

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

209944
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 07 12 79
(21) (PV 8554-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 19 12 78
(EE-2614). Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 31 03 81

(45) Vydáno 15 06 84

(51) Int. Cl.³
C 07 C 131/02
//A 61 K 31/15
C 07 D 295/02

(72)
Autor vynálezu

BUDAI ZOLTÁN dr., LAY ARANKA dr., MEZEI TIBOR dr., GRASSER
KATALIN dr., PETŐCZ LUJZA dr., KISZELLY ENIKŐ a KOSÓCZKY IBOLYA
dr., BUDAPEŠT (MLR)

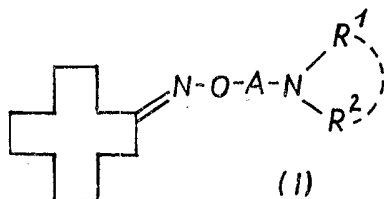
(73)
Majitel patentu

EGYT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby cyklododekanových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových
cyklododekanových derivátů obecného vzor-
ce I



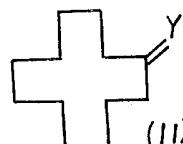
které mají hodnotné terapeutické účinky a
jejich opticky aktivních isomerů, adičních
solí a kvartérních amoniových derivátů. Vy-
nález se také týká farmaceutických příprav-
ků obsahujících cyklododekanový derivát o-
becného vzorce I jako účinnou složku.

V obecném vzorci I představuje R^1 a R^2
navzájem nezávisle atom vodíku, alkylovou
skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cyklo-
alkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku,
nebo R^1 a R^2 tvoří s atomem dusíku, ke kte-
rému jsou vázány, heterocyklický kruh ob-
sahující 4 až 7 atomů uhlíku a popřípadě dal-
ší heteroatom, tj. atom kyslíku, síry nebo du-
síku, přičemž tento kruh je popřípadě sub-
stituován alkylovou skupinou s 1 až 3 ato-
my uhlíku, nebo benzylovou skupinou a

A představuje přímý nebo rozvětvený al-
kylenový řetězec se 2 až 6 atomy uhlíku.

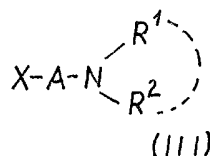
2

Nové sloučeniny obecného vzorce I se vy-
rábějí podle vynálezu reakcí cyklododeka-
nového derivátu obecného vzorce II



kde

Y představuje atom kyslíku nebo síry ne-
bo skupinu $=N-OH$, s aminoalkylovým de-
rivátem obecného vzorce III



kde

X představuje atom halogenu nebo skupi-
nu H_2N-O- ,

R^1 a R^2 mají význam uvedený výše, v pří-
tomnosti bazického kondenzačního činidla.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou ob-
chodně dostupné produkty nebo se mohou vy-

robit známými postupy (Helv. Chim. Acta **32**, 1949, str. 544 až 552).

Sloučeniny obecného vzorce III, kde X představuje atom halogenu, jsou rovněž známé a obchodně dostupné.

Sloučeniny obecného vzorce III, kde X představuje skupinu $\text{HzN}-\text{O}-$, se mohou vyrobit metodou, která je popsána v J. Pharm. Sci. **58**, 138 až 140 (1969).

Reakce sloučenin obecného vzorce II a obecného vzorce III se provádí v rozpouštědle, které je chemicky inertní k reakčním složkám, nebo ve směsi takových rozpouštědel. Jako inertní rozpouštědla se uvádějí alkoholy, například ethanol, pyridin, triethylamin, benzen a jeho homology, například toluen, xylen, kumol a podobně, ethery, jako tetrahydrofuran, dibutylether a podobné, dimethylformamid nebo směsi uvedených rozpouštědel.

V průběhu reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III se používá bazického kondenzačního činidla. V závislosti na povaze X a Y se jako kondenzačního činidla používá alkalického kovu, s výhodou sodíku, amidu alkalického kovu, výhodně natriumamidu, hydridu alkalického kovu, výhodně natriumhydridu, hydroxidu alkalického kovu, s výhodou hydroxidu sodného, nebo organické báze, například pyridinu, pikolinu, triethylaminu a podobně.

Reakce se provádí v širokém teplotním rozmezí, od 30 až 40 °C do teploty varu použitého rozpouštědla a s výhodou při teplotě 70 až 130 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I vyrobené

podle vynálezu se známým způsobem mohou podle potřeby převést na terapeuticky přijatelné adiční soli s kyselinou nebo kvartérní amoniové deriváty. Pro výrobu těchto adičních solí se mohou používat například kyseliny halogenvodíkové, kyselina sírová, kyselina maleinová, kyselina fosforečná, kyselina citrónová, kyselina vinná, kyselina fumarová, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina methansulfonová a podobně. Za účelem získání kvartérních amoniových solí se sloučeniny obecného vzorce I nechají reagovat s alkylhalogenidy nebo estery kyseliny methansulfonové, které jsou vhodné ke kvarternizaci.

Racemické směsi sloučenin obecného vzorce I se mohou dělit způsobem známým, například frakcionovanou krystalizací jejich solí s opticky aktivními kyselinami, na odpovídající opticky aktivní isomery.

Během výzkumů prováděných autory vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I ukázaly být biologicky aktivní při řadě testů. Z biologických účinků je zvláště významný spasmolytický účinek, lokálně anestetický účinek a účinek potlačující smrtelné působení nikotinu, přičemž tento posledně uvedený účinek je doplněn antiarytmickými a antiserotoninovými účinky.

Účinek potlačující smrtelné působení nikotinu se stanovil na myších metodou, kterou popsal Stone (C. A. Stone a spol.: Arch. Interu. Pharmacodynamie **117**, 419 (1958)), ve skupině tvořené vždy 10 zvířaty při orálním podání. Uvádějí se také hodnoty toxicity zjištěné po orálním podání.

Tabulka 1

Sloučenina (č. chemického příkladu)	LD ₅₀ (mg/kg)	ED ₅₀ (mg/kg)	Terapeutický index
12	650	130	5
11	400	80	5
6	900	180	5
1	560	39	14,4
4	680	46	14,8
7	1100	68	16,2
2	780	28	27,9
5	800	10	80
1-cyklohexyl-1-fenyl- -3-piperidinopropan- -1-ol (artan)	365	40	9,13

$$\text{Terapeutický index} = \frac{\text{LD}_{50}}{\text{ED}_{50}}$$

Spasmolytický účinek na hladké svalstvo se stanovil na izolovaném ileu krysy metodou, kterou popsal Brock a spol. [H. Brock,

J. Ceks, D. Lorenz: Arch. Exper. Path. u. Pharmacol. **215**, 492 (1952)] za použití papaverinu jako referenční látky. Pro charakterizaci účinnosti jednotlivých sloučenin je vypočtena jejich relativní účinnost vzhledem k papaverinu a je uvedena v tabulce 2 dále.

Tabulka 2

Sloučenina (č. chemického příkladu)	Relativní účinnost
1	1,4
4	4,1
2	1,6
5	1,7
6	0,9
11	2,6
10	2,9
Papaverin	1,0

Lokálně anestetický účinek se stanovil na sedacím nervu (N. ischiadicus) krys metodou, kterou popsal Truant [A. P. Truant, d'Amato citováno v A. P. Truant, S. Wiedling: Acta Chirurg. Scand. **116**, 351 (1958)], za použití lidokainu jako referenční látky. Zaznamenal se počet zvířat, která vykazují charakteristickou pohybovou paralysu a trvání účinku. Relativní účinnost s ohledem na lidokain a trvání pozorovaného účinku při aplikaci 0,25 a 0,5 % koncentrace jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3

Sloučenina (č. chemického příkladu)	Relativní účinnost	Trvání účinku (min)	
		0,25 %	0,5 %
1	0,77	45	95
4	0,63	32	105
2	0,67	23	57
5	0,71	31	60
6	0,52	60	134
11	1,86	151	240
10	2,00	76	104
12	1,68	77	240
Lidokain	1,0	24	28

$$\text{Relativní účinnost} = \frac{\text{EC}_{50} (\text{referenční sloučenina})}{\text{EC}_{50} (\text{testovaná sloučenina})}$$

Antiarytmický účinek se stanovil upravenou metodou podle Marmo a spol. [E. Marmo, S. Di Giacomo a A. Imperatore: *Arzneim. Forsch.*, **20**, 12 (1970)], za použití krys smí-

šeného pohlaví a hmotnosti jednotlivé krysy 160 až 200 g.

Akonitin byl podán intravenózně a změny v elektrokardiogramu byly sledovány během 5 minut v standardním olovu II.

Tabulka 4

Sloučenina (č. chemického příkladu)	I. v. dávka (mg/kg)	inhibice arytmu způsobeného akonitinem (%)
1	2,0	-25,5
11	1,0	-10,7
10	1,0	-31,9
12	1,0	-25,4
Lidokain	4,0	-23,5

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich terapeuticky přijatelné adiční soli s kyselinou nebo kvartérní amoniové deriváty se převádějí za použití nosičů a/nebo pomocných materiálů obecně používaných při farmaceutické výrobě, způsobem známým na lokálně anestetická léčiva, léčiva proti Parkinsonově nemoci a léčiva působící proti arytmií. Jednotlivá dávka farmaceutické směsi podle vynálezu obvykle obsahuje 1 až 500 mg sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich adičních solí s kyselinou nebo kvartérního amoniového derivátu.

Vynález ilustrují příklady provedení které nemají omezující charakter.

Příklad 1

1-(Dimethylaminopropoxyimino)cyklododekan

Roztok 19,73 g (0,1 mol) cyklododekanonoximu ve 200 ml bezvodého toluenu se přikape při teplotě 85 °C za nepřetržitého míchání k suspenzi 2,4 g (0,1 mol) natriumhydridu v 50 ml bezvodého toluenu a směs se vaří pod zpětným chladičem 2 hodiny. Potom se k reakční směsi přidá 13,3 gramu (0,11 mol) 1-dimethylamino-3-chlorpropanu. Po desetihodinovém varu směsi pod zpětným chladičem se směs ochladí na teplotu míst-

nosti, promyje 100 ml vody a extrahuje 10% roztokem kyseliny chlorovodíkové bsahujícím 0,11 mol této kyseliny. Potom se roztok ochlazený na 0 °C zalkalizuje vodným roztkem hydroxidu amonného na pH 10. Báze oddělená jako olej se extrahuje dichlormethanem a rozpouštědlo odstraní.

Výtěžek je 21,2 g (75,07 %).

Hydrogenfumarát má teplotu tání 116 až 118 °C.

Analýza pro $C_{21}H_{38}N_2O_5$:

vypočteno: C 63,29 %, H 9,61 %, N 7,03 %, nalezeno: C 63,05 %, H 9,91 %, N 7,07 %.

Příklad 2

1-(Dimethylaminoethoxyimino)cyklododekan

Titulní sloučenina se vyrobí jako v příkladě 1, vychází-li se z 2,4 g (0,1 mol) natriumhydridu, 19,73 g (0,1 mol) cyklododekanonoximu a 11,8 g (0,11 mol) 1-dimethylamino-2-chlorethanu.

Výtěžek je 19,5 g (72,65 %).

Hydrogenfumarát má teplotu tání 108 až 110 °C.

Analýza pro $C_{20}H_{34}N_2O_5$:

vypočteno: C 62,41 %, H 9,44 %, N 7,29 %, nalezeno: C 62,70 %, H 9,39 %, N 7,50 %.

Příklad 3

1-(Diethylaminoethoxyimino)cyklododekan

Sodná sůl se vyrobí obvyklým způsobem z 2,4 g (0,1 mol) natriumhydridu a 19,73 g (0,1 mol) cyklododekanonoximu v toluenovém roztoku a potom se nechá reagovat s 14,9 g (0,11 mol) 1-diethylamino-2-chlorethanu. Jinak se postupuje podle příkladu 1.

Výtěžek je 20 g (67,56 %), teplota varu: 172 až 176 °C/107 Pa.

Hydrogenfumarát má teplotu tání 112 až 114 °C.

Analýza pro $C_{22}H_{40}N_2O_5$:

vypočteno: C 64,02 %, H 9,76 %, N 6,82 %, nalezeno: C 64,15 %, H 9,82 %, N 6,80 %.

Příklad 4

d,l-1-(3'-Dimethylamino-2'-methylpropoxyimino)cyklododekan

Titulní sloučenina se vyrobí jako v příkladě 1, vychází-li se z 2,4 g (0,1 mol) na-

triumhydridu, 19,73 g (0,1 mol) cyklododekanonoximu a 16,5 g (0,12 mol) 1-dimethylamino-3-chlor-2-methylpropanu.

Výtěžek je 21,48 g (72,56 %).

Teplota varu: 158 až 160 °C/107 Pa.

Hydrogenfumarát má teplotu tání 178 až 179 °C.

Analýza pro $C_{22}H_{40}N_2O_5$:

vypočteno: C 64,05 %, H 9,77 %, N 6,79 %, nalezeno: C 63,78 %, H 9,80 %, N 6,89 %.

Příklad 5

1-(Diisopropylaminoethoxyimino)cyklododekan

Titulní sloučenina se vyrobí jako v příkladě 1, vychází-li se z 2,4 g (0,1 mol) natriumhydridu 19,73 g (0,1 mol) cyklododekanonoximu a 17,95 g (0,11 mol) 1-diisopropylamino-2-chlorethanu.

Výtěžek je 22,1 g (68,20 %).

Teplota varu: 164 až 166 °C/80 Pa.

Hydrogenfumarát má teplotu tání 120 až 121 °C.

Analýza pro $C_{22}H_{44}N_2O_5$:

vypočteno: C 65,42 %, H 10,07 %, N 6,35 %, nalezeno: C 65,22 %, H 10,20 %, N 6,32 %.

Příklad 6

1-(N-Benzylpiperazinylpropoxyimino)cyklododekan

Roztok 19,73 g (0,1 mol) cyklododekanonu ve 200 ml bezvodého toluenu se přikape za míchání při teplotě 85 °C k suspenzi 2,4 g (0,1 mol) natriumhydridu v 50 ml bezvodého toluenu. Reakční směs se vaří 2 hodiny a potom se přidá roztok 27,8 g (0,11 mol) 1-(N-benzylpiperazinyl)-3-chlorpropanu v 50 ml bezvodého toluenu. Reakce se dokončí několikahodinovým varem pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na teplotu nižší než 30 °C, protřepe se roztokem 35 g kyseliny vinné ve 100 ml vody a kyselý vodný roztok se pro jeho oddělení zalkalizuje na pH 10 koncentrovaným vodným roztokem hydroxidu amonného, potom extrahuje dichlorethanem a rozpouštědlo odstraní.

Výtěžek je 31,1 g (75,3 %).

Dihydrogenfumarát má teplotu tání 213 až 215 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{51}N_3O_9$:

vypočteno: C 63,14 %, H 8,10 %, N 6,49 %, nalezeno: C 63,14 %, H 8,10 %, N 6,49 %.

nalezeno: C 63,05 %, H 8,15 %, N 6,47 %.

Dihydrogenmaleát má teplotu tání 201 až 204 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{51}N_3O_9$:

vypočteno: C 63,14 %, H 8,10 %, N 6,49 %, nalezeno: C 63,25 %, H 8,20 %, N 6,48 %.

Dihydrochlorid má teplotu tání 220 až 221 °C.

Analýza pro $C_{28}H_{45}N_3Cl_2O$:

vypočteno: C 64,17 %, H 9,32 %, N 8,63 %, Cl 14,57 %, nalezeno: C 64,02 %, H 9,50 %, N 8,58 %, Cl 41,32 %.

Jodomethylát má teplotu tání 157 až 161 stupňů Celsia.

Analýza pro $C_{27}H_{46}N_3O$:

vypočteno: C 58,36 %, H 8,34 %, N 2,87 %, I 22,84 %, nalezeno: C 58,28 %, H 8,42 %, N 2,85 %, I 22,68 %.

Příklad 7

1-(N-Methylpiperazinypropoxyimino)cyklododekan

Titulní sloučenina se vyrobí jako v příkladu 6, vychází-li se z 2,4 g (0,1 mol) natriumhydridu, 19,73 g (0,1 mol) cyklododekanonoximu a 19,5 g (0,11 mol) 1-chlor-3-(N-methylpiperaziny)propanu.

Výtěžek je 20,9 g (62,0 %).

Dihydrogenfumarát má teplotu tání 210 až 213 °C.

Analýza pro $C_{28}H_{47}N_3O_9$:

vypočteno: C 58,89 %, H 8,31 %, N 7,37 %, nalezeno: C 58,72 %, H 8,50 %, N 7,39 %.

Příklad 8

1-(3'-Morfolinopropoxyimino)cyklododekan

Sodná sůl se vyrobí z 2,4 g (0,1 mol) natriumhydridu a 19,73 g (0,1 mol) cyklododekanonoximu v toluenovém prostředí a potom se nechá reagovat s 18,0 g (0,11 mol) 1-chlor-3-morfolinopropanu. Potom se postupuje jako v příkladu 1.

Výtěžek je 22,22 g (68,5 %).

Hydrogenfumarát má teplotu tání 118 až 120 °C.

Analýza pro $C_{23}H_{40}N_2O_6$:

vypočteno: C 62,70 %, H 9,15 %, N 6,35 %, nalezeno: C 62,45 %, H 9,07 %, N 6,43 %.

Příklad 9

1-(N-Cyklohexyl-N-methylaminopropoxyimino)cyklododekan

Sodná sůl se vyrobí z 2,4 g (0,1 mol) natriumhydridu a 19,73 g (0,1 mol) cyklododekanonoximu v toluenovém prostředí a potom se nechá reagovat s 19,96 g (0,105 mol) 1-(N-cyklohexyl-N-methylamino)-3-chlorpropanem. Potom se postupuje jako v příkladu 6.

Výtěžek je 22,9 g (65,7 %).

Hydrogenfumarát má teplotu tání 130 až 135 °C.

Analýza pro $C_{26}H_{46}N_2O_5$:

vypočteno: C 66,92 %, H 9,23 %, N 6,00 %, nalezeno: C 66,67 %, H 9,98 %, N 6,03 %.

Příklad 10

1-(Diethylaminopropoxyimino)cyklododekan

Sodná sůl cyklododekanonoximu se vyrobí z 19,7 g (0,1 mol) cyklododekanonoximu a 3,9 g (0,1 mol) natriumamidu v xylenovém roztoku a poté se nechá reagovat při teplotě varu reakční směsi s 16,46 g (0,11 mol) 1-diethylamino-3-chlorpropanu. Potom se postupuje jako v příkladu 1.

Výtěžek je 24,59 g (79,2 %).

Hydrogenfumarát má teplotu tání 96 až 98 °C.

Analýza pro $C_{23}H_{42}N_2O_5$:

vypočteno: C 64,76 %, H 9,90 %, N 6,57 %, nalezeno: C 64,65 %, H 9,88 %, N 6,53 %.

Příklad 11

1-{3'-Diethylamino-2'-methylpropoxyimino}cyklododekan: 19,7 g (0,1 mol) cyklododekanonoximu se nechá reagovat nejprve s 2,4 g (0,1 mol) natriumhydridu a potom s 18 g (0,11 mol) 1-dimethylamino-3-chlor-2-methylpropanu v roztoku tvořeném xylenem. Poté se postupuje jako v příkladu 1.

Výtěžek je 23,7 g (73,0 %).

Hydrogenfumarát má teplotu tání 177 až 179 °C.

Analýza pro $C_{24}H_{44}N_2O_5$:

vypočteno: C 65,42 %, H 10,06 %, N 6,3 %, nalezeno: C 65,50 %, H 10,02 %, N 6,31 %.

Příklad 12

1-(Diisopropylaminopropoxyimino)cyclododekan

Titulní sloučenina se vyrobí jako v příkladě 1, vychází-li se z 19,7 g (0,1 mol) cyclododekanonoximu, 2,4 g (0,1 mol) natriumhydridu a 19,55 g (0,11 mol) 1-diisopropylamino-3-chlorpropanu.

Výtěžek je 24,2 g (71,6 %).

Hydrogenfumarát má teplotu tání 119 až 121 °C.

Analýza pro $C_{25}H_{46}N_2O_5$:

vypočteno: C 66,05 %, H 10,2 %, N 6,2 %, nalezeno: C 66,15 %, H 10,1 %, N 6,3 %.

Příklad 13

1-(Dimethylaminoethoxyimino)cyclododekan

Směs 19,84 g (0,1 mol) cyclododekathionu a 17,7 g (0,1 mol) dimethylaminoethoxyamindihydrochloridu se vaří několik hodin ve směsi 150 ml bezvodého ethanolu a 74 ml bezvodého pyridinu a potom se rozpouštědlo odstraní za vakua. Poté se odparek zalkalizuje na pH 10 40% vodným roztokem hydroxidu sodného, titulní sloučenina se extrahuje dichlorethanem a nakonec se rozpouštědlo odstraní.

Výtěžek je 20,4 g (76 %).

Hydrogenfumarát má teplotu tání 108 až 110 °C.

Příklad 14

1-(Diethylaminoethoxyimino)cyclododekan

Titulní sloučenina se vyrobí jako v příkladě 13, přičemž se vychází z 18,23 g (0,1 mol) cyclododekanonu a 22,56 g (0,11 mol) diethylaminoethoxyamindihydrochloridu.

Výtěžek je 22 g (74,3 %).

Hydrogenfumarát má teplotu tání 112 až 114 °C.

Příklad 15

1-(Diisopropylaminoethoxyimino)cyclododekan

Titulní sloučenina se vyrobí jako v příkladě 13, přičemž se vychází z 18,23 g (0,1 mol) cyclododekanonu a 23,9 g (0,103 mol)

diisopropylaminoethoxyamindihydrochloridu.

Výtěžek je 21 g (64,8 %).

Hydrogenfumarát má teplotu tání 120 až 121 °C.

Příklad 16

1-(Dimethylaminopropoxyimino)cyclododekan

Titulní sloučenina se vyrobí jako v příkladě 13, přičemž se vychází z 18,23 g (0,1 mol) cyclododekanonu a 21,0 g (0,11 mol) dimethylaminopropoxyamindihydrochloridu.

Výtěžek je 20,9 g (74 %).

Hydrogenfumarát má teplotu tání 117 až 118 °C.

Příklad 17

1-(Diethylaminopropoxyimino)cyclododekan

Titulní sloučenina se vyrobí jako v příkladě 13, přičemž se vychází z 18,23 g (0,1 mol) cyclododekanonu a 24,1 g (0,1 mol) diethylaminopropoxyamindihydrochloridu.

Výtěžek je 25,7 g (82,77 %).

Hydrogenfumarát má teplotu tání 97 až 98 °C.

Příklad 18

1-(Diisopropylaminopropoxyimino)cyclododekan

Titulní sloučenina se vyrobí jako v příkladě 13, přičemž se vychází z 18,23 g (0,1 mol) cyclododekanonu a 30,16 g (0,12 mol) diisopropylaminopropoxyamindihydrochloridu.

Výtěžek je 24,2 g (71,6 %).

Hydrogenfumarát má teplotu tání 119 až 121 °C.

Příklad 19

1-(Morfolinopropoxyimino)cyclododekan

Titulní sloučenina se vyrobí jako v příkladě 13, přičemž se vychází z 18,23 g (0,1 mol) cyclododekanonu a 25,64 g (0,11 mol) morfolinopropoxyamindihydrochloridu.

Výtěžek je 28,4 g (87 %).

Hydrogenfumarát má teplotu tání 118 až 120 °C.

Příklad 20

1-(N-Methylpiperazinypropoxyimino)cyklo-dodekan

Titulní sloučenina se vyrobí jako v příkladě 13, přičemž se vychází z 18,23 g (0,1 mol) cyklododekanonu a 31,1 g (0,11 mol) N-methylpiperazinypropoxyamintrihydrochloridu.

Výtěžek je 18 g (53,4 %).

Dihydrogenfumarát má teplotu tání 210 až 213 °C.

Příklad 21

1-(N-Benzylpiperazinypropoxyimino)cyklo-dodekan

Titulní sloučenina se vyrobí jako v příkladě 13, přičemž se vychází z 18,23 g (0,1 mol) cyklododekanonu a 39,5 g (0,11 mol) N-benzylpiperazinypropoxyamintrihydrochloridu.

Výtěžek je 27,5 g (66,6 %).

Dihydrogenmaleát má teplotu tání 203 až 204 °C.

Příklad 22

1-(N-Cyklohexyl-N-methylaminopropoxyimino)cyklododekan

Titulní sloučenina se vyrobí jako v příkladě 13, přičemž se vychází z 18,23 g (0,1 mol) cyklododekanonu a 28,5 g (0,11 mol) N-cyklohexyl-N-methylaminopropoxyaminhydrochloridu.

Výtěžek je 20,45 g (58,67 %).

Hydrogenfumarát má teplotu tání 133 až 135 °C.

Příklad 23

d,l-1-(3'-Dimethylamino-2'-methylpropoxyimino)cyklododekan

Titulní sloučenina se vyrobí jako v příkladě 13, přičemž se vychází z 18,23 g (0,1 mol) cyklododekanonu a 30,76 g (0,16 mol) d,l-dimethylamino-2-methylpropoxyamindihydrochloridu.

Výtěžek je 20 g (67,56 %).

Hydrogenfumarát má teplotu tání 125 až 128 °C.

Příklad 24

d,l-1-(3'-Diethylamino-2'-methylpropoxyimino)-cyklododekan

Titulní sloučenina se vyrobí jako v příkladě 13, přičemž se vychází z 18,23 g (0,1 mol) cyklododekanonu a 30,3 g (0,13 mol) 1-diethylamino-2-methylpropoxyamindihydrochloridu.

Výtěžek je 24 g (73,9 %).

Hydrogenfumarát má teplotu tání 178 až 179 °C.

Příklad 25

Připravují se tablety, které obsahují 25 mg 1-(dimethylaminopropoxyimino)cyklododekanhydrogenfumarátu.

Složení tablety je toto:

účinná látka	25,0 mg
kukuřičný škrob	97,0 mg
polyvinylpyrrolidon	175,0 mg
stearát hořečnatý	3,0 mg
	300,0 mg

Po zvlhčení 10 až 15% vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu se směs účinné látky a kukuřičného škrobu granuluje a poté suší při teplotě 40 až 45 °C. Po opakovaném sušení se granulát smísí se stearátem hořečnatým a slisuje do tablet. Hmotnost tablet je rovna 300 mg.

Příklad 26

Připravují se dražé, které obsahují 25 mg 1-(diethylaminoethoxyimino)cyklododekanhydrogenfumarátu.

Složení jádra dražé je toto:

účinná látka	25,0 mg
kukuřičný škrob	245,0 mg
želatina	8,0 mg
mastek	18,0 mg
stearát hořečnatý	4,0 mg
	300,0 mg

Směs účinné látky a kukuřičného škrobu se zvlhčí 10% vodným roztokem želatiny, potom granuluje protlačením sítem a suší při teplotě 40 až 45 °C. Suchý granulát se opětovně tře sítem, homogenizuje s mastkem a stearátem hořečnatým a nakonec slisuje do jader dražé o hmotnosti vždy 300 mg.

Příklad 27

Připravují se dražé, které obsahují 50 mg 1-(diisopropylaminopropoxyimino)cyklododekanhydrogenfumarátu.

Složení jádra dražé je toto:

účinná látka	50,0 mg
laktóza	97,0 mg
polyvinylpyrrolidon	2,0 mg
stearát hořečnatý	1,0 mg

150,0 mg

Granulát se připraví jako v předchozím příkladě. Jádra dražé se potáhnou známým způsobem vrstvou, kterou tvoří cukr a mas-tek. Konečnou úpravou se dražé zbarví ne-toxickým potravinovým pigmentem na požá-dovanou barvu a vyleští včelím voskem.

Příklad 28

Připravují se želatinové kapsle, které ob-sahují 25 mg 1-(diethylaminoethoxyimino)-cyklododekanhydrogenfumarátu.

Složení želatinové kapsle je toto:

účinná látka	25,0 mg
kukuřičný škrob	265,0 mg
aerosil (silikondioxid)	6,0 mg
stearát hořečnatý	4,0 mg
	300,0 mg

Složky se homogenizují a potom plní do želatinových kapslí příslušné velikosti.

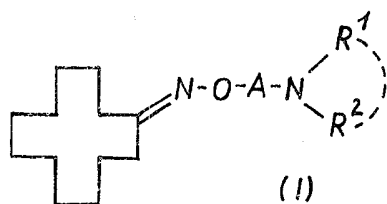
Příklad 29

Připravuje se injekční roztok, který obsa-huje 25 mg 1-(dimethylaminopropoxyimino)-cyklododekanhydrogenfumarátu.

Ampule obsahují 25,0 mg účinné látky v 5 ml dvakrát destilované vody.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

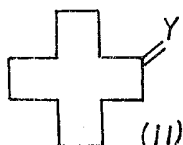
1. Způsob výroby cyklododekanových derivátů obecného vzorce I



kde

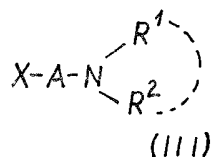
R^1 a R^2 představují navzájem nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nebo R^1 a R^2 tvoří s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocyklický kruh obsahující 4 až 7 atomů uhlíku a popřípadě další heteroatom ze skupiny zahrnující atom kyslíku, nebo dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě substituuován alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinou a

A představuje přímý nebo rozvětvený alkylenový řetězec se 2 až 6 atomy uhlíku nebo jejich opticky aktivních isomerů, adičních solí s kyselinou nebo kvartérních amoniových derivátů, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde

Y představuje atom kyslíku nebo síry nebo skupinu $=N-OH$, s aminoalkylovým derivátem obecného vzorce III



kde

R^1 a R^2 mají význam uvedený výše a

X představuje atom halogenu nebo skupinu H_2N-O- , v inertním rozpouštědle v přítomnosti bazického kondenzačního činidla a popřípadě se převede takto získaná sloučenina na adiční sůl s kyselinou nebo na kvartérní amoniový derivát, nebo se uvolní volná báze ze sloučeniny získané ve formě adiční soli s kyselinou a/nebo se oddělí opticky aktivní isomer.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako bazického kondenzačního činidla použije alkoxidu alkalického kovu s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou methoxidu sodného.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako bazického kondenzačního činidla použije organické báze, s výhodou pyridinu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako bazického kondenzačního činidla použije hydridu alkalického kovu, s výhodou natriumhydridu.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako bazického kondenzačního činidla použije amidu alkalického kovu, s výhodou natriumamidu.