí v reakci se sloučeninou obecného vzorce V. Popřípadě lze postupovat také tak, že se báze přidá k roztoku sloučenin vzorce IV a V.

Jako báze přicházejí v úvahu hydridy alkalických kovů, hydroxidy alkalických kovů, alkoxidy alkalických kovů, amidy alkalických kovů a organokovové sloučeniny. Výhodně se používá práškového amidu sodného nebo amidu sodného ve formě suspenze, práškového hydroxidu draselného, butyllithia nebo lithiumdiisopropylamidu.

Jako rozpouštědla pro tuto reakci jsou vhodné aromatické a alifatické uhlovodíky, avšak vhodné jsou také výševroucí alifatické ethery a dipolární aprotická rozpouštědla. Výhodně se používá toluenu.

Reakce podle vynálezu se může provádět také jako reakce za použití katalyzátoru fázového přenosu. Jako katalyzátoru fázového přenosu se používají kvartérní amoniové a fosfoniové soli nebo crown ethery.

skupiny, zejména methoxyskupiny, R^4 představuje výhodně přímou alkylovou skupinu s 9 až 14, zejména s 11 až 13 atomy uhlíku a R^5 znamená výhodně methylovou skupinu.

Nové sloučeniny mají jeden asymetrický atom uhlíku. Tyto sloučeniny se mohou tudíž vyrábět ve formě svých antipodů (srov. německý patentní spis 2 059 923 a německý patentní spis 2 059 985).

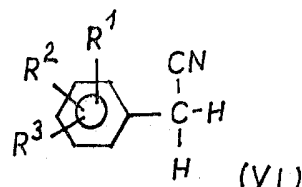
Podle předloženého vynálezu se nové sloučeniny obecného vzorce I vyrábějí tím, že se na deriváty ω -kyan-1, ω -difenylozaalkanu obecného vzorce IV

Reakční teploty jsou závislé na použité bázi. Tak například za použití butyllithia se pracuje při teplotách mezi 0° a -100°C a při použití amidu sodného se pracuje výhodně při teplotách od 50°C až -150°C .

Jako reakční sloužky vzorce IV přicházejí v úvahu například:

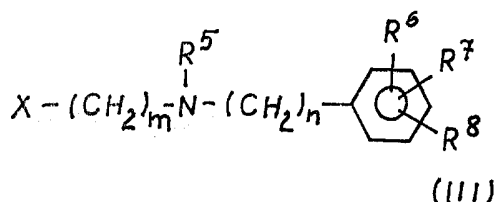
deriváty alkanů a odštěpující se skupinou, jako halogenidy, estery s kyselinou sírovou, tosyláty, mesyláty nebo trifaláty.

Dosud nepopsané sloučeniny obecného vzorce IV se dají vyrábět reakcí fenylacetoni-trilů obecného vzorce VI



v němž

R^1 až R^3 mají shora uvedené významy s fenyl- ω -halogenazaalkany obecného vzorce III



v němž

R^5 až R^8 a m a n mají shora uvedené významy, a

X znamená odštěpující se skupinu, v přítomnosti amidu sodného v toluenu.

Deriváty ω -kyan-1, ω -difenylozaalkanu obecného vzorce I, které jsou substituovány hydroxylovými skupinami, se mohou získat

z odpovídajících alkoxyderivátů tím, že se tyto deriváty podrobí štěpení etheru, které se může provádět působením koncentrované bromovodíkové kyseliny, trifluoroctové kyseliny, brotrihaletidů (chloridu boritého nebo bromidu boritého) nebo působením merkaptidů alkalických kovů v dipolárních aprotických rozpouštědlech.

Nové sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu jsou vhodné k léčení závažných funkčních onemocnění srdečního a oběhového systému, jakož i kardiomyopatie a angiopatie. Tyto sloučeniny jsou kardioprotektivní při hypoxických, popřípadě ischemických onemocněních srdce a při poškození srdečního svalu, které je jiného původu než koronárního, jakož i při tachykardiích a poruchách srdečního rytmu. Na základě jejich antihypertenzních a antiagregačních účinků mohou se používat také k léčení vysokého krevního tlaku a poruch prokrvení. Tyto sloučeniny působí relaxačně na hladké svalstvo a mohou se tudíž používat například k uvolňování křečí cév, průdušek, močového a žlučového a střevního traktu, jakož i při tokolýze. Uvedené sloučeniny potlačují dále sekretorické procesy, které hrají důležitou roli například při původu vředu (uvolňování žaludeční kyseliny), jakož i alergické reakce. Nové sloučeniny se vyznačují dobrou účinností při orální aplikaci a dále se vyznačují dlouhým trváním účinku.

K důkazu farmakologických účinků bylo použito následujících metod:

1. Antihypertenzivní účinek

Sloučeniny se orálně aplikují samcům spontánně hypertonních krys (kmen Okamoto) o hmotnosti 300 až 400 g. Systolický krevní tlak se zjišťuje před aplikací a 2, 6, 24 a popřípadě 30 hodin po aplikaci nekrvavým způsobem na ocasu krysy piezoelektricky.

Jako ED 20 % se určuje s přihlédnutím k hodnotám, které byly dosaženy u neošetřených kontrolních zvířat ta dávka, která snižuje systolický krevní tlak o 20 %.

Jako srovnávací látky se používá Verapamilu.

2. Antiarytmický účinek

K určení antiarytmické účinnosti se látky orálně aplikují krysám (kmen: Sprague-Dawley, hmotnost: 200 až 250 g) 0,5 hodiny později se zvířata narkotizují pomocí sodné soli thiobutabarbitálu (100 mg/kg i. p.). Jako látka způsobující arytmiie slouží akonitin, který se i. v. infúzí aplikuje 6 hodin po podání testované látky (rychlost dávkování: 0,005 mg/kg.min). U neošetřených zvířat dochází po $2,74 \pm 0,07$ min v EKG k výskytu arytmii. Výskyt arytmii je možno v závislosti na dávkách pomocí antiarytmik odlišit. Určuje se relativní prodloužení doby

infúze akonitinu (Δ %) testovanými látkami v dávce vždy 46,4 mg/kg.

Jako srovnávací látky se používá Verapamilu.

3. Kardioprotektivní účinek proti hypoxickým poškozením metabolismu srdce

Na narkotizovaných krysách (kmen: Wistar, hmotnost 250 až 350 g, narkóza: thiobutabarbitál 100 mg/kg i. p.) se standardním dýcháním za použití směsi obsahující nedostatečné množství kyslíku (2 % O₂) vyvolá drastické ochuzení srdečního svalu o fosfáty bohaté energií. Stanovení kreatinfosfátu se provádí za použití zmrazovací techniky (kapalný dusík) ve vzorcích srdečního svalu odebraných ze špičky srdečního svalu podle metody, kterou popsali Lamprecht a další, 1974 (Lamprecht, W., P. Stein, F. Heinz, H. Weissner: Croatinphosphat v: Bergmeyer, H. U. Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim, 2, 1825 až 1829, /1974/).

Aplikace testovaných látek se provádí 6 hodin před dýcháním za použití směsi s nedostatkem kyslíku na ještě bdících zvířatech. Určuje se procentuální rozdíl koncentrace kreatinfosfátu v srdečním svalu u zvířat, která byla předem ošetřena testovanou látkou ve srovnání s neošetřenými hypoxickými kontrolními zvířaty.

Jako srovnávací látka sloužit Verapamil.

4. Účinek projevující se potlačováním agregace trombocytů

Testované látky se orálně aplikují samcům krys (kmen: Sprague-Dawley, hmotnost: 200 až 250 g). 1 hodinu po aplikaci se zvířatům v etherové narkóze odebere krev a odstředěním (300 g, doba 10 minut při 4°C) se získá plasma bohatá na trombocyty. Fotometrické měření agregace trombocytů se provádí za přídavku chloridu hořečnatého (konečná koncentrace 10 mmol/litr) a kolagenu (konečná koncentrace 0,02 miligramu/kg) na Bornově agregometru Mk3. Jako měřítka agregace se používá maximální změny extinkce/sec.

Jako ED 33 % se určuje ta dávka, která potlačí agregaci trombocytů vyvolanou kolagenem o 33 %.

Jako srovnávací látka sloužit Verapamil.

5. Antialergický účinek

K testování antialergického účinku se používá modelu pasivní kožní anafylaxe (PCA).

Narkotizovaní samci krys (hmotnost: 100 až 140 g) se intradermální injekcí (v místě oholené kůže na hřbetě) sensibilizují 0,1 ml antiséra vaječného albuminu. Po sensibilizační periodě asi 48 hodin se zvířatům orálně podají testované sloučeniny. Po různých dobách latence (2, 6, 12 a 24 hodin) se po-

kusným zvířatům intravenózní injekcí aplikuje roztok antigenu a Evansovy modři. Vždy po 30 minutách se pokusná zvířata usmrtí, stáhne se jim kůže na hřbetě a na vnitřní povrchové ploše se změří průměr kruhovitěho modrého zbarvení.

Antialergický účinek se udává jako relativní snížení (Δ %) průměru barevné skvrny.

Jako srovnávací látka sloužil Verapamil.

Tabulka 1

Antihypertenzivní účinek
(spontánně hypertonní krysa)
aplikace: perorálně

sloučenina z příkladu číslo	pokles systolického krevního tlaku ED 20 % (mg/kg) ¹⁾		R. W. ²⁾		24 h
	2 h	6 h			
3	24,9	14,1	0,93	1,46	18,7
19	7,5	19,8	3,09	1,04	46,4
20	3,7	6,6	6,27	3,12	12,5
25	6,8	10,2	3,41	2,02	46,4
49	10,3		2,25		58,3
Verapamil	23,2	20,6	1,00	1,00	—

¹⁾dávka, která sníží systolický krevní tlak o 20 %

²⁾R. W. = relativní účinnost, Verapamil = 1,00.

Tabulka 2

Antiarytmický účinek (krysa, dávka: 46,4
miligramů/kg)
aplikace: perorálně

sloučenina z příkladu číslo	prodloužení doby infúze akonitinu (Δ %)
3	122
5	107
7	88
8	88
12	128
13	188
14	98
15	88
16	61
19	50
23	86

sloučenina z
příkladu
číslo

24	68
25	186
46	54
47	104
53	63
58	53
59	61
61	69
62	86
63	70
67	65
70	59
72	96
75	71
Varapamil	29 ¹⁾
1) ¹⁾ nevýznamné	

Tabulka 3

Kardioprotektivní účinek 6 hodin po orální aplikaci na krysách

sloučenina z příkladu číslo	maximální účinná dávka mg/kg	koncentrace kreatinfosfátu v srdečním svalu odchylka od kontroly v %
3	40	+77
5	20	+69
7	40	+49
8	40	+35
10	40	+35
16	40	+50
17	40	+51
19	2	+38
20	5	+38
67	40	+53
72	40	+38
75	20	+80
Verapamil	40	+9 ¹⁾

¹⁾nevýznamná odchylka

Tabulka 4

Účinek projevující se potlačením agregace trombocytů, 1 hodinu po orální aplikaci, krysa

sloučenina z příkladu číslo	potlačení agregace ED 33% (mg/kg) ¹⁾
3	9,6
6	49,0
70	119
75	90,2
Verapamil	²⁾

¹⁾dávka, která potlačí agregaci trombocytů vyvolanou kolagenem o 33 %

²⁾dávka 46,4 mg/kg je bez antiagregačního účinku.

Tabulka 5

Antialergický účinek po orálním podání 21,5 mg/kg testované sloučeniny (pasivní kožní anafylaxe — PCA; krysa; zkoumání až k době účinku)

sloučenina z příkladu číslo	% potlačení doba doba latence v hodinách			
	2	6	12	24
3	15	40	83	68
Verapamil	53	50	33	31

Sloučeniny obecného vzorce I podle tohoto vynálezu se vyznačují následujícími účinky:

1. Antihypertenzivní účinek

Antihypertenzivní účinek na spontánně hypertenzivních krysách je v případě sloučenin podle vynálezu (srov. tabulku 1) obecně podstatně výraznější než je tomu v případě Verapamilu. K tomu nutno přičíst výrazné prodloužení doby účinku. Na rozdíl od Verapamilu, který byl v subletální dávce 100 mg/kg po 24 hodinách neúčinný, jsou ostatní sloučeniny (zejména sloučenina z příkladu 3 a z příkladu 20) také ještě po této době antihypertenzivně účinné.

2. Antiarytmický účinek

Sloučeniny podle tohoto vynálezu uvedené v tabulce 2 prodlužují dobu infuze akonitinu o 50 % (sloučenina z příkladu 19) až o 188 % (sloučenina z příkladu 13). Tím se výrazně liší od Verapamilu, který v dávce 46,4 mg/kg nemá žádný významný vliv na arytmie u krys, které byly vyvolány akonitinem.

3. Kardioprotektivní účinek

Příklady, které jsou shrnuty v tabulce 3 ukazují, že sloučeniny podle tohoto vynálezu mají v dávkách 2 až 40 mg/kg p. o. vý-

razný kardioprotektivní účinek.

Zvláště silně účinné jsou sloučeniny z příkladů 3, 5 a 75. Verapamil nemá až do 40 mg/kg za zvolených podmínek, při kterých se pokus prováděl, žádný významný chránící účinek.

4. Účinek projevující se potlačováním agregace trombocytů

Z nových sloučenin podle tohoto vynálezu jsou nápadné sloučeniny z příkladů 3, 70 a 75 prokazatelným inhibičním účinkem na agregaci trombocytů, která byla vyvolána kolagenem (při orální aplikaci kryse (srov. tabulku 4). Verapamil nemá za stejných pokusných podmínek až do nejvýše tolerované dávky 46,4 mg/kg žádný vliv na agregaci trombocytů.

5. Antialergický účinek

Sloučenina podle tohoto vynálezu (z příkladu 3) je po orální aplikaci na modelu pasivní kožní anafylaxe u krysy dlouhodobě antialergicky účinná (srov. tabulku 5). Přezkoušení doby účinku ukazuje, že sloučenina podle vynálezu je po dobách latence 12 a 24 hodin podstatně silněji účinná než srovnávací sloučenina Verapamil a vyznačuje se tím srovnatelně delším trváním účinku.

Nové sloučeniny se mohou aplikovat orálně nebo parenterálně.

Dávka účinné látky závisí na stáří, stavu a hmotnosti pacienta jakož i na způsobu aplikace. Zpravidla činí denní dávka účinné látky asi 0,1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti při orální aplikaci a 0,01 až 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti při parenterální aplikaci. V normálním případě se denní dávky pohybují při orální aplikaci mezi 1 až 5 mg/kg a v případě parenterální aplikace mezi 0,05 až 0,25 mg/kg.

Nové sloučeniny se mohou používat v běžných aplikačních galenických formách v pevném nebo kapalném stavu, například ve formě tablet, tablet opatřených vrstvou filmu, kapslí, prášků, granulátů, dražé, čípků, roztoků nebo dávkovatelných aerosolů. Tyto přípravky se vyrábějí obvyklým způsobem. Účinné látky se přitom mohou zpracovávat s běžnými galenickými pomocnými látkami, jako jsou pojidla v případě tablet, plnidla, konzervační prostředky, prostředky umožňující rozpad tablet, prostředky k regulaci tekutosti, změkčovadla, smáčedla, dispergátory, emulgátory, rozpouštědla, retardační činidla nebo/a antioxidační prostředky (srov. H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser: Pharmazentische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart). Takto získané přípravky obsahují účinnou látku obvykle v množství od 0,1 do 99 % hmotnostních.

Vynález je blíže objasněn následujícími příklady provedení.

Chromatografie na tenkých vrstvách se provádějí na hotových komerčních silikagelových deskách.

Příklad 1

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3,4-dimethoxyfenyl)ekosan

38,3 g (0,1 mol) 1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3,4-dimethoxyfenyl)-heptanu se rozpustí ve 200 ml toluenu a k roztoku se přidá 4,7 g (0,12 mol) rozpráškového amidu sodného a směs se míchá 1 hodinu za varu pod zpětným chladičem. Potom se přikape během 60 minut roztok 26,3 g (0,1 mol) tridecylbromidu v 50 ml toluenu a směs se zahřívá ještě 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Ochlazená reakční směs se vylije do vody, toluenová fáze se několikrát promyje vodou a potom se toluen oddestiluje. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla.

Hodnota $R_f = 0,44$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu 93 : 7).

Analýza:

vypočteno

76,6 % C, 10,0 % H, 5,0 % N;

nalezeno

76,4 % C, 9,3 % H, 5,0 % N.

Analogickým způsobem se získají sloučeniny uvedené v následujících příkladech:

Příklad 2

1,7-bis-(2-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyannonadekan-hydrochlorid, teplota tání 60 až 69,5 °C.

Příklad 3

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyannonadekan-hydrogenoxalát, teplota tání 97 až 98 °C. Hydrochlorid-monohydrát taje při 60 až 60,5 °C.

Příklad 4

1,7-bis-(4-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyannonadekan-hydrochlorid, teplota tání 114 až 116 °C.

Příklad 5

1,7-difenyl-3-methylasa-7-kyannonadekan-hydrochlorid, teplota tání 112 až 115 °C.

Příklad 6

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyandokosan-hydrogenoxalát, teplota tání 100 až 102 °C.

Příklad 7

1-fenyl-3-methylasa-7-kyan-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan-hydrogenoxalát, teplota tání 91 až 93 °C.

Příklad 8

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-fenylnonadekan-hydrogenoxalát, teplota tání 100 až 102 °C.

Příklad 9

1,7-bis(3-ethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyandokosan-hydrochlorid, teplota tání 110 až 113 °C.

Příklad 10

1,7-difenyl-3-methylasa-7-kyanhexyadekan-hydrochlorid, teplota tání 109 až 111 °C.

Příklad 11

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-7-fenylhexadekan.

Analýza:

vypočteno

71,3 % C, 8,6 % H, 5,2 % N;

nalezeno

71,1 % C, 8,6 % H, 5,2 % N.

Příklad 12

1-fenyl-3-methylasa-7-kyan-7-
-(3-methoxyfenyl)hexadekan.

Analýza:

vypočteno

71,3 % C, 8,6 % H, 5,2 % N;

nalezeno

71,0 % C, 8,6 % H, 5,3 % C.

Příklad 13

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-
-7-kyanhexadekan.

Analýza:

vypočteno

69,7 % C, 8,5 % H, 4,9 % N;

nalezeno

69,7 % C, 8,5 % H, 5,0 % N.

Příklad 14

1-(3-chlorfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-7-(3-methoxyfenyl)nanodekan-
-hydrochlorid-monohydrát,
teplota tání 68 až 71 °C.

Příklad 15

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-7-(4-chlorfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

75,5 % C, 9,4 % H, 5,3 % N, 6,8 % Cl;

nalezeno

75,5 % C, 9,4 % H, 5,3 % N, 6,6 % Cl.

Příklad 16

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-7-(1,3-benzodioxan-6-yl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

76,6 % C, 9,6 % H, 5,1 % N;

nalezeno

76,6 % C, 9,6 % H, 5,2 % N.

Příklad 17

1-fenyl-3-methylasa-7-kyan-7-
-(1,3-benzodioxan-6-yl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

78,7 % C, 9,7 % H, 5,4 % N;

nalezeno

78,4 % C, 9,7 % H, 5,5 % N.

Příklad 18

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-7-(3-trifluormethylfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

73,0 % C, 8,8 % H, 5,0 % N;

nalezeno

73,1 % C, 8,8 % H, 5,0 % N.

Příklad 19

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-7-(3,4-dimethoxyfenyl)nonadekan-
-hydrochlorid,
teplota tání 96 až 98 °C.

Příklad 20

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-7-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-
nonadekan-hydrochlorid,
teplota tání 93 až 95 °C.

Příklad 21

1,7-bis-(3-chlorfenyl)-3-methylasa-
-7-kyannonadekan.

Analýza:

vypočteno

72,6 % C, 8,8 % H, 5,3 % N, 13,4 % Cl;

nalezeno

72,8 % C, 8,6 % H, 5,5 % N, 13,4 % Cl.

Příklad 22

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-7-(3-chlorfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

75,5 % C, 9,4 % H, 5,3 % N, 6,8 % Cl;

nalezeno

75,6 % C, 9,4 % H, 5,3 % N, 6,8 % Cl.

Příklad 23

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-7-(3,4-ethyldioxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

76,6 % C, 9,6 % H, 5,1 % N;

nalezeno

76,4 % C, 9,3 % H, 5,1 % N.

Příklad 24

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-7-(3-tolyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

80,9 % C, 10,4 % H, 5,5 % N;

nalezeno

80,6 % C, 10,1 % H, 5,5 % N.

Příklad 25

1,7-bis-(3-n-butoxyfenyl)-3-methylasa-
-7-kyanoktadekan.

Analýza:

vypočteno

78,2 % C, 9,9 % H, 5,5 % N;

nalezeno

78,1 % C, 9,8 % H, 5,5 % N.

Příklad 26

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-7-kyan-8-(n-butyl)dodekan.

Analýza:

vypočteno

77,8 % C, 9,7 % H, 5,9 % N;

nalezeno

77,8 % C, 9,7 % H, 5,9 % N.

Příklad 27

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-7-kyan-8-(n-pentyl)tridekan.

Analýza:

vypočteno

78,2 % C, 9,9 % H, 5,5 % N;

nalezeno

78,2 % C, 10,0 % H, 5,4 % N.

Příklad 28

1,7-bis-(3-fluorfenyl)-3-methylasa-7-
-7-kyan-8-(n-hexyl)tetradekan.

Analýza:

vypočteno

78,6 % C, 10,2 % H, 5,2 % N;

nalezeno

78,7 % C, 9,8 % H, 5,2 % N.

Příklad 29

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-7-(3-n-butoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

78,9 % C, 10,4 % H, 5,0 % N;

nalezeno

78,8 % C, 10,5 % H, 5,2 % N.

Příklad 30

1-(3-n-butoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

78,9 % C, 10,4 % H, 5,0 % N;

nalezeno

78,8 % C, 10,3 % H, 5,1 % N.

Příklad 31

1,7-bis-(3-terc.butoxyfenyl)-3-methylasa-
-7-kyannonadekan-hydrochlorid,
teplota tání 127 až 129 °C.

Příklad 32

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-17-oktadecen.

Analýza:

vypočteno

78,5 % C, 9,6 % H, 5,5 % N;

nalezeno
78,7 % C, 9,6 % H, 5,4 % N.

Příklad 33

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-7-(3-fluorfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno
77,9 % C, 9,7 % H, 5,5 % N;

nalezeno
78,0 % C, 9,7 % H, 5,5 % N.

Příklad 34

1-(3-fluorfenyl)-3-methylasa-7-kyan-
-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno
77,9 % C, 9,7 % H, 5,5 % N;

nalezeno
78,0 % C, 9,6 % H, 5,4 % N.

Příklad 35

1,7-bis-(3-fluorfenyl)-3-methylasa-7-
-kyannonadekan.

Analýza:

vypočteno
77,4 % C, 9,3 % H, 5,6 % N;

nalezeno
77,2 % C, 9,3 % H, 5,6 % N.

Příklad 36

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-7-(3-terc.butoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno
79,0 % C, 10,4 % H, 5,0 % N;

nalezeno
78,8 % C, 10,3 % H, 4,9 % N.

Příklad 37

1-(3-terc.butoxyfenyl)-3-methylasa-
-7-kyan-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno
79,0 % C, 10,4 % H, 5,0 % N;

nalezeno
78,9 % C, 10,5 % H, 5,0 % N.

Příklad 38

1,7-bis-(3-terc.butoxyfenyl)-3-methylasa-
-7-kyan-nonadekan.

Analýza:

vypočteno
79,4 % C, 10,7 % H, 4,6 % N;

nalezeno
79,5 % C, 10,6 % H, 4,7 % N.

Analogickým způsobem je možno získat:

Příklad 39

1-(4-terc.butylfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno
81,3 % C, 10,7 % H, 5,1 % N;

nalezeno
81,1 % C, 10,6 % H, 5,2 % N.

Příklad 40

1-(4-fluorfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno
77,9 % C, 9,7 % H, 3,7 % F, 5,5 % N;

nalezeno
78,1 % C, 9,6 % H, 5,4 % N.

Příklad 41

1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylasa-
-7-kyan-7-(4-bromfenyl)jeikosan.

Analýza:

vypočteno
68,5 % C, 8,7 % H, 13,0 % Br, 4,6 % N;

nalezeno
68,4 % C, 8,5 % H, 13,2 % Br, 4,7 % N.

Příklad 42

1-(4-ethylmerkaptofenyl)-3-methylasa-
-7-kyan-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno
76,3 % C, 9,9 % H, 5,1 % N, 5,8 % S;

nalezeno
76,4 % C, 10,0 % H, 5,0 % N, 5,6 % S.

Příklad 43

1,7-bis-(3-methylmerkaptofenyl)-3-methylasa-7-kyannoadekan.

Analýza:

vypočteno

73,9 % C, 9,5 % H, 5,1 % N, 11,6 % S;

nalezeno

73,7 % C, 9,4 % H, 5,2 % N, 11,8 % S.

Příklad 44

1-(3,4-dichlorfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

70,8 % C, 8,7 % H, 12,7 % Cl, 5,0 % N;

nalezeno

70,6 % C, 8,6 % H, 12,8 % Cl, 5,1 % N.

Příklad 45

1-(3-fluorfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3-chlorfenyl)- β -nonadekan.

Analýza:

vypočteno

74,9 % C, 9,0 % H, 6,9 % Cl, 3,7 % F, 5,5 % N;

nalezeno

74,8 % C, 9,1 % H, 7,0 % Cl, 5,6 % N.

Příklad 46

1,7-bis-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyannonadekan.

Teplota tání hydrogenoxalátu 93 až 96 °C.

Příklad 47

1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3-chlorfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

73,5 % C, 9,3 % H, 5,0 % N, 6,4 % Cl;

nalezeno

73,6 % C, 9,3 % H, 5,0 % N, 6,4 % Cl.

Příklad 48

1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylasa-7-7-kyan-7-(1,3-benzodioxan-6-yl)-nonadekan.

Analýza:

vypočteno

74,7 % C, 9,4 % H, 4,8 % N;

nalezeno

74,6 % C, 9,2 % H, 4,9 % N.

Příklad 49

1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-nonadekan-amidosulfonát, teplota tání 99 až 102 °C.

Příklad 50

1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3-ethoxyfenyl)dokosan-hydrochlorid, teplota tání 109 až 112 °C.

Příklad 51

1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3-ethoxyfenyl)nonadekan-hydrochlorid, teplota tání 111 až 113 °C.

Příklad 52

1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-pentakosan-hydrochlorid, teplota tání 98 až 101 °C.

Příklad 53

1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-heptadekan-amidosulfonát, teplota tání 97 až 100 °C.

Příklad 54

1,6-bis-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-ethylasa-6-kyanoktadekan.

Analýza:

vypočteno

74,4 % C, 9,7 % H, 4,8 % N;

nalezeno

74,3 % C, 9,6 % H, 4,8 % N.

Příklad 55

1,7-bis-(3,5-di-n-butoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyannonadekan.

Analýza:

vypočteno

76,9 % C, 10,8 % H, 3,7 % N;

nalezeno

76,9 % C, 10,9 % H, 4,0 % N.

Příklad 56

1,7-bis-(3,5-di-isopropoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyannonadekan.

Analýza:

vypočteno

76,2 % C, 10,5 % H, 4,0 % N;

nalezeno

76,3 % C, 10,4 % H, 4,0 % N.

Příklad 57

1,7-bis-(3,5-di-n-propoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyannonadekan.

Analýza:

vypočteno

76,3 % C, 10,5 % H, 4,0 % N;

nalezeno

76,4 % C, 10,4 % H, 4,0 % N.

Příklad 58

1-(3-chlorfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(1,3-benzodioxan-6-yl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

73,8 % C, 8,9 % H, 5,1 % N, 6,4 % Cl;

nalezeno

73,7 % C, 8,8 % H, 5,2 % N, 6,4 % Cl.

Příklad 59

1-(3-trifluormethylfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

73,0 % C, 8,8 % H, 5,0 % N;

nalezeno

73,2 % C, 8,8 % H, 5,0 % N.

Příklad 60

1-(3-chlorfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3,4-dimethoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

73,5 % C, 9,3 % H, 5,0 % N, 6,4 % Cl;

nalezeno

73,7 % C, 9,2 % H, 4,9 % N, 6,5 % Cl.

Příklad 61

1-(3,5-dimethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3-trifluormethylfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

71,4 % C, 8,7 % H, 4,8 % N;

nalezeno

71,6 % C, 9,0 % H, 4,8 % N.

Příklad 62

1-(3,4-methylendioxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3,4-dimethoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

74,4 % C, 9,3 % H, 5,0 % N;

nalezeno

74,6 % C, 9,2 % H, 5,1 % N.

Příklad 63

1-(3,4-ethylendioxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

76,6 % C, 9,6 % H, 5,1 % N;

nalezeno

76,7 % C, 9,6 % H, 5,1 % N.

Příklad 64

1-(1,3-benzodioxan-6-yl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3,5-diethoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

75,2 % C, 9,6 % H, 4,6 % N;

nalezeno

75,1 % C, 9,5 % H, 4,9 % N.

Příklad 65

1-(3-nitrofenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

74,0 % C, 9,2 % H, 7,8 % N;

nalezeno

74,1 % C, 9,1 % H, 7,9 % N.

Příklad 66

1,7-bis-(3,5-diethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyannonadekan.

Analýza:

vypočteno

75,1 % C, 10,1 % H, 4,4 % N;

nalezeno

75,5 % C, 10,0 % H, 4,4 % N.

Příklad 67

1-(4-chlorfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan-hydrochlorid, teplota tání 89 až 90 °C.

Příklad 68

1-(3,5-diethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3-ethoxyfenyl)dokosan-hydrochlorid, teplota tání 80 až 83 °C.

Příklad 69

1-(3,5-dimethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3-ethoxyfenyl)dokosan-hydrochlorid, teplota tání 83 až 86 °C.

Příklad 70

1-(3,5-dimethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3-ethoxyfenyl)nonadekan-hydrochlorid, teplota tání 82 až 85 °C.

Příklad 71

1-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3-ethoxyfenyl)dokosan-hydrochlorid, teplota tání 119 až 120 °C.

Příklad 72

1-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3-ethoxyfenyl)nonadekan-hydrochlorid, teplota tání 116 až 118 °C.

Příklad 73

1-(3,5-diethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3-ethoxyfenyl)nonadekan-hydrochlorid, teplota tání 77 až 79 °C.

Příklad 74

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-aza-7-kyan-eikosan.

Analýza:

vypočteno

78,4 % C, 10,1 % H, 5,4 % N;

nalezeno

78,5 % C, 10,0 % H, 5,2 % N.

Příklad 75

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-aza-7-kyan-nonadekan-hydrogenoxalát, teplota tání 121 až 123 °C.

Příklad 76

1,8-difenyl-3-methylasa-8-kyaneikosan.

Analýza:

vypočteno

83,5 % C, 10,6 % H, 5,9 % N;

nalezeno

83,4 % C, 10,3 % H, 5,7 % N.

Příklad 77

1,8-difenyl-4-methylasa-8-kyaneikosan.

Analýza:

vypočteno

83,5 % C, 10,6 % H, 5,9 % N;

nalezeno

83,7 % C, 10,4 % H, 5,7 % N.

Příklad 78

(+)-1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyannonadekan.

$R_f = 0,8$ (směs methylenchloridu a methanolu 9 : 1),

$R_f = 0,2$ (směs hexanu a ethylacetátu 6 : 4),
 $[\alpha]_{589}^{20} \text{ nm} = +7^\circ$ (benzen, c = 30 mg/ml).

Příklad 79

(-)-1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyannonadekan.

Vlastnosti žádané sloučeniny souhlasí se specifickou rotací $[\alpha]_{589}^{20} \text{ nm} = -7^\circ$ (benzen, c = 30 mg/ml) s enantiomerem popsáným v příkladu 78.

Příklad 80

1,7-bis-(3-hydroxyfenyl)-3-methylasa-7-kyannonadekan.

Analýza:

vypočteno

78,0 % C, 9,8 % H, 5,7 % N;

nalezeno

77,8 % C, 9,7 % H, 5,6 % N.

Příklad 81

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3-hydroxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

78,2 % C, 9,9 % H, 5,5 % N;

nalezeno

78,3 % C, 9,8 % H, 5,4 % N.

Příklad 82

1-(3-hydroxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-
-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

78,2 % C, 9,9 % H, 5,5 % N.

nalezeno

78,1 % C, 9,7 % H, 5,5 % N.

Příklad 83

1-(3-nitro-4-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

72,2 % C, 9,1 % H, 7,4 % N;

nalezeno

72,1 % C, 9,0 % H, 7,5 % N.

Příklad 84

1-(2-chlorfenyl)-3-methylasa-7-kyan-
-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

75,5 % C, 9,4 % H, 5,3 % N, 6,8 % Cl;

nalezeno

75,5 % C, 9,3 % H, 5,5 % N, 6,9 % Cl.

Příklad 85

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-
-7-(3,4,5-trimethoxyfenyl)eikosan.Hodnota $R_f = 0,44$ [rozpouštědlový systém:
směs methylenchloridu a methanolu 93 :
: 7].

Analýza:

vypočteno

74,7 % C, 9,8 % H, 4,7 % N;

Analýza:

74,7 % C, 9,4 % H, 4,8 % N.

Příklad 86

1,7-bis-(3-ethoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-kyannonadekan.

Teplota tání: 132 až 134 °C.

Příklad 87

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-kyaneikosan.Hodnota $R_f = 0,53$ [rozpouštědlový systém:
směs methylenchloridu a methanolu 93 :
: 7].

Analýza:

vypočteno

78,6 % C, 10,2 % H, 5,2 % N;

nalezeno

78,6 % C, 10,1 % H, 5,1 % N.

Příklad 88

Na tabletovacím lisu se obvyklým způsobem lisují tablety následujícího složení:

40	mg	látky z příkladu 3
120	mg	kukuřičného škrobu
13,5	mg	želatiny
45	mg	laktózy

2,25 mg aerosilu $\textcircled{R}$ (chemicky čistá kyselina křemičitá v submikroskopické jemné formě).
6,75 mg bramborového škrobu (ve formě 6% škrobového mazu).

Příklad 89

Obvyklým způsobem se vyrobí dražé následujícího složení:

20	mg	sloučeniny z příkladu 3
60	mg	hmoty pro přípravu dražé (jader dražé)
60	mg	zcukernatělé hmoty

Základní hmota pro přípravu jader dražé sestává z 9 dílů kukuřičného škrobu, 3 dílů laktózy a 1 dílu Luviskolu $\textcircled{R}$ VA 64 (kopolymer vinylpyrrolidonu a vinylacetátu 60 : : 40, srov. Pharm. Ind. 1962, 586). Zcukernatělá hmota sestává z 5 dílů třtinového cukru, 2 dílů kukuřičného škrobu, 2 dílů uhličitanu vápenatého a 1 dílu mastku. Takto vyrobená jádra dražé se poté opatřují povlakem rezistentním vůči účinkům žaludeční šťávy.

Příklad 90

10 g sloučeniny z příkladu 3 se rozpustí v 5 000 ml vody za přídavku chloridu sodného a k roztoku se přidá 0,1N hydroxidu sodného až k úpravě hodnoty pH 6,0, čímž se získá isotonický roztok (vzhledem ke krvi). Vždy 5 ml tohoto roztoku se plní do ampulí a ty se sterilizují.

Příklad 91

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-
-kyan-16-heptadecen.

Analýza:

vypočteno

78,3 % C, 9,4 % H, 5,7 % N;

nalezeno

78,4 % C, 9,5 % H, 5,8 % N.

Příklad 92

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-
-7-kyan-9-nonadecen.

Analýza:

vypočteno

78,7 % C, 9,7 % H, 5,4 % N;

nalezeno

78,6 % C, 9,9 % H, 5,6 % N.

Příklad 93

1,7-difenyl-3-aza-7-kyan-3,10,14-trimethyl-
-9(E)-13-pentadekadien-hydrochlorid.

Teplota tání 162 až 165 °C.

Příklad 94

1-fenyl-3-aza-7-kyan-7-(3-methoxyfenyl)-
-3,10,14-trimethyl-9(E),13-pentadekadien-
-hydrochlorid.

Teplota tání 118 až 121 °C.

Příklad 95

1-(3-methoxyfenyl)-3-aza-7-kyan-7-(3,4,5-
-trimethoxyfenyl)-3,10,14-trimethyl-9(E),-
13-pentadekadien.

Analýza:

vypočteno

74,4 % C, 8,8 % H, 5,1 % N;

nalezeno

74,3 % C, 8,8 % H, 5,2 % N.

Příklad 96

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-aza-7-kyan-
-3,10,14-trimethyl-9(E),13-pentadekadien.

Analýza:

vypočteno

78,7 % C, 9,1 % H, 5,7 % N;

nalezeno

78,6 % C, 9,1 % H, 5,9 % N.

Příklad 97

1-(3-methoxyfenyl)-3-aza-7-kyan-7-
-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-3,10,14-trimethyl-
-13-pentadecen.

Analýza:

vypočteno

74,1 % C, 9,2 % H, 5,1 % N;

nalezeno

74,0 % C, 9,1 % H, 5,1 % N.

Příklad 98

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-aza-7-kyan-
-3,10,14-trimethyl-13-pentadecen.

Analýza:

vypočteno

78,3 % C, 9,5 % H, 5,7 % N;

nalezeno

78,3 % C, 9,5 % H, 5,7 % N.

Příklad 99

1-(3-methoxyfenyl)-3-aza-7-kyan-7-
-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-3,10,14-trimethyl-
-9(Z),13-pentadekadien.

Analýza:

vypočteno

74,4 % C, 8,8 % H, 5,1 % N;

nalezeno

74,4 % C, 8,8 % H, 5,2 % N.

Příklad 100

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-aza-7-kyan-
-3,10,14-trimethyl-9(Z),13-pentadekadien.

Analýza:

vypočteno

78,7 % C, 9,1 % H, 5,7 % N;

nalezeno

78,8 % C, 9,0 % H, 5,8 % N.

P ř í k l a d 101

1-(4-methylmerkaptofenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

76,1 % C, 9,8 % H, 5,2 % N, 6,0 % S;

nalezeno

76,6 % C, 9,7 % H, 5,1 % N, 6,2 % S.

P ř í k l a d 102

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(4-methylmerkaptofenyl)nonadekan.

Analýza:

vypočteno

76,1 % C, 9,8 % H, 5,2 % N, 6,0 % S;

nalezeno

76,3 % C, 9,9 % H, 5,3 % H, 6,1 % S.

P ř í k l a d 103

1-fenyl-3-methylasa-7-kyan-7-(3-methoxyfenyl)-10-hexadecin.

Analýza:

vypočteno

81,0 % C, 9,1 % H, 6,3 % N;

nalezeno

80,9 % C, 9,0 % H, 6,4 % N.

P ř í k l a d 104

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-10-hexadecin.

Analýza:

vypočteno

78,4 % C, 8,9 % H, 5,9 % N;

nalezeno

78,5 % C, 8,8 % H, 5,9 % N.

P ř í k l a d 105

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-8-ethinyl-tridekan.

Analýza:

vypočteno

78,2 % C, 8,7 % H, 6,1 % N;

nalezeno

78,2 % C, 8,7 % H, 6,1 % N.

P ř í k l a d 106

1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-11-(n-butyl)-9-pentadecin.

Analýza:

vypočteno

73,2 % C, 9,0 % H, 4,6 % N;

nalezeno

73,1 % C, 9,1 % H, 4,6 % N.

P ř í k l a d 107

1,7-bis-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylaza-7-kyan-11-(n-propyl)-9-tetradecin.

Analýza:

vypočteno

74,4 % C, 8,8 % H, 5,1 % N;

nalezeno

74,5 % C, 8,9 % H, 5,2 % N.

P ř í k l a d 108

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-8-nonadecin.

Analýza:

vypočteno

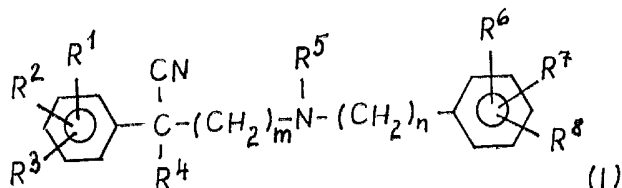
79,0 % C, 9,4 % H, 5,4 % N;

nalezeno

79,1 % C, 9,6 % H, 5,3 % N.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů ω -kyan-1, ω -difenylazaalkanu obecného vzorce I



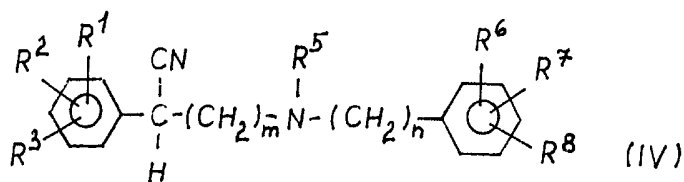
v němž

R^1, R^2, R^3, R^6, R^7 a R^8 jsou stejné nebo vzájemně rozdílné a znamenají atomy vodíku, atomy halogenu, hydroxylové skupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylmercaptoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž také vždy dva zbytky v sousední poloze mohou tvořit společně methyldioxyskupiny, ethyldioxyskupiny nebo 1,3-dioxatetramethylenové skupiny,

R^4 znamená přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s 9 až 20 atomy uhlíku, který popřípadě obsahuje alespoň jednu nenasycenou vazbu,

R^5 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

m a n jsou stejné nebo rozdílné a znamenají čísla od 2 do 4, jakož i jejich soli s fyziologicky použitelnými kyselinami, vyznačující se tím, že se na deriváty ω -kyan-1, ω -difenylazaalkanu obecného vzorce IV



v němž

R^1 až R^8, m a n mají shora uvedený význam, působí sloučeninami obecného vzorce V



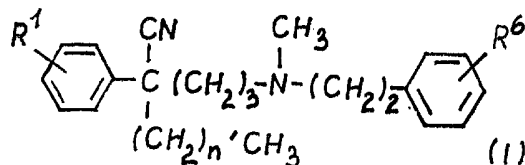
(V)

v němž

R^4 má shora uvedený význam a Y znamená odštěpující se skupinu,

a takto získané sloučeniny se za předpokladu, že jeden nebo několik zbytků R^1, R^2, R^3, R^6, R^7 nebo R^8 představuje alkoxy skupinu, popřípadě podrobí štěpení etheru nebo/a takto získané sloučeniny se popřípadě převedou na své soli s fyziologicky použitelnými kyselinami.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců IV a V, za vzniku derivátů 1-kyan-1-fenyl-5-aza-5-methyl-7-fenylheptanu obecného vzorce I

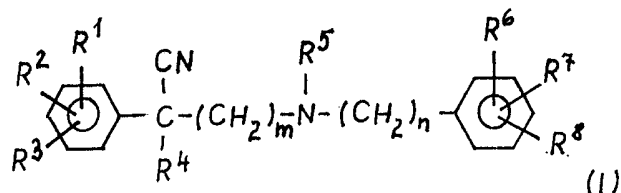


v němž

R^1 znamená atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R^6 znamená atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, n znamená čísla od 8 do 15,

jakož i jejich fyziologicky použitelných solí.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců IV a V za vzniku derivátů ω -kyan-1, ω -difenylazaalkanu obecného vzorce I



v němž

$R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8$ jsou stejné nebo různé a znamenají atomy vodíku, atomy chloru, hydroxylové skupiny, trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, nitroskupiny nebo alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž také vždy dva zbytky v sousední poloze mohou společně tvořit methylendioxykupinu, ethylendioxykupinu nebo 1,3-dioxatetramethylenovou skupinu,

R^4 znamená přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s 9 až 15 atomy uhlíku, který popřípadě obsahuje alespoň jednu nenasycenou vazbu,

R^5 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

m a n jsou stejné nebo rozdílné a znamenají čísla od 2 do 4, jakož i jejich fyziologicky použitelných solí.