



A OBJEVY
ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

238621
(11) (B2)

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

(22) Přihlášeno 06 04 82
(21) (PV 2458-82)

(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

(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

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.

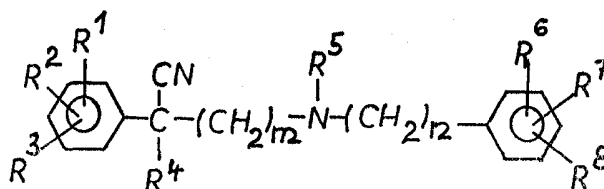
Je již známa řada derivátů 7-kyan-1,7-difenyl-3-azaalkanu (srov. německý patentní spis 1 154 810). Jako nejúčinnější z těchto sloučenin se dosud ukázal Verapamil, tj. 1,7-bis-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylaza-7-

2

-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.

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



(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 skupinu, ethylenedioxy skupinu nebo 1,3-dioxatetra-methylenovou skupinu,

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

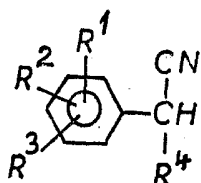
m a n jsou stejné nebo rozdílné a znamenají čísla od 2 do 4, jakož i jejich soli s fyziologicky použitelnými kyselinami.

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.

Symbole R^1 až R^5 , jakož i R^6 až R^8 představují výhodně atomy vodíku nebo alkoxykupiny, zejména methoxykupiny, 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).

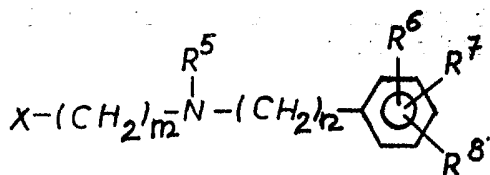
Podle předloženého vynálezu se nové sloučeniny obecného vzorce I vyrábějí tak, že se fenylacetonitrily obecného vzorce II



(II)

v němž

R^1 až R^4 mají shora uvedený význam, uvádějí v reakci s 1-fenylazaalkany obecného vzorce III



(III)

v němž

R^5 až R^8 , jakož i m a n mají shora uvedený význam a

X znamená odštěpující se skupinu, a takto získané sloučeniny se popřípadě a když jeden nebo několik zbytků R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 nebo R^8 představuje alkoxykupinu, 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 fenylacetonitril obecného vzorce II s kyselou skupinou CH metaluje

v inertním rozpouštědle působením báze a poté se uvádí v reakci se sloučeninami obecného vzorce III. Popřípadě lze postupovat také tak, že se báze přidá k roztoku sloučenin vzorce II a III.

Jako báze přicházejí v úvahu hydridy alkalických kovů, hydroxidy alkalických kovů, alkoxydy 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 katalyzátory fázového přenosu se používají kvartérní amoniové a fosfoniové soli nebo crown ethery.

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 až 150°C .

Deriváty ω -kyan-1, ω -difenylazaalkanu 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, bortrihalogenidů (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 funkcí onemocnění srdečního a oběhového systému, jakož i kardiomyopatie a angiopatie. Tyto sloučeniny jsou kardioprotektivní při hypoxických, popřípadě ischemických onemocnění srdce a při poškození srdečního svalu, které je jiného původu než koronárního, jakož i při tachykardiích a poruchách srdečního rytmu. Na základě jejich antihipertenzních 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, močovodu a žaludečního 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 důkazům 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). O 5 hodin později se zvířata narkotizují pomocí sodné soli thiobutabarbitálu (100 mg/kg i. p.). Jako látka způsobující arytmie slouží akonitin, který 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 arytmií. Výskyt arytmií je možno v závislosti na dávkách pomocí antiarytmik oddálit. 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: Creatinfosphat in: Bergmeyer, H. U., Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim, 2, 1825—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 a zvířat, která byla předem ošetřena testovanou látkou ve srovnání s neošetřenými hypoxickými kontrolními zvířaty.

Jako srovnávací látka sloužil 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 přidavku chloridu hořečnatého (konečná koncentrace 10 mmol/litr) a kolagenu (konečná koncentrace 0,02 mg/ml) na Bornově agregometru Mk 3. 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 sloužil 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 albumínu. Po sensibilizační periodě asi 48 hodin se zvířatům orálně podávají testované sloučeniny. Po různých dobách latence (2, 6, 12 a 24 hodin) se pokusným 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⁾				
	2 h	R. W. ²⁾	6 h	R. W. ²⁾	24 h
3	24,9	0,93	14,1	1,46	18,7
19	7,5	3,09	19,8	1,04	46,4
20	3,7	6,27	6,6	3,12	12,5
25	6,8	3,41	10,2	2,02	46,4
49	10,3	2,25			58,3
Verapamil	23,2	1,00	20,6	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 mg/kg)
aplikace: perorálně

sloučenina z příkladu číslo	prodloužení doby infúze akonitinu (Δ %)	sloučenina z příkladu číslo	prodloužení doby infúze akonitinu (Δ %)
3	122	24	68
5	107	25	186
7	88	46	54
8	88	47	104
12	128	53	63
13	188	58	53
14	98	59	61
15	88	61	69
16	61	62	86
19	50	63	70
23	86	67	65
		70	59
		72	96
		75	71
		Verapamil	29 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 hod. 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 příkl. číslo	% potlačení 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 prodloužují dobu infuze akonitinu o 50 % (sloučenina z příkladu 19) až o 188 procent (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. výrazný kardioprotektivní účinek.

Zvláště silně účinné jsou sloučeniny z příkladů 3, 5 a 75. Verapamil nemá až do 40 mg/kg za zvolitelných podmínek, při kterých se pokus prováděl, žádný významný chránicí 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 tolerovatelné 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 obvyklým způsobem orálně nebo parenterálně.

Dávka účinné látky závisí na stáří, stavu a hmotnosti pacienta, jakož i na způsobu

aplikace. Zpravidla činní 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: Pharmazeutische 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

1,7-bis-(3-ethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyanonadekan

V tříhrdlé baňce, která je opatřena míchadlem, kapací nálevkou, zpětným chladičem a teploměrem, se rozpustí 20,4 g (0,06 molu) 1-kyan-1-(3-ethoxyfenyl)tridekanu (vyrobeného alkylací 3-ethoxyfenylacetonitrilu s 1-bromdekanem za katalýzy katalyzátorem fázového přenosu) a 16,9 g (0,06 mol) 1-chlor-4-methylasa-6-(3-ethoxyfenyl)hexanu [vyrobeného analogicky podle Arzneim.-Forsch. 28 (II), 2048 (1978) z N-methyl-β-(3-ethoxyfenyl)ethylaminu a -brom-3-chlorpropanu] ve 100 ml absolutního toluenu. Potom se při teplotě 100 až 110 °C za míchání během 30 minut přikape 9,3 g (0,07 mol) 30% suspenze amidu sodného v toluenu a reakční směs se míchá dalších 90 minut za varu pod zpětným chladičem. Získaný reakční roztok se potom vylije do 200 ml ledové vody, toluenová fáze se oddělí a dvakrát se promyje vodou. Toluenový roztok se smísí s přísadkou potřebného množství chlorovodíkové kyseliny, toluen se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z acetonu. Získá se 29,7 g (82 %) hydrochloridu. Teplota tání 132 až 134 °C.

Analogickým způsobem se získají sloučeniny uvedené v následujících příkladech:

Příklad 2

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

Příklad 3

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

Příklad 5

1,7-difenyl-3-methylasa-7-kyanonadekan-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)nondekan-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-kyanhexadekan-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-methoxy-fenyl)hexadekan

Analýza:

vypočteno:

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

nalezeno:

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

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)nonadekan-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-ethylendioxyfenyl)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-methoxyfenyl)-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-kyan-7-(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-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-methoxyfenyl)-3-methylasa-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:

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-n-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-kyannonadekan.

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.

Příklad 40

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

Příklad 41

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

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-me-
thylasa-7-kyannonadekan

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.

Příklad 45

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

Příklad 46

1,7-bis-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methyl-
asa-7-kyannonadekan

Ve tříhrdlé baňce, která je opatřena mí-
chadlem, kapací nálevkou a zpětným chla-
dičem se rozpustí 34,5 g (0,1 mol) α-dodecyl-
veratrylkyanidu v 15 ml toluenu při teplotě
40 °C. K tomuto roztoku se přidá 26 g práš-
kového hydroxidu draselného a 0,2 g tetra-
butylamoniumjodidu. Potom se za míchání
přidá roztok 27 g (0,1 mol) N-methyl-N-ho-
moveratrylamino-γ-chlorpropanu ve 20 ml to-
luenu tak, aby reakční teplota nepřesáhla
90 °C. Po dokončení tohoto přídávku se re-
akční směs dále míchá 2,5 hodiny při této
teplotě. Ochlazená reakční směs se promyje
100 ml vody. Po oddestilování rozpouštědla
55 g konečného produktu ve formě žlutého
oleje. Hydrogenoxalát této sloučeniny taje
při 93 až 96 °C.

Analogickým způsobem se získají následu-
jící sloučeniny:

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-
-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-hydrochlo-
rid, teplota tání 109 až 112 °C.

Příklad 51

1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylasa-7-
-kyan-7-(3-ethoxyfenyl)nonadekan-hydro-
chlorid, 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-
an-7-(3,4,5-trimethoxyfenyl)heptadekan-ami-
dosulfonát, teplota tání 97 až 100 °C.

Příklad 54

1,6-bis-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylasa-
-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-methyl-
asa-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-me-
thylasa-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-methyl-
asa-7-kyan-nonadekan.

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-ethyleendioxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-(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, 4,8 % 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-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-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),

$[\alpha]_{589nm}^{20} = +7^\circ$ (benzen, $c = 30$ mg/ml).

Příklad 79

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

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

20,7 g (0,1 mol) 3,4,5-trimethoxyfenylacet-
tonitrilu se při teplotě 40 °C rozpustí v 15 ml
toluenu a k roztoku se přidá 52 g (0,8 mol)
85% práškového hydroxidu draselného a 0,2
gramu tetrabutylamoniumjodidu. Potom se za
míchání přidá roztok 26,3 g (0,1 mol) tride-
cylbromidu ve 20 ml toluenu tak, aby reakč-
ní teplota nepřesáhla 90 °C. Po ukončení při-
davku se reakční směs dále míchá 2 hodiny
při této teplotě a potom se přidá roztok
24,2 g (0,1 mol) 1-chlor-4-methylasa-6-(3-
methoxyfenyl)hexanu ve 20 ml toluenu při
teplotě 90 °C. Reakční směs se míchá další 3
hodiny při teplotě 90 °C, po ochlazení se
přidá 100 ml vody a toluenová fáze se od-
dělí. Po oddestilování rozpouštědla se získá
surová báze ve formě žlutého oleje, která 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:

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

nalezeno:

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

Příklad 86

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

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.

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 způso-
bem 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 [®] (chemicky čistá
kyselina křemičitá v submikro-
skopické jemné formě)

6,75 mg bramborového škrobu (ve for-
mě 6% škrobového mazu).

Příklad 89

Obvyklým způsobem se vyrobí dražé ná-
sledujícího složení:

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

Základní hmota pro přípravu jader dražé
sestává z 9 dílů kukuřičného škrobu, 3 dílů

laktózy a 1 dílu Luviskolu [®] VA 64 (kopo-
lymer vinylpyrrolidonu a vinylacetátu 60 :
: 40, srov. Pharm. Ind. 1962, 586). Zcukerna-
tělá 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 rezis-
tentním vůči účinkům žaludeční šťávy.

Příklad 90

10 g sloučeniny z příkladu 3 se rozpustí
v 5 000 ml vody za přidavku chloridu sodné-
ho a k roztoku se přidá 0,1 N hydroxidu sod-
ného 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-
-7-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), 3-pentadekadien.

Analýza:

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Příklad 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.

Příklad 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 % N, 6,1 % S.

Příklad 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.

Příklad 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.

Příklad 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.

Příklad 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.

Příklad 107

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

Příklad 108

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

Analýza:

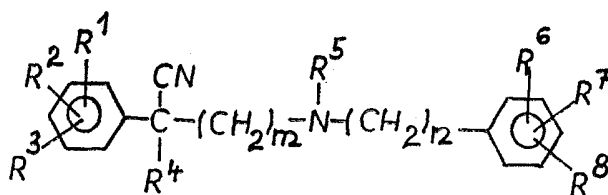
vypočteno:

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

(I)

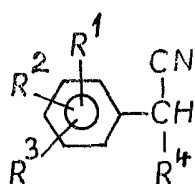
v němž

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 methylenedioxy skupiny, ethylenedioxy skupiny 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

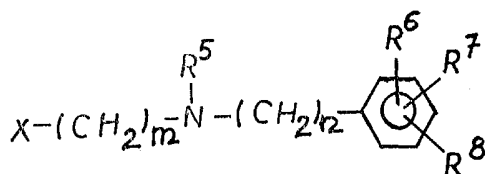
m a n jsou stejné nebo rozdílné a znamenají čísla od 2 do 4, jakož i jejich soli s fyziologicky použitelnými kyselinami, vyznačující se tím, že se fenylacetonitrily obecného vzorce II



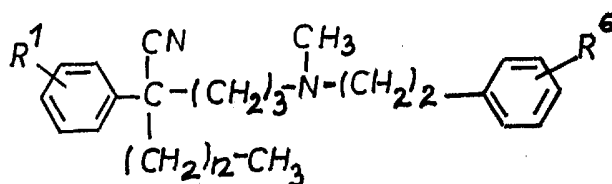
(II)

v němž

R¹ až R⁴ mají shora uvedený význam, uvádějí v reakci s 1-fenylazaalkany obecného vzorce III



(III)



(I)

v němž

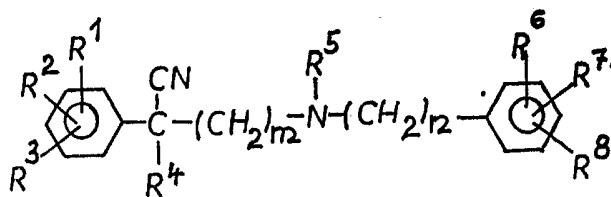
R¹ znamená atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R⁶ 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 II a III, za vzniku derivátů ω-kyan-1,ω-difenylazaalkanu obecného vzorce I



(I)

v němž

R¹, R², R³, R⁶, R⁷ a R⁸ jsou stejné nebo různé a znamenají atomy vodíku, atomy chloru, hydroxylové skupiny, trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, nitroskupiny nebo alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž také vždy dva zbytky v sousední poloze mohou společně tvořit methylenedioxy skupinu, ethylenedioxy skupinu nebo 1,3-dioxatetramethylenovou skupinu,

R⁴ znamená přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s 9 až 15 atomy uhlíku, který popřípadě obsahuje alespoň jednu nenasycenou vazbu,

R⁵ 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.