

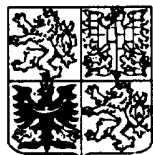
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

280 881

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2552-91**

(22) Přihlášeno: 16. 08. 91

(30) Právo přednosti:
16. 08. 90 US 90/568384
24. 06. 91 US 91/719873

(40) Zveřejněno: 18. 03. 92

(47) Uděleno: 08. 03. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17. 04. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

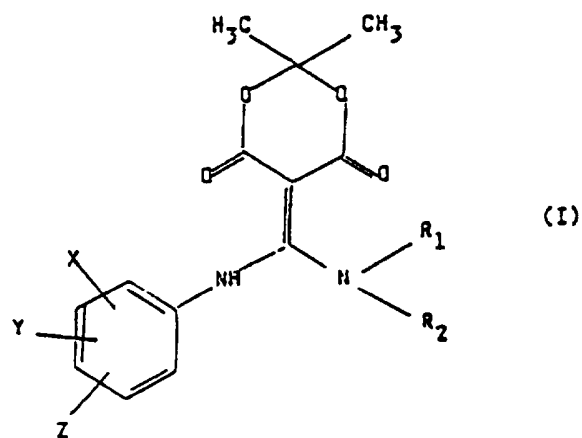
(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 319/06
A 61 K 31/335

(73) Majitel patentu:
AMERICAN HOME PRODUCTS
CORPORATION, New York, NY, US;

(72) Původce vynálezu:
Fobare William Floyd, Hamilton, NJ, US;
Strike Donald Peter, St. Davids, PA, US;

(54) Název vynálezu:
Diaminomethylendioxandionové deriváty

(57) Anotace:
Řešení se týká diaminomethylendioxandiono-
vých derivátů obecného vzorce I, jakož i solí
těchto sloučenin, přijatelných z farmaceutické-
ho hlediska, které jsou účinné jako inhibitory
ACAT, cholesterolacyltransferázy, z nichž
některé mají antioxidační vlastnosti.



Diaminomethyldioxandionové deriváty

Oblast vynálezu

Vynález se týká diaminomethyldioxandionových derivátů s inhibičním účinkem na cholesterolacyltransferázu acylkoenzymu A (ACAT). Sloučeniny tohoto typu snižují vstřebávání cholesterolu a omezují vznik aterosklerózy.

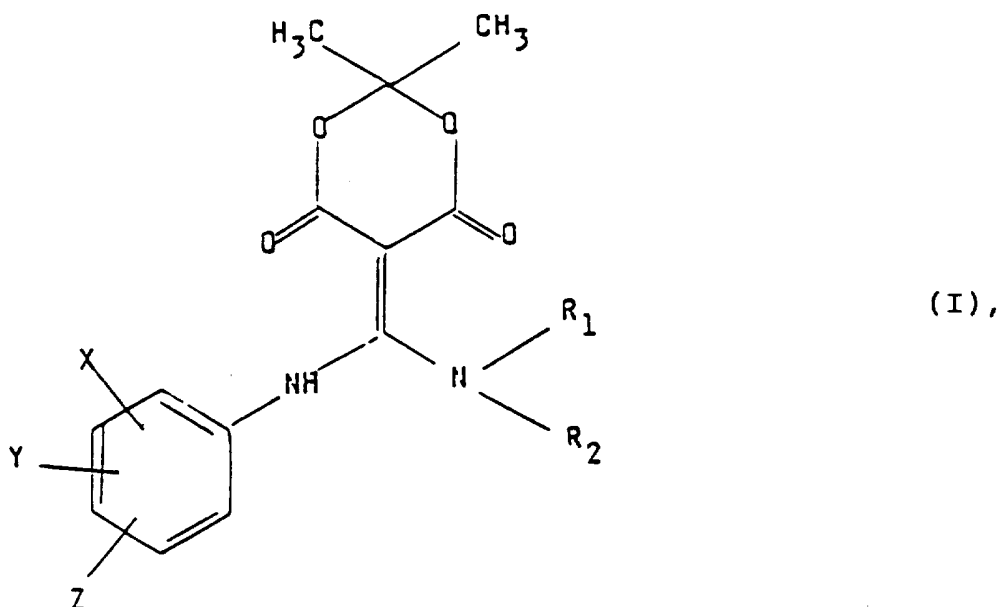
Dosavadní stav techniky

Ateroskleróza je nejběžnější forma arteriosklerózy, při níž dochází ke tvorbě fosfolipidů a ukládání esterifikovaného cholesterolu ve velkých a středních tepnách, v důsledku toho ztrácejí tepny svou elasticitu a tím i pevnost. Tyto neelastické a často uzavřené tepny jsou nejobvyklejší příčinou ischemické srdeční choroby.

ACAT je důležitý enzym pro esterifikaci cholesterolu v buňkách. Studie tohoto enzymu v buněčných kulturách, popsané v publikaci M. S. Brown, J. Biol. Chem., 1980, 617, 458, prokázaly, že vzestup účinnosti ACAT je možno pozorovat za přítomnosti lipoproteinů s vysokým množstvím cholesterolu. Řízení ACAT napomáhá zábraně vstřebávání cholesterolu střevní sliznicí a tato látka také napomáhá regeneraci aterosklerotického poškození cév.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je nová skupina diaminomethyldioxandionových derivátů obecného vzorce I



kde

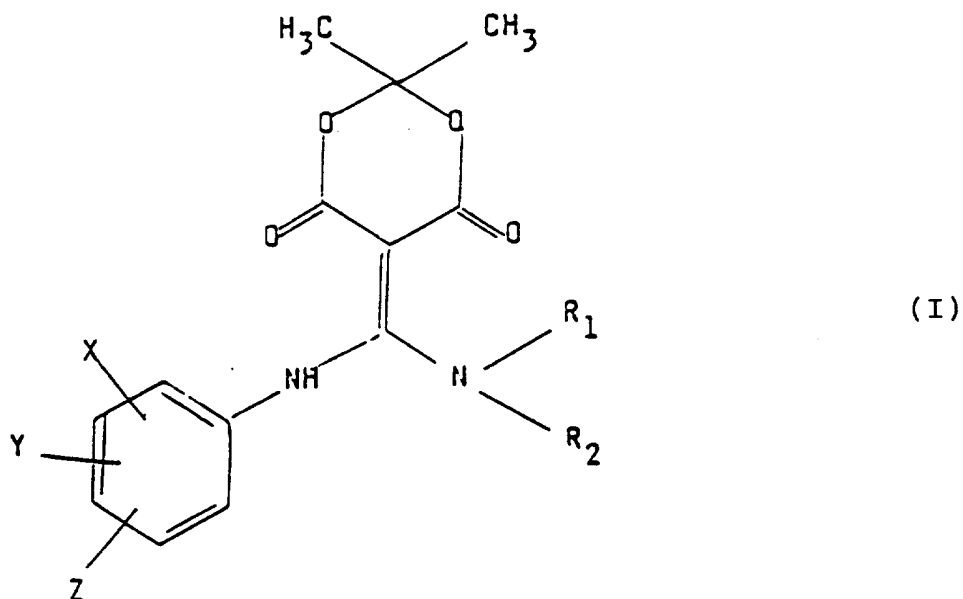
X, Y a Z znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, karboxyl, tri-fluormethyl, aminoskupinu, alkylaminoskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, dialkylaminoskupinu s každou alkylovou částí o 1 až 6 atomech uhlíku, alkyl nebo alkoxy vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, nebo fenylalkoxy skupinu o 7 až 10 atomech uhlíku v celé skupině,

- R_1 znamená alkyl, hydroxyalkyl nebo alkenyl vždy o 1 až 18 atomech uhlíku, cykloalkyl o 5 až 8 atomech uhlíku, fenylcykloalkyl s cykloalkylovou částí o 5 až 8 atomech uhlíku, 1-hydroxymethylfenethyl, 1-(terc.butyl)dimethylsilyloxymethylfenethyl, 1-(terc.butyl)dimethylsilyloxymethylisopentyl, 1-hydroxymethylisopentyl, fenyl, benzyl nebo substituovaný fenyl nebo benzyl, v němž substituentem je alkyl nebo alkoxy vždy o 1 až 12 atomech uhlíku, kyanoskupina, trifluormethyl, aminoskupina, alkylaminoskupina o 1 až 6 atomech uhlíku, dialkylaminoskupina s každou alkylovou částí o 1 až 6 atomech uhlíku, nitroskupina, fenyl, benzyl, fenethyl, dále může R_1 znamenat thienyl, imidazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, fenylalkylpiperidinyl s alkylovou částí o 1 až 6 atomech uhlíku nebo morfolinovou skupinu,
- R_2 znamená alkyl o 1 až 18 atomech uhlíku, cykloalkyl o 5 až 8 atomech uhlíku, fenyl, benzyl nebo substituovaný fenyl nebo benzyl, kde substituentem je alkyl nebo alkoxy vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, atom halogenu, kyanoskupina, trifluormethyl, aminoskupina, nitroskupina, alkylaminoskupina o 1 až 6 atomech uhlíku nebo dialkylaminoskupina o 1 až 6 atomech uhlíku v každé alkylové části,

jakož i soli těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

Atomem halogenu může být atom chloru, bromu, fluoru nebo jodu, s výhodou fluoru. Soli, přijatelné z farmaceutického hlediska, jsou odvozeny od známých anorganických nebo organických kyselin, jako jsou kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná, fosforečná, methansulfonová, ethansulfonová, hydroxyethansulfonová, toluensulfonová, naftalensulfonová, mravenčí, octová, propionová, šťavelová, jantarová, glykolová, mléčná, malonová, vinná, citronová, askorbová, maleinová, hydroxymaleinová, pyrohroznová, fenylactová, benzoová, p-aminobenzoová, p-hydroxybenzoová, salicylová, sulfanilová a podobně.

Z těchto látek jsou výhodnými sloučeninami na bázi své účinnosti in vitro i in vivo sloučeniny následujícího obecného vzorce I



kde

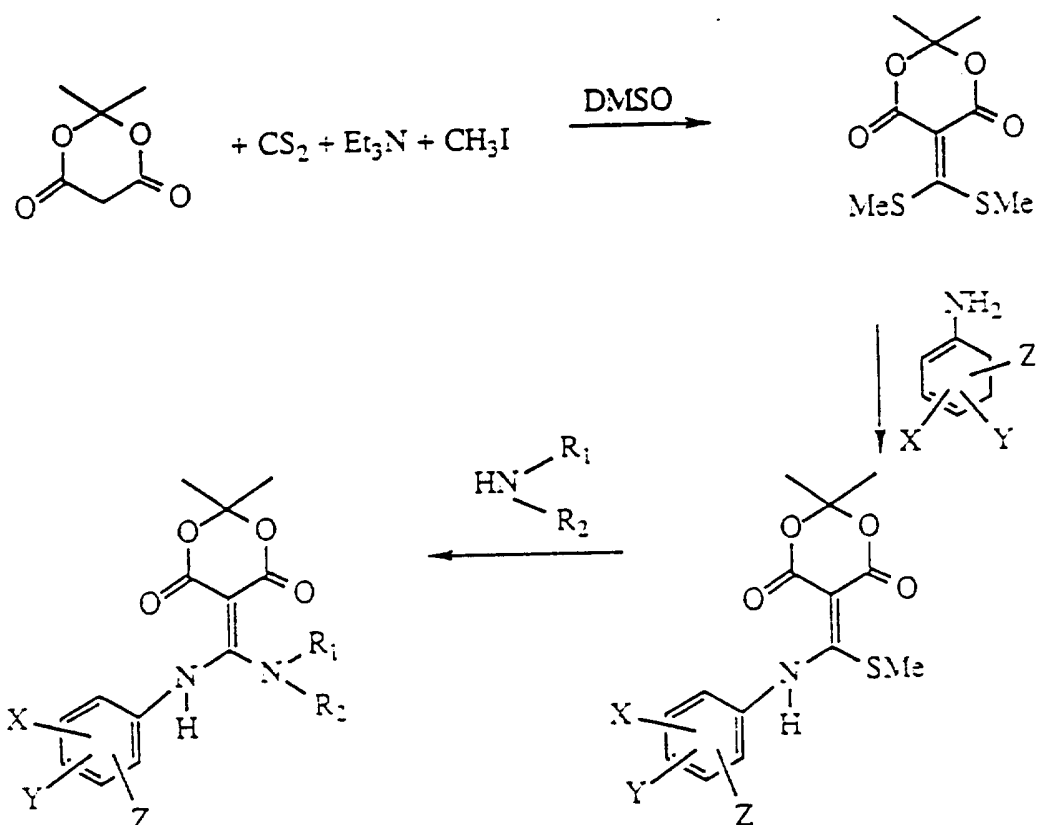
X, Y a Z znamenají nezávisle na sobě alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxy o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxyskupinu, dialkylaminoskupinu s každou alkylovou částí o 1 až 6 atomech uhlíku nebo araloxyskupinu o 7 až 10 atomech uhlíku,

R₁ znamená alkyl o 1 až 18 atomech uhlíku, 1-(terc.butyl)dimethylsilyloxymethylfenethyl, 1-(terc.butyl)-dimethylsilyloxymethylisopentyl, fenylcykloalkyl s cykloalkylovou částí o 5 až 8 atomech uhlíku nebo hydroxyalkyl o 1 až 18 atomech uhlíku,

R₂ znamená benzyl, substituovaný alkylovou skupinou nebo alkoxykupinou, přičemž tyto skupiny obsahují vždy 1 až 6 atomů uhlíku,

jakož i soli těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

Sloučeniny podle vynálezu se připravují přeměnou 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu na odpovídající 5-bis-(methylthio)-methylenový derivát působením sirouhlíku a methyljodidu v dimethylsulfoxidu za přítomnosti báze, například triethylaminu, s následující náhradou methylthioskupiny zbytkem požadovaného aminu podle následujícího schématu:



Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Metoda A

Příklad 1

3-/(Dihexylamino)/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3, -dioxan-4,6-dion

Postup 1

K roztoku 2,0 g, 0,05 mmol 5-/bis(methylthio)methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu-1 ve 40 ml terc.butanolu se přidá 1,23 g, 8,05 mmol 2,4-dimethoxyanilinu. Reakční směs se nechá míchat 24 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se zchladí na teplotu místnosti a zředí se hexanem. Pevný podíl se odfiltruje a užije bez dalšího čištění. Ve výtěžku 81 % se získá 2,3 g produktu.

Postup 2

K roztoku 0,6 g, 1,7 mmol 3-/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-methylthiomethylen)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu ve 22 ml směsi terc.butanolu a acetonitrilu v poměru 50:50 se přidá 0,395 ml, 1,7 mmol trimethylaminu. Reakční směs se zahřívá 4 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se zchladí na teplotu místnosti a zředí směsí hexanu a ethylacetátu v poměru 50:50, načež se zfiltruje přes vrstvu celitu a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá olejová kapalina, která se chromatografuje na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs ethylacetátu a hexanu v poměru 1:1, čímž se ve výtěžku 70 % získá 0,72 g pevného produktu s teplotou tání 156 až 157 °C. $R_f = 0,09$ při chromatografii na tenké vrstvě při použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:1.

IR (KBr) 2830, 1696, 1645, 1512, 1208, 940 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,33 (s, 1H, nahraditelný), 7,06 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,49 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 6,44 (dd, 1H, $J = 2,6, 8,7$ Hz), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,21 (m, 4H), 1,64 (s, 6H), 1,59 (s, 4H), 1,27 (m, 12H), 0,87 (t, 6H, $J = 6,7$ Hz).

Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$:

vypočteno: C 66,10, H 8,63, N 5,71 %,
nalezeno: C 66,09, H 8,46, N 5,70 %.

Metoda B

Příklad 2

5-/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-///4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/-methyl/heptylamino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Postup 1

K roztoku 37 ml 0,25 mol 1-heptylaminu, 36 ml 0,26 mol triethylaminu ve 300 ml chloroformu se přidá po kapkách 49,6 ml, 0,25 mol 4-terc.butylbenzoylchloridu. Reakční směs se míchá 20 hodin při teplotě místnosti a pak se vlije do vody. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se dvakrát promyje vodou. Chloroformová vrstva se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získaný produkt se užije bez dalšího čištění.

Postup 2

K roztoku 68,8 g, 0,25 mol amidu z postupu 1 ve 400 ml bezvodého toluenu se přidá 105 ml 70% červení Al v toluenu po kapkách. Reakční směs se míchá půl hodiny při teplotě místnosti a pak se zahřívá 15 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Roztok se zchladí, reakce se zastaví přidáním nasyceného chloridu amonného a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve vodném roztoku kyseliny chlorovodíkové a amonná sůl se extrahuje třikrát chloroformem, organické extrakty se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Sůl se nechá krystalizovat z etheru, odfiltruje a promyje etherem. Amonná sůl se pak alkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a třikrát se extrahuje etherem, vysušeným síranem sodným, načež se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Amin se užije jako takový bez dalšího čištění.

Postup 3

K roztoku 0,6 g, 1,7 mmol 3-/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-methylthiomethylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu podle metody A, postup 1, ve 20 ml směsi acetonitrilu a terc.butanolu v poměru 50:50 se přidá 0,44 g, 1,7 mmol N-4-terc.butylbenzyl-N-heptylaminu podle postupu 2, 0,27 g, 0,8 mmol síranu rtuťnatého a 0,23 ml, 1,7 mmol triethylaminu. Roztok se zahřívá 4 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se zchladí na teplotu místnosti. Pak se roztok zředí ethylacetátem a zfiltruje přes celit. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a produkt se chromatografuje na silikagelu při použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 1:1, čímž se ve výtěžku 85 % získá 0,81 g pevného bílého produktu s teplotou tání 100 až 103 °C. Produkt je homogenní při chromatografii na tenké vrstvě (TLC) a při spektroskopických zkouškách.

$R_F = 0,23$ při TLC při použití hexanu a ethylacetátu v poměru 1:1.
IR (KBr) 2950, 1700, 1630, 1512, 1208, 1035, 931 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, 7,23 9d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,46 (d, 1H), $J = 2,6$ Hz), 6,37 (dd, 1H, $J = 2,6, 8,6$ Hz), 4,40 (široký s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,31, 9s, 9H), 1,17 (široký s, 10H), 0,84 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz).

Analýza pro $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6$:

vypočteno: C 69,94, H 8,18, N 4,94 %,
nalezeno: C 69,18, H 8,20, N 4,95 %.

Metoda C

Příklad 3

5-/(dihexylamino)/(4-fluorfenyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Postup 1

K roztoku 2,0 g, 0,85 mmol 5-/bis(methylthio)methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu-1 ve 30 ml terc.butanolu se přidá 0,76 ml, 8,05 mmol 4-fluoranilinu. Reakční směs se míchá 48 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zchladí na teplotu místnosti a zfiltruje. Ve výtěžku 1,97 g (79 %) se získá výsledný produkt jako žlutá pevná látka, která se oddělí a užije bez dalšího čištění.

Postup 2

K roztoku 0,6 g, 1,9 mmol 3-/(4-fluorfenyl)amino/methylthiomethylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu v 16 ml směsi acetonitrilu a terc.butanolu v poměru 50:50 se přidá 0,44 ml, 1,9 mmol dihexylaminu, 0,31 g, 1 mmol síranu měďnatého a 0,27 ml, 1,9 mmol triethylaminu. ROztok se míchá 4 hodiny při teplotě varu pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs zchladí na teplotu místnosti, zředí se ethylacetátem a zfiltruje se přes celit. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a produkt se čistí chromatografií na silikagelu při použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:1, čímž se ve výtěžku 70 % získá 0,60 g bílé pevné látky s teplotou tání 145 až 147 °C, která je homogenní při spektroskopických zkouškách.

$R_f = 0,17$ při TLC, směs ethylacetátu a hexanu 1:1.

IR (KBr) 2968, 2940, 2870, 1699, 1645, 1513, 1345, 1220, 1082, 839 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,08 (široký s, 1H, nahraditelný), 7,08 (m, 4H), 3,16 (t, 4H, $J = 7,2$ Hz), 1,64 (s, 6H), 1,57 (m, 4H), 1,24 (široký s, 12H), 0,85 (t, 6H, $J = 6,8$ Hz).

Analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O}_4$:

vypočteno: C 66,96, H 8,26, N 6,25 %,
nalezeno: C 66,80, H 8,15, N 6,15 %.

Metoda D

Příklad 4

5-/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-III4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/-methyl/(1-methylhexyl)amino/-methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Postup 1

N-terc.butylbenzyl-N-(1-methylhexyl)amin se získá stejným způsobem jako v příkladu 2, postupem 1 a 2 při použití 4-terc.-butylbenzoylchloridu a 2-aminoheptanu jako výchozích látek.

Postup 2

K roztoku 0,62 g 1,75 mmol $5-/(2,4\text{-dimethoxyfenyl})\text{amino}/\text{-methylthiomethylen}/\text{-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu}$ z metody A, postupu 1 v 6 ml směsi acetonu a terc.butanolu v poměru 50:50 se přidá 0,46 g, 1,75 mmol N-4-(2,2-dimethylethyl)benzyl-N-heptylaminu, získaného podle příkladu 2, postup 2 při použití 2-aminoheptanu a 4-(2,2-dimethylethyl)benzoylchloridu, dále se přidá 0,31 g, 1,05 mmol síranu rtuťnatého a 0,25 ml, 1,75 mmol triethylaminu. Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem. Pak se roztok zchladí na teplotu místnosti, zředí se ethylacetátem, zfiltruje přes celit a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Produkt se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití hexanu a ethylacetátu v poměru 2:1, čímž se ve výtěžku 75 % získá 0,87 g žluté pevné látky s teplotou tání 86 až 89 °C, látka je spektroskopicky homogenní.

RF = 0,21, hexan a ethylacetát v poměru 1:1.

IR (KBr) 2960, 1635, 1565, 1515, 1465, 1210, 935 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (d, 2H, $J = 7,89$ (Hz)), 7,32 (široký m, 2H), 7,12 (d, 2H, $J = 9,28$ Hz), 6,36 (m, 3H), 4,64 (široký s, 2H), 4,30 (široký m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,78 (široký m, 2H), 1,58 - 1,25 (m, 18H), 0,86 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz).

Analýza pro $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6$:

vypočteno: C 69,94, H 8,18, N 4,94 %,

nalezeno: C 69,01, H 8,03, N 4,77 %.

Metoda E

Příklad 5

5-///4-(dimethylamino)fenyl/amino/-///4-(1,1-dimethylethyl)-fenyl/methyl/heptylamino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Postup 1

K roztoku 0,74 g, 3,0 mmol 5-/bis(methylthio)methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu-1 v 10 ml acetonitrilu se přidá 0,41 g, 3,0 mmol N,N-dimethyl-1,4-fenylendiaminu. Reakční směs se zahřívá 18 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se zchladí na teplotu místnosti, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se nechá překrystalovat ze směsi ethylacetátu a hexanu, čímž se ve výtěžku 77 % získá 0,773 g tmavě zeleného prášku, který se užije bez dalšího čištění a bez charakterizace.

Postup 2

K roztoku 0,59 g, 1,75 mmol $/(2,4\text{-dimethylfenyl})\text{amino}/\text{-methylthiomethylen}(-2,2\text{-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu}$ z metody E, postup 1 v 6 ml směsi acetonitrilu a hexanu v poměru 50:50 se přidá 0,46 g, 1,75 mmol N-4-(dimethylethyl)benzyl-N-heptylaminu, 0,31 g 1,75 mmol síranu rtuťnatého a 0,25 ml triethylaminu. Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem a pak se zchladí na teplotu místnosti. Pak se směs zředí ethylacetátem a zfiltruje se přes vrstvu celitu. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na silikagelu, jako eluční činidlo se užije nejprve směs hexanu a ethylacetátu v poměru 1:2 a pak směs týchž rozpouštědel v poměru 1:9, čímž se ve výtěžku 88 % 0,84 g spektroskopicky čisté, žluté pevné látky s teplotou tání 103 až 106 °C.

$R_F = 0,12$ při TLC, ethylacetát a hexan 1:1.

IR (KBr): 2950, 1622, 1515, 1348, 1196, 1078, 920 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,24 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,96 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,60 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,39 (široký s, 2H), 3,09 (široký m, 2H), 2,93 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 1,31 (s, 9H), 1,25 - 1,15 (m, 10H), 0,85 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz)

Analýza pro $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4$:

vypočteno: C 72,10, H 8,62, N 7,64 %,

nalezeno: C 72,21, H 8,63, N 7,77 %.

Metoda F

Příklad 6

5- $/(2,4\text{-dimethoxyfenyl})\text{amino}/\text{-heptyl}/4\text{-}/(3\text{-methylbutyl})\text{oxy}/\text{-fenyl/methyl/amino/methylen}/-2,2\text{-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion}$

Postup 1

K roztoku 30 g, 0,18 mol ethyl-4-hydroxybenzoátu ve 200 ml DMSO se přidá 24,9 g bezvodého uhličitanu draselného a 21,6 ml, 0,18 mol 1-brom-3-methylbutanu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a pak ještě 14 hodin při teplotě místnosti a pak ještě 14 hodin při teplotě 70 °C. Pak se směs vlije do ethylacetátu a čtyřikrát promyje vodou, organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se užije bez čištění nebo charakterizace.

Postup 2

Ester, získaný v metodě F, postup 1, se rozpustí ve 200 ml ethanolu a přidá se 8,8 g, 0,22 mol hydroxidu sodného v 70 ml vody. Reakční směs se míchá 19 hodin při teplotě místnosti, pak se ethanol odpaří za sníženého tlaku a odparek se přidá ke 300 ml vody. Vodná vrstva se dvakrát promyje ethyletherem a pak se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Pak se vodná vrstva třikrát extrahuje ethylacetátem, organické extrakty se spojí,

vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se užije jako takový bez dalšího čištění nebo charakterizace.

Postup 3

Kyselina, připravená metodou F v postupu 2, se rozpustí ve 200 ml chloroformu a při teplotě 0 °C se v průběhu půl hodiny přidá 23,3 ml, 0,26 mol oxalylchloridu. Směs se nechá ještě půl hodiny stát při téže teplotě a pak se nechá v průběhu 24 hodin zteplat na teplotu místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a destilací ve vakuu při tlaku 26 Pa se získá 33 g oleje s teplotou varu 120 až 122 °C, který se užije bez další charakterizace nebo čištění.

Postup 4

K roztoku 10,6 ml, 72 mmol 1-aminoheptanu ve 300 ml methylenchloridu a 10,0 ml, 72 mmol triethylnitrilu při teplotě 0 °C se přidá 15 g, 66 mmol 4-/(4-methylpentyl)-oxy/benzoylchloridu. Reakční směs se míchá 1/4 hodiny při teplotě 0 °C a pak 16 hodin při teplotě místnosti. Pak se reakční směs vlije do methylenchloridu a směs se třikrát promyje vodou. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Produkt se užije bez další charakterizace nebo čištění.

Postup 5

K roztoku 19,8 g, 65 mmol amidu z metody F, postup 4, ve 400 ml toluenu se při teplotě 0 °C přidá 47,7 ml, 0,162 mol červení Al v průběhu 10 minut. Pak se roztok zahřívá 6 hodin a po zchlazení se reakce zastaví přidáním nasyceného chloridu amonného a toluen se odpaří za sníženého tlaku. K odparku se přidá 3N HCl do pH 2. Odparek se třikrát extrahuje chloroformem, extrakty se spojí, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Hydrochlorid se promyje ethyletherem a zfiltruje, načež se alkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a třikrát extrahuje ethyletherem. Ethylether se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Výsledný amin se užije bez dalšího čištění nebo charakterizace.

Postup 6

K roztoku 0,78 g, 2,2 mmol 5-/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-5-methylthiomethylen-2,2-dimethyl-1,3-dioxanu-4,6-dionu v 8 ml směsi acetonitrilu a terc.butanolu v poměru 50:50 se přidá 0,67 g, 2,3 mmol N-/(4-methylpentyl)-oxy/fenylmethyl-N-heptylaminu, 0,38 g, 1,32 mmol síranu rtuťnatého a 0,3 ml, 2,2 mmol triethylnitrilu. Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem, pak zchladí na teplotu místnosti, zředí se ethylacetátem a zfiltruje přes celit. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs ethylacetátu a hexanu v poměru 1:1 a pak v poměru 4:1, čímž se ve výtěžku 95 % získá 1,25 g bledě-žluté pevné látky s teplotou tání 67 až 70 °C.

$R_F = 0,12$, TLC, ethylacetát a hexan 1:1.

IR (KBr) 2940, 2888, 1710, 1640, 1522, 1215, 1042, 938 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,86 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,46 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 6,38 (m, 1H), 4,34 (široký s, 2H), 3,98 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,70 - 1,65 (m, 8H), 1,30 - 1,16 (m, 10H), 0,96 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz), 0,85 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

Analýza pro $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_7$:

vypočteno: C 68,43, H 8,11, N 4,69 %,

nalezeno: C 68,42, H 8,36, N 4,67 %.

Metoda G

Příklad 7

5-/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-/4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl/-methyl/(1-methylhexyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Postup 1

N-4-/(2,2-dimethylpropyl)fenyl/methyl-N-1-methylhexylamin se získá podle publikace J. Med. Chem. 1986, 29, 1131 při použití 2-aminoheptanu a 4-neopentylbenzenu, jako výchozích látek.

Postup 2

K roztoku 0,71 g, 2,0 mmol 5-/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-5-methylthiomethylen-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu v 6 ml směsi acetonitrilu a terc.butanolu v poměru 50:50 se přidá 0,55 g, 2,0 mmol N-4-neopentylbenzyl-N-2-heptylaminu, získaného podle metody G, postup 1, 0,35 g, 1,2 mmol síranu rtuťnatého a 0,28 ml, 2,0 mmol triethylnitrilu. Reakční směs se zahřívá 18 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se zchladí na teplotu místnosti, zředí ethylacetátem, zfiltruje přes celit a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití ethylacetátu a hexanu nejprve v poměru 1:1 a pak v poměru 4:1, čímž se po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu ve výtěžku 88 % získá 1,02 g spektrograficky homogenní bílé pevné látky s teplotou tání 157 až 158 $^{\circ}\text{C}$.

$R_F = 0,07$ při TCL, ethylacetát a hexan 1:1.

IR (KBr) 2960, 1703, 1640, 1569, 1516, 1211, 938 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 6,34 (m, 2H), 4,64 (široký s, 2H), 4,25 (široký m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,45 (s, 2H), 1,76 - 1,19 (široký m, 17H), 0,86 (široký s, 12H).

Analýza pro $C_{34}H_{48}N_2O_6$:

vypočteno: C 70,32, H, 8,33, N 4,82 %,
nalezeno: C 70,34, H, 8,37, N 4,79 %.

Metoda H

Příklad 8

5-/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-/(4-(2-methylpropyl)fenyl)methyl/-
-/1-(fenylmethyl)-4-piperidiny/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-
-dioxan-4,6-dion

Postup 1

N-(4-isobutylbenzyl)-N-4-(N'-benzylpiperidiny)amin se syntetizuje podle metody G, postup 1, při použití 4-amino-N-benzylpiperidinu a isobutylbenzenu jako výchozích látek.

Postup 2

K roztoku 0,71 g, 2,0 mmol 5-/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-5-methylthiomethylen-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu ve 20 ml acetonitrilu se přidá 0,67 g, 2,0 mmol N-(4-isobutylbenzyl)-N-4-(N'-benzylpiperidiny)aminu, 0,35 g, 1,2 mmol síranu rtuťnatého a 0,28 ml, 21,0 mmol triethylnitrilu. Reakční směs se vaří 18 hodin pod zpětným chladičem, pak se zchladí na teplotu místnosti, zředí ethylacetátem a zfiltruje přes vrstvu celitu. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije 10% methanol v ethylacetátu, čímž se získá 0,73 g pevné látky s teplotou tání 115 až 118 °C.

IR (KBr) 3410, 3212, 2935, 1692, 1622, 1558, 1504, 1455, 1372, 1328, 1300, 1245, 1198, 1148, 1071, 1018, 990, 915, 819, 773, 718 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 - 7,21 (m, 7H), 7,14 (d, 2H, J = 7,64 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,34 (d, 2H, J = 8,64 Hz), 4,72 (široký m, 2H), 4,18 (široký m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,87 (široký d, 2H, J = 10,28 Hz), 2,45 (qd, 2H, J = 7,2 Hz), 1,98-1,30 (široký m, 14H), 0,87 (d, 6H, J = 6,65 Hz).

Analýza pro $C_{38}H_{47}N_3O_6$:

vypočteno: C 71,11, H 7,38, N, 6,55 %,
nalezeno: C 70,80, H 7,67, N, 6,54 %.

Metoda I

Příklad 9

5-/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-/(1-fenylcyklopentyl)methyl/-
amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Postup 1

K roztoku 25 g, 0,14 mol, 1-kyano-1-fenylcyklopentanu ve 400 ml toluenu se při teplotě 0 °C přidá 107 ml, 0,36 mol 3,4 M roztoku červení Al v průběhu 20 minut. Reakční směs se míchá ještě 23 hodin při teplotě místnosti a pak se reakce zastaví nasyceným roztokem chloridu amonného a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se přidá k vodnému roztoku kyseliny a směs se čtyřikrát extrahuje chloroformem, extrakty se spojí, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Vzniklý hydrochlorid se rozetře s etherem a pak se přidá do vodného roztoku hydroxidu sodného a směs se třikrát extrahuje etherem. Ethyletherové extrakty se spojí, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získaný olej se užije bez dalšího čištění a charakterizace.

Postup 2

K roztoku 0,44 g, 2,5 mmol 1-aminomethyl-1-fenylcyklopentanu ve 20 ml směsi terc.butanolu a acetonitrilu v poměru 1:1 se přidá 0,88 g 2,5 mmol 5-/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-5-methylthiomethylen-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu a 0,35 ml, 2,5 mmol triethylnitrilu. Směs se čtyři dny vaří pod zpětným chladičem a pak se tři dny míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na silikage-lu při použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 2:1, čímž se získá pevná látka s teplotou tání 49-52 °C.

IR (KBr), 3440, 2962, 2880, 1660, 1413, 1465, 1395, 1348, 1312, 1265, 1210, 1172, 1111, 1029, 923, 798, 765, 701 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,90 (široký s, 1H), 9,82 (široký s, 1H), 7,33 - 7,18 (m, 5H), 6,93 (d, 1H, $J = 8,44$ Hz), 6,48 (d, 1H, $J = 2,56$ Hz), 6,45 (dd, 1H, $J = 8,52, 2,64$ Hz), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,88 (d, 2H, $J = 4,88$ Hz), 1,90-1,51 (m, 14H).

Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$:

vypočteno: C 67,48, H 6,71, N 5,83 %,
nalezeno: C 67,19, H 6,64, N 5,62 %.

Metoda J

Příklad 10

5-/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-///4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl/-methyl/-/(1-fenylcyklopentyl)methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Postup 1

K roztoku 7,0 g, 40,0 mmol 1-aminomethyl-1-fenylcyklopentanu podle metody I, postup 1, 11,2 ml, 80,0 mmol triethylnitrilu a 125 ml chloroformu se při teplotě 0 °C přidá 8,4 g, 40,0 mmol 4-neopentylbenzoylchloridu. Po přidání se baňka zahřeje na teplo-

tu místnosti a směs se 2 hodiny míchá. Pak se směs vlije do chloroformu, roztok se třikrát promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získaný olej se rozpustí ve 150 ml toluenu při teplotě 0 °C, pak se po kapkách v průběhu 15 minut přidá 29,3 ml, 100 mmol, 3,4 M červení Al a reakční směs se zahřívá 3 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se zchladí na 0 °C a reakce se opatrně zastaví nasyceným chloridem amonným. Toluén se odpaří za sníženého tlaku a odparek se okyselí na pH 2. Vodný roztok se třikrát extrahuje chloroformem, chloroformové extrakty se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Vzniklá sůl se přidá k vodnému roztoku báze a směs se extrahuje chloroformem, extrakt se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získaný olej se užije bez dalšího čištění nebo charakterizace.

Postup 2

K roztoku 1,24 g, 3,5 mmol 5-/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-5-methylthiomethylen-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu, 0,61 g 2,1 mmol síranu rtuťnatého a 0,49 ml, 3,5 mmol triethylnitrilu ve 40 ml směsi terc.butanolu a acetonitrilu v poměru 1:2 se přidá 1,17 g, 3,5 mmol aminu z metody J, postup 1. Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se zchladí a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v chloroformu a roztok se zfiltruje přes vrstvu celitu. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na silikagelu při použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 1:2 až 1:4, čímž se ve výtěžku 82 % získá 1,84 g pevného produktu s teplotou tání 218-219 °C, produkt je homogenní při TLC a spektroskopických zkouškách.

IR (KBr) 3240, 2982, 2889, 1700, 1640, 1596, 1567, 1522, 1480, 1470, 1456, 1440, 1388, 1367, 1361, 1335, 1318, 1258, 1209, 1158, 1137, 1119, 1088, 1079, 1039, 1012, 937, 837, 789, 704 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42-7,26 (m, 9H), 7,01 (d, 2H, J = 7,76 Hz), 6,45 (široký s, 1H), 3,75 (m, 8H), 2,44 (s, 2H), 2,05-1,4 (m, 16H), 0,88 (s, 9H).

Analýza pro C₃₉H₄₈N₂O₆·H₂O:

vypočteno: C 72,08, H 7,60, N 4,30, %,
nalezeno: C 72,10, H 7,56, N 4,56 %.

Metoda K

Příklad 11

5-/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-/(R)-1-/(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl/oxy/methyl/-2-fenylethyl/-/4-(2-methylpropyl)fenyl/-methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Postup 1

K roztoku 12,0 g, 52,2 mmol ethylesteru L-fenylalaninhydrochloridu ve 350 ml methylenchloridu a 16,0 ml, 0,115 mol triethylnitrilu se při teplotě 0 °C přidá 10,3 ml, 52,2 mmol 4-isobutylbenzoylchloridu v 70 ml chloroformu. Reakční směs se míchá půl hodiny při teplotě 0 °C a pak 20 hodin při teplotě místnosti. Pak se směs třikrát promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří při teplotě místnosti, čímž se ve výtěžku 97 % získá 17,9 g pevné látky, která se užije bez dalšího čištění nebo charakterizace.

Postup 2

K roztoku 9,9 g, 28,0 mmol amidu z metody K ve 400 ml toluenu se přidá po kapkách 20,6 ml, 70,0 mmol, 3,4 M roztoku červení Al. Po zkončeném přidávání se směs 19 hodin vaří pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs zchladí na teplotu místnosti a reakce se zastaví nasyceným roztokem chloridu amonného. Toluén se odstraní za sníženého tlaku a odparek se vlije do vodného roztoku kyseliny. Vodná vrstva se třikrát extrahuje chloroformem, chloroformové extrakty se spojí, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získaná sůl se promyje etherem a přidá k vodnému roztoku hydroxidu sodného. Vodná vrstva se třikrát extrahuje methylenchloridem, extrakty se spojí, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Ve výtěžku 65 % se získá 5,4 g bílé pevné látky, která se oddělí a použije v dalším stupni.

Postup 3

K roztoku 1,04 g, 3,5 mmol aminu z metody K, postup 2, ve 20 ml methylenchloridu se při teplotě 0 °C přidá 2,1 g, 7,35 mmol terc.butylldimethylsilylchloridu a 1,2 ml, 8,4 mmol triethylnitrilu. Reakční směs se míchá 5 minut při teplotě 0 °C, pak se teplota zvýší na teplotu místnosti a směs se ještě 18 hodin míchá. Pak se směs promyje vodou, nasyceným hydrogenuhlíčanem sodným a nasyceným chloridem sodným, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. 1,3 g olejovité pevné látky se užije bez dalšího čištění a charakterizace.

Postup 4

K roztoku 1,3 g 3,16 mmol aminu podle metody K, postup 3, v 50 ml směsi acetonitrilu a terc.butanolu v poměru 1:1 se přidá 1,12 g, 3,16 mmol 4-/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-5-methylthiomethylen-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu, 0,55 g, 1,89 mmol síranu rtuťnatého a 0,44 ml, 3,16 mmol triethylnitrilu. Směs se míchá 18 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení na teplotu místnosti se reakční směs zředí ethylacetátem a zfiltruje se přes vrstvu celitu. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se čistí chromatografií na silikagelu při použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:2 až 2:1, čímž se ve výtěžku 44 % získá 1,0 g spektroskopicky homogenního bílého pevného produktu s teplotou tání 123 až 124 °C.

IR (KBr) 3480, 2935, 2904, 2838, 1690, 1628, 1556, 1503, 1456, 1377, 1333, 1300, 1247, 1198, 1148, 1088, 1068, 1027, 920, 825,

773 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33-7,23 (m, 8H), 7,11 (d, 2H, $J = 7,88$ Hz), 6,44 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,77 (široký s, 6H), 3,43 (m, 1H), 3,20 (m, 3H), 2,44 (d, 2H, $J = 7,28$), 1,83 (m, 1H), 1,55 (široký s, 6H), 0,88 (d, 6H, $J = 6,64$ Hz), 0,75 (s, 9H), -0,12 (s, 3H), -0,15 (s, 3H).

Analýza pro $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}$:

vypočteno: C 68,68, H 7,87, N 3,91 %,
nalezeno: C 68,53, H 7,86, N 3,72 %.

Metoda L

Příklad 12

(R)-5-//((2,4-dimethoxyfenyl)amino)-//(1R)-1-(hydroxymethyl)-2-fenylethyl-//4-(2-methylpropyl)fenyl/methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Postup 1

K roztoku 0,57 g, 0,8 mmol sloučeniny z příkladu 11 ve 20 ml tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti přidá 0,96 ml, 0,96 mol 1M tetrabutylamoniumfluoridu. Po 66 hodinách se reakce zastaví a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití 2% methanolu v chloroformu, čímž se ve výtěžku 90 % získá 0,43 g pevného produktu s teplotou tání 167 až 168 $^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr) 3250, 2941, 1683, 1625, 1565, 1505, 1448, 1429, 1412, 1376, 1351, 1302, 1258, 1201, 1152, 1093, 1029, 1019, 918, 824, 692 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_7$:

vypočteno: C 69,75, H 7,02, N 4,65 %,
nalezeno: C 69,63, H 7,21, N 4,37 %.

Metoda M

Příklad 13

5-///3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl/amino-/(1-methylhexyl)-//4-(2-methylpropyl)-fenyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Postup 1

K roztoku 1,8 g 7,25 mmol 5-/bis(methylthio)methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu v 15 ml acetonitrilu, zbaveného plynů, se přidá 2,0 g 3,5-di-terc.butyl-4-hydroxyanilinhydrochloridu a 1,01 ml triethylnitrilu. Reakční směs se míchá 48 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem. Pak se organická

vrstva zředí chloroformem, dvakrát se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3:1 až 2:1, čímž se získá 1,2 g žluté pevné látky, která vytváří při TLC dvě překrývající se skvrny. Tato nečistá směs se užije pro následující reakci bez dalšího čištění nebo charakterizace.

Postup 2

K roztoku 0,6 g, 1,4 mmol sloučeniny z metody M, postup 1, ve 20 ml acetonitrilu se přidá 0,37 g, 1,4 mmol N-4-isobutylbenzyl-N-2-heptylaminu, 0,22 g, 0,77 mmol síranu rtuťnatého a 0,19 ml, 1,4 mmol triethylnitrilu. Reakční směs se vaří 19 hodin pod zpětným chladičem. Po zchlazení se reakční směs zředí ethylacetátem a zfiltruje přes vrstvu celitu a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3:1 až 1:1, čímž se ve výtěžku 46 % získá 0,36 g pevného produktu, který je spektrograficky homogenní a taje při teplotě 202 °C za rozkladu.

IR (KBr) 3600, 3402, 2944, 2908, 2858, 1693, 1618, 1566, 1459, 1428, 1382, 1361, 1249, 1225, 1196, 1148, 1077, 1010, 920, 880 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40 - 7,17 (m, 4H), 6,81 (široký s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,56 (široký m, 1H), 2,43 (d, 2H, $J = 7,04$ Hz), 1,82 - 1,02 (m, 33H), 0,86 (m, 12H).

Analýza pro $\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_5$:

vypočteno: C 73,78, H 9,21, N 4,41 %,
nalezeno: C 73,43, H 9,00, N 4,31 %.

Příklad 14

5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-/heptyl/(4-pentylfenyl)methyl/-amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody D jako pevnou látku s teplotou tání 68 až 71 °C.

Analýza pro $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_6$:

vypočteno: C 70,31, H 8,33, N 4,82 %,
nalezeno: C 70,71, H 8,46, N 4,78 %.

Příklad 15

5-//(2,4-difluorfenyl)amino/-///4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/-methyl/heptylamino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody C jako pevnou látku s teplotou tání 180 až 181 °C.

Analýza pro $C_{31}H_{40}F_2N_2O_4$:

vypočteno: C 68,61, H 7,43, N 5,16 %,
nalezeno: C 68,80, H 7,50, N 5,05 %.

Příklad 16

5-///4-(dimethylamino)-2,6-dimethylfenyl/amino-///4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/methyl/heptylamino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody E jako pevnou látku s teplotou tání 185 až 187 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{51}N_3O_4$:

vypočteno: C 72,75, H 8,90, N 7,27 %,
nalezeno: C 73,00, H 8,99, N 7,15 %.

Příklad 17

5-///4-(trifluormethyl)fenyl/amino/-/heptyl/(4-pentylfenyl)-methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody D jako pevnou látku s teplotou tání 88 až 93 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{43}F_3N_2O_4$:

vypočteno: C 67,63, H 7,56, N 4,73 %,
nalezeno: C 67,52, H 7,69, N 4,76 %.

Příklad 18

5-//(2,4-difluorfenyl)amino/-//(4-hexylfenyl)methyl/heptylamino/-methylen-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 70 až 72 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{44}F_2N_2O_4$:

vypočteno: C 69,45, H 7,77, N 4,91 %,
nalezeno: C 69,37, H 7,72, N 4,90 %.

Příklad 19

5-//(4-butoxyfenyl)amino/-///4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/methyl/-heptylamino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 75 až 78 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{50}N_2O_5$:

vypočteno: C 72,63, H 8,71, N 4,84 %,
nalezeno: C 72,83, H 8,88, N 4,76 %.

Příklad 20

5-////4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/methyl/-(1-methylhexyl)amino/-/-
3,4,5-trimethoxyfenyl)-amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-
-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 176 až 177 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{48}N_2O_7$:

vypočteno: C 68,43, H 8,11, N 4,69 %,
nalezeno: C 68,71, H 8,42, N 4,86 %.

Příklad 21

5-///4-(dimethylamino)fenyl/amino/-///4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/-
methyl/(1-methylhexyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-
-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody D jako pevnou látku s teplotou tání 119 až 122 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{47}N_3O_4$:

vypočteno: C 72,10, H 8,62, N 7,64 %,
nalezeno: C 72,28, H 8,93, N 7,64 %.

Příklad 22

5-///4-(dimethylamino)fenyl/amino/-heptyl///4-(3-methylbutyloxy/-
fenyl/methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody F jako pevnou látku s teplotou tání 76 až 80 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{49}N_3O_5$:

vypočteno: C 70,43, H 8,51, N 7,25 %,
nalezeno: C 70,47, H 8,71, N 7,23 %.

Příklad 23

5-//heptyl//4-/(3-methylbutyl)oxy/fenyl/methyl/amino/-(3,4,5-tri-
methoxyfenyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody F jako pevnou látku s teplotou tání 71 až 74 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{50}N_2O_8$:

vypočteno: C 67,07, H 8,04, N 4,47 %,
nalezeno: C 67,13, H 7,97, N 4,45 %.

Příklad 24

5-////4-(1,1-dimethyl)fenyl/methyl/heptylamino///4-(pentyloxy)-
fenyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody E jako pevnou látku s teplotou tání 78 až 80 °C.

Analýza pro $C_{36}H_{52}N_2O_5$:

vypočteno: C 72,94, H 8,84, N 4,72 %,
nalezeno: C 72,86, H 8,83, N 4,68 %.

Příklad 25

5-////4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/methyl/heptylamino///4-(hexyl-
oxy)fenyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody E jako pevnou látku s teplotou tání 62 až 65 °C.

Analýza pro $C_{37}H_{54}N_2O_5$:

vypočteno: C 73,23, H 8,97, N 4,62 %,
nalezeno: C 73,06, H 8,84, N 4,56 %.

Příklad 26

5-////4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/methyl/heptylamino///4-(fenyl-
methoxy)fenyl/amino/-methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody B jako pevnou látku s teplotou tání 81 až 84 °C.

Analýza pro $C_{38}H_{48}N_2O_5$:

vypočteno: C 74,48, H 7,90, N 4,57 %,
nalezeno: C 74,49, H 7,93, N 4,51 %.

Příklad 27

5-//(4-butoxyfenyl/amino/-////4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/methyl/-
(1-methylhexyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody D jako pevnou látku s teplotou tání 147 až 151 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{50}N_2O_5$:

vypočteno: C 72,63, H 8,71, N 4,84 %,
nalezeno: C 72,91, H 8,76, N 4,82 %.

Příklad 28

5-//(4-butoxyfenyl)amino/-///4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/methyl/-
 -(1,5-dimethylhexyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-
 -dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody D jako pevnou látku s teplotou tání 155 až 156 °C.

Analýza pro $C_{36}H_{52}N_2O_5$:

vypočteno: C 72,94, H 8,84, N 4,72 %,
 nalezeno: C 72,54, H 8,83, N 4,90 %.

Příklad 29

5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-///4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/-
 methyl/(1,5-dimethylhexyl)-amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-
 -dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody D jako pevnou látku s teplotou tání 92 až 95 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{48}N_2O_6$:

vypočteno: C 70,32, H 8,33, N 4,82 %,
 nalezeno: C 70,02, H 8,28, N 4,77 %.

Příklad 30

5-////4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/methyl/heptylamino///4-(trifluor-
 methyl)fenyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody B jako pevnou látku s teplotou tání 110 až 112 °C.

Analýza pro $C_{32}H_{41}F_3N_2O_4$:

vypočteno: C 66,88, H 7,19, N 4,87 %,
 nalezeno: C 66,59, H 6,94, N 4,72 %.

Příklad 31

5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-/heptyl//4-(2-methylpropyl)fenyl/-
 methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 81 až 84 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{46}N_2O_6$:

vypočteno: C 69,94, H 8,18, N 4,94 %,
 nalezeno: C 69,60, H 8,25, N 4,73 %.

Příklad 32

5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-/(1-methylhexyl)-//4-(2-methylpropyl)fenyl/methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 152 až 155 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{46}N_2O_6$:

vypočteno: C 69,94, H 8,18, N 4,94 %,
nalezeno: C 69,60, H 8,30, N 4,93 %.

Příklad 33

5-///2,6-dimethyl-4-(dimethylamino)fenyl/amino/-///4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl/methyl/(1-methylhexyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 176 až 177 °C.

Analýza pro $C_{36}H_{53}N_3O_4$:

vypočteno: C 73,06, H 9,03, N 7,10 %,
nalezeno: C 72,74, H 9,05, N 7,43 %.

Příklad 34

2,2-dimethyl-5-//(1-methylhexyl)-//4-(2-methylpropyl)fenyl/-methyl/amino/-//(3-fenylmethoxy)fenyl/amino/methylen/-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 103 až 105 °C.

Analýza pro $C_{38}H_{48}N_2O_5$:

vypočteno: C 74,48, H 7,89, N 4,57 %,
nalezeno: C 74,46, H 7,86, N 4,48 %.

Příklad 35

5-//2,4-dimethoxyfenyl/-///4-(3-methoxybutoxy)fenyl/methyl/(1-methylhexyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody F jako pevnou látku s teplotou tání 133 až 135 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{48}N_2O_4$:

vypočteno: C 68,43, H 8,11, N 4,69 %,
nalezeno: C 68,48, H 8,35, N 4,66 %.

Příklad 36

5-///4-(dimethylamino)fenyl/amino/-/(1-hexylheptyl)//4-(2-methylpropyl)fenyl/methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 128 až 130 °C.

Analýza pro $C_{39}H_{59}N_3O_4$:

vypočteno: C 73,89, H 9,38, N 6,63 %,
nalezeno: C 73,57, H 9,38, N 7,00 %.

Příklad 37

5-///(4-dimethylamino)fenyl/amino//-(4-(2,2-dimethylpropyl)-fenyl/methyl/(1-methylhexyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 145 až 149 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{49}N_5O_4$:

vypočteno: C 72,43, H 8,76, N 7,45 %,
nalezeno: C 72,12, H 8,78, N 7,38.

Příklad 38

5-///4-(dimethylamino)fenyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody F jako pevnou látku s teplotou tání 126 až 128 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{49}N_3O_5$:

vypočteno: C 70,44, H 8,52, N 7,25,
nalezeno: C 70,28, H 8,55, N 7,24 %.

Příklad 39

5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-/(1,5-dimethylhexyl)-//4-(2-methylpropyl)fenyl/methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 152 až 154 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{48}N_2O_6$:

vypočteno: C 70,32, H 8,33, N 4,82 %,
nalezeno: C 70,14, H 8,30, N 4,81 %.

Příklad 40

5-//2,4-dimethoxyfenyl/amino/-/(1-methylhexyl)-/(4-pentylfenyl)-methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 130 až 132 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{48}N_2O_6$:

vypočteno: C 70,32, H 8,33, N 4,82 %,
nalezeno: C 70,10, H 8,52, N 4,89.

Příklad 41

5-///4-(dimethylamino)fenyl/amino/-/(1-methylhexyl)/(4-pentylfenyl)methyl/amino/methylen/2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 163 až 164 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{49}N_3O_4$:

vypočteno: C 72,43, H 8,76, N 7,45 %,
nalezeno: C 72,73, H 9,11, N 7,43 %.

Příklad 42

5-///4-(dimethylamino)fenyl/amino/-///4-(2-methylpropyl)fenyl/-methyl/-(1,5-dimethylhexyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 175 až 177 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{49}N_3O_4$:

vypočteno: C 72,44, H 8,76, N 7,45 %,
nalezeno: C 72,60, H 9,07, N 7,56.

Příklad 43

5-///4-(hexyloxy)fenyl/amino/-/(1-methylhexyl)-//4-(2-methylpropyl)fenyl/methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 63 až 66 °C.

Analýza: pro $C_{37}H_{54}N_2O_5$:

vypočteno: C 73,23, H 8,97, N 4,62 %,
nalezeno: C 73,39, H 9,28, N 4,76 %.

Příklad 44

5-///(4-butylfenyl)methyl/-(5-hydroxy-1,5-dimethylhexyl)amino/-
/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-
-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 85 až 88 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{48}N_2O_7 \cdot 0,5 H_2O$:

vypočteno: C 67,41, H 8,15, N 4,62 %,
nalezeno: C 67,21, H 7,79, N 4,64 %.

Příklad 45

5-///(4-butylfenyl)methyl/-(5-hydroxy-1,5-dimethylhexyl)amino/-
-//4-(dimethylamino)fenyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-
-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 92 až 95 °C

Analýza pro $C_{34}H_{49}N_3O_5 \cdot H_2O$:

vypočteno: C 68,31, H 8,60, N 7,03 %,
nalezeno: C 68,26, H 8,61, N 7,31 %.

Příklad 46

5-///4-(dimethylamino)-2-methylfenyl/amino/-/(1-methylhexyl)-//4-
-(2-methylpropyl)fenyl/methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-
-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody E jako pevnou látku s teplotou tání 122 až 124 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{49}N_3O_4$:

vypočteno: C 72,43, H 8,76, N 7,45 %,
nalezeno: C 72,24, H 8,96, N 7,54 %.

Příklad 47

5-///4-(dimethylamino)-2-methylfenyl/amino/-///4-(2,2-dimethyl-
propyl)fenyl/methyl/-(1-methylhexyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-
-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody E jako pevnou látku s teplotou tání 125 až 128 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{51}N_3O_4$:

vypočteno: C 72,75, H 8,89, N 7,27 %,
nalezeno: C 72,41, H 9,22, N 7,32 %.

Příklad 48

5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-///4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl/-methyl/heptylamino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody B jako pevnou látku s teplotou tání 86 až 89 °C.

Analýza pro $C_{39}H_{48}N_2O_6$:

vypočteno: C 70,32, H 8,33, N 4,82 %,
nalezeno: C 70,18, H 8,50, N 4,91 %.

Příklad 49

5-///4-(dimethylamino)fenyl/amino/-///4-(2-methylpropyl)fenyl/-methyl/-/1-(fenylmethyl)-4-piperidiny/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody H jako pevnou látku s teplotou tání 140 až 142 °C.

Analýza pro $C_{38}H_{48}N_4O_4$:

vypočteno: C 73,05, H 7,74, N 8,97 %,
nalezeno: C 72,87, H 7,83, N 8,96 %.

Příklad 50

5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-//1-methyl-2-(4-morfolinyl)ethyl/-//4-(2-methylpropyl)fenyl/methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody H jako pevnou látku s teplotou tání 108 až 112 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{45}N_3O_7$:

vypočteno: C 66,53, H 7,61, N 7,05 %,
nalezeno: C 66,71, H 7,68, N 6,95 %.

Příklad 51

5-///4-(dimethylamino)fenyl/amino/-//1-methyl-2-(4-morfolinyl)-ethyl/-//4-(2-methylpropyl)fenyl/methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody H jako pevnou látku s teplotou tání 144 až 148 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{46}N_4O_5$:

vypočteno: C 68,49, H 8,01, N 9,68 %,
nalezeno: C 68,27, H 8,02, N 9,52 %.

Příklad 52

5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-/(5-hydroxy-1,5-dimethylhexyl)-
-//4-(2-methylpropyl)fenyl/methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-
-1,3-dioxan-2,4-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 80 až 83 °C (hydrát).

Analýza pro $C_{34}H_{48}N_2O_7 \cdot H_2O$

vypočteno: C 66,42, H 8,20, N 4,56 %,
nalezeno: C 66,38, H 7,87, N 4,44 %.

Příklad 53

5-///4-(dimethylamino)fenyl/amino/-/(5-hydroxy-1,5-dimethylhexyl)-
-//4-(2-methylpropyl)-fenyl/methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-
-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 110 až 111 °C (0,75 hydrát).

Analýza pro $C_{34}H_{49}N_3O_5 \cdot 0,75 H_2O$:

vypočteno: C 68,83, H 8,58, N 7,08 %,
nalezeno: C 68,84, H 8,20, N 7,02 %.

Příklad 54

5-///4-(dimethylamino)-2-methylfenyl/amino/-/(1-methylhexyl)-
-/(4-pentylfenyl)methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-
-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 115 až 117 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{51}N_3O_4$:

vypočteno: C 72,76, H 8,90, N 7,27 %,
nalezeno: C 72,65, H 9,02, N 7,17 %.

Příklad 55

5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-/heptyl//4-(3-methylbutyl)fenyl/-
methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 129 až 131 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{48}N_2O_6$:

vypočteno: C 70,32, H 8,33, N 4,82 %,
nalezeno: C 70,55, H 8,49, N 5,00 %.

Příklad 56

5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-///4-(3-methylbutyl)fenyl/-methyl/(1-methylhexyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 124 až 126 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{48}N_2O_6$:

vypočteno: C 70,32, H 8,33, N 4,82 %,
nalezeno: C 70,32, H 8,48, N 4,85 %.

Příklad 57

5-///4-(dimethylamino)fenyl/amino/-///4-(3-methylbutyl)fenyl/-methyl/(1-methylhexyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 173 až 175 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{49}N_3O_4$:

vypočteno: C 72,43, H 8,76, N 7,45 %,
nalezeno: C 72,47, H 8,81, N 7,48 %.

Příklad 56

5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-///4-(3-methylbutyl)fenyl/methyl/(1-methylhexyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 147 až 149 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{46}N_2O_7$:

vypočteno: C 68,02, H 7,96, N 4,81 %,
nalezeno: C 68,13, H 8,03, N 4,85 %.

Příklad 59

5-///4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/methyl/heptylamino//(2,4,6-trimethoxyfenyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody B jako pevnou látku s teplotou tání 145 až 146 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{48}N_2O_7$:

vypočteno: C 68,43, H 8,11, N 4,69 %,
nalezeno: C 68,24, H 8,02, N 4,57 %.

Příklad 60

5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-///4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl/-methyl/(1-ethylpentyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody C jako pevnou látku s teplotou tání 151 až 153 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{48}N_2O_6$:

vypočteno: C 70,32, H 8,33, N 4,82, %,
nalezeno: C 70,25, H 8,11, N 4,82 %.

Příklad 61

5-///4-(dimethylamino)-2-methylfenyl/amino/-///4-(3-methylbutyl)-fenyl/methyl/(1-methylhexyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 120 až 124 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{51}N_3O_4$:

vypočteno: C 72,76, H 8,90, N 7,27 %,
nalezeno: C 72,63, H 9,01, N 7,33 %.

Příklad 62

5-///4-(dimethylamino)fenyl/amino/-///4-(2,2-dimethylpropyl)-fenyl/methyl/(1-ethylpentyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 120 až 124 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{49}N_3O_4$:

vypočteno: C 72,43, H 8,76, N 7,45 %,
nalezeno: C 72,31, H 8,54, N 7,44 %.

Příklad 63

5-///4-(dimethylamino)fenyl/amino/-/(1-methylhexyl)-//4-(1-methylpropoxy)fenyl/methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody F jako pevnou látku s teplotou tání 139 až 141 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{47}N_3O_5$:

vypočteno: C 70,06, H 8,37, N 7,43 %,
nalezeno: C 70,11, H 8,37, N 7,42 %.

Příklad 64

5-//(2,4-dimethylfenyl)amino/-///4-(2,2-dimethylpropyl)-
fenyl/methyl/(1-methylhexyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-
-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 147 až 148 °C.

Analýza pro $C_{39}H_{48}N_2O_4$:

vypočteno: C 74,42, H 8,82, N 5,10 %,
nalezeno: C 74,45, H 8,89, N 5,18 %.

Příklad 65

5-//decyl-//4-(1,1-diethylethyl)fenyl/methyl/amino/-/(2,4-di-
methoxyfenyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody B jako pevnou látku s teplotou tání 81 až 84 °C.

Analýza pro $C_{36}H_{52}N_2O_6$:

vypočteno: C 71,02, H 8,61, N 4,60,
nalezeno: C 71,09, H 8,51, N 4,59 %.

Příklad 66

5-///4-(dimethylamino)-2-methylfenyl/amino/-///4-(2,2-dimethyl-
propyl)fenyl/methyl/(1-ethylpentyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-
-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 133 až 136 °C.

Analýza pro $C_{35}H_{51}N_3O_4$:

vypočteno: C 72,76, H 8,90, N 7,27 %,
nalezeno: C 72,38, H 8,69, N 6,98 %.

Příklad 67

5-///4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/methyl/hexylamino/-/(4-fluor-
fenyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody B jako pevnou látku s teplotou tání 196 až 198 °C.

Analýza pro $C_{31}H_{41}FN_2O_4$:

vypočteno: C 70,97, H 7,88, F 6,34 %,
nalezeno: C 70,82, H 7,70, N 5,32 %.

Příklad 68

5-//2,4-(dimethylfenyl)amino/-/(1-methylhexyl)-//4-(2-methyl-propoxy)fenyl/methyl/aminu/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody F jako pevnou látku s teplotou tání 109 až 112 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{46}N_2O_5$:

vypočteno: C 71,97, H 8,42, N 5,09 %,
nalezeno: C 71,80, H 8,40, N 5,08 %.

Příklad 69

5-////4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/methyl/heptylamino/-/3,4,5-trimethoxyfenyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody B jako pevnou látku s teplotou tání 162 až 163 °C.

Analýza pro $C_{34}H_{48}FN_2O_7$:

vypočteno: C 68,43, H 8,11, N 4,69 %,
nalezeno: C 68,32, H 8,14, N 4,55 %.

Příklad 70

5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-///4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/-methyl/((Z)-9-oktadecenyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-2,4-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody B jako pevnou látku s teplotou tání 58 až 61 °C.

Analýza pro $C_{44}H_{66}FN_2O_6$:

vypočteno: C 73,50, H 9,25, N 3,90 %,
nalezeno: C 73,62, H 9,34, N 3,89 %.

Příklad 71

5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-/(R)-1-///((1,1-dimethylethyl)-dimethylsilyloxy)methyl/-3-methylbutyl/-//4-(2-methylpropyl)-fenyl/methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody K jako pevnou látku s teplotou tání 114 až 115 °C.

Analýza pro $C_{38}H_{58}N_2O_7Si$:

vypočteno: C 66,83, H 8,56, N 4,10 %,
nalezeno: C 66,80, H 8,64, N 4,01 %.

Příklad 72

5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-//4-(3-methylbutyl)fenyl/methyl/-
-/3-methyl-1-(2-methylpropyl)butyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-
-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 116 až 118 °C.

Analýza pro $C_{36}H_{52}N_2O_6$:

vypočteno: C 71,02, H 8,61, N 4,60 %,
nalezeno: C 70,68, H 8,66, N 4,63 %.

Příklad 73

5-///4-(dimethylamino)fenyl/amino/-//4-(3-methylbutyl)fenyl/-
methyl/-/3-methyl-1,(1-methylpropyl)butyl/amino/-methylen/-2,2-
-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 116 až 118 °C.

Analýza pro $C_{36}H_{53}N_3O_4$:

vypočteno: C 73,06, H 9,03, N 7,10 %,
nalezeno: C 73,18, H 9,31, N 7,40 %.

Příklad 74

(R)-5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-//1-(hydroxymethyl)-3-methyl-
butyl/-//4-(2-methylpropyl)fenyl/methyl/amino/methylen/-2,2-di-
methyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody G jako pevnou látku s teplotou tání 116 až 118 °C.

Analýza pro $C_{32}H_{44}N_2O_7$:

vypočteno: C 67,58, H 7,80, N 4,93 %,
nalezeno: C 67,43, H 8,02, N 4,80 %.

Příklad 75

5-///3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl/amino/-/(1-methyl-
hexyl)-//4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl/methyl/amino/methylen/-2,2-
-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Produkt je možno získat způsobem podle metody M jako pevnou látku s teplotou tání 204 až 206 °C.

Analýza pro $C_{40}H_{60}N_2O_5$:

vypočteno: C 74,04, H 9,32, N 4,32 %,
nalezeno: C 73,96, H 9,45, N 4,57 %.

Příklad 76

5-///3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl/amino-///4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl/methyl/heptylamino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Postup 1

K roztoku 6,4 g, 25,8 mmol 5-/bis(methylthio)methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu a 4,85 g, 56,0 mmol hydrogenuhličitanu sodného v 10 ml dimethylsulfoxidu, zbaveného plynů, se přidá 10,0 g, 36,0 mmol 3,5-di-terc.butyl-4-hydroxyanilinhydrochloridu ve 30 ml dimethylsulfoxidu, zbaveného plynů, v průběhu 5 hodin při teplotě místnosti. Směs se míchá ještě 19 hodin, pak se vlije do chladné vody a produkt se odfiltruje. Pevný podíl se usuší a rozpustí v ethylacetátu a roztok se opět zfiltruje. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3:1 až 2:1, čímž se ve výtěžku 90 % získá 9,8 g pevné látky, která se užije bez dalšího čištění.

Postup 2

K roztoku 0,84 g, 2,0 mmol sloučeniny z předchozího postupu ve 200 ml směsi terc.butanolu a acetonitrilu v poměru 1:1 se přidá 0,55 g, 2,0 mmol N-4-neopentylbenzyl-N-heptylaminu, 0,36 g, 1,2 mmol síranu rtuťnatého a 0,28 ml 2,0 mmol triethylaminu. Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem 4 hodiny. Roztok se zchladí na teplotu místnosti, zředí se ethylacetátem a zfiltruje přes celit. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:2 až 2:1, čímž se ve výtěžku 75 % získá 0,98 g bleděžluté pevné látky s teplotou tání 96 až 100 °C, produkt je spektroskopicky homogenní.

IR (KBr) 3220, 2950, 2860, 1696, 1624, 1465, 1429, 1382, 1262, 1229, 1198, 1112, 1086, 921 a 779 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,18 (d, 2H, $J = 7,88$ Hz), 7,09 (d, 2H, $J = 8,08$ Hz), 6,89 (s, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,70 - 1,55 (m, 8H), 1,38 (s, 18H), 1,24 - 1,14 (m, 8H), (s, 9H), (t, 3H, $J = 6,84$ Hz).

Analýza pro $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_5$:

vypočteno: C 74,04, H 9,32, N 4,32 %,
nalezeno: C 73,93, H 9,39, N 4,26 %.

in vitro	$\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$
----------	-------------------------------

96 % (25 μM)	0,06
--------------------------	------

Příklad 77

5-///3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl/amino/hexyl-///4-(2-methylpropyl)fenyl/methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Výsledný produkt byl získán způsobem podle příkladu 76 jako pevná látka s teplotou tání 120 až 122 °C.

Analýza pro $C_{38}H_{56}N_2O_5$:

vypočteno: C 73,51, H 9,09, N 4,51 %,
nalezeno: C 73,37, H 8,80, N 4,57 %.

Příklad 78

5-//heptyl//4-(3-methylbutoxy)fenyl/methyl/amino/-//3(fenylmethoxy)fenyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Výsledný produkt byl získán způsobem podle metody F jako pevná látka s teplotou tání 58 až 60 °C.

Analýza pro $C_{39}H_{50}N_2O_6$:

vypočteno: C 72,87, H 7,84, N 4,36 %,
nalezeno: C 72,24, H 7,82, N 4,33 %.

Příklad 79

5-///3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl/amino/-///4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl/methyl/hexylamino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Tuto látku je možno získat způsobem podle příkladu 76 jako pevný produkt s teplotou tání 162 až 164 °C.

Analýza pro $C_{39}H_{58}N_2O_5$:

vypočteno: C 73,78, H 9,21, N 4,41 %,
nalezeno: C 73,47, H 8,98, N 4,16 %.

Příklad 80

5-///3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl/amino/-/cyklo-)hexyl//4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl/methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

K roztoku 7,06 g, 71,2 mmol cyklohexylaminu a 14,41 g, 142,4 mmol triethylaminu ve 150 ml chloroformu se při teplotě 0 °C přidá 14,0 g, 71,2 mmol 4-neopentylbenzoylchloridu po jednotlivých kapkách. Reakční směs se ještě 1 hodinu míchá při teplotě 0 °C a pak 67 hodin při teplotě místnosti. Směs se přidá ke 150 ml vody, organická vrstva se oddělí a pak promyje 150 ml vody. Chloroformová vrstva se vysuší síranem sodným a rozpouští se odpaří za sníženého tlaku. Získaný pevný produkt se užije bez

dalšího čištění nebo charakterizace.

K roztoku 19,9 g, 71,2 mmol amidu z předchozího odstavce ve 250 ml toluenu se po kapkách při teplotě 0 °C přidá 41,9 ml, 3,4 M červení Al. Po skončeném přidávání se roztok ještě míchá při teplotě 0 °C a pak se 18 hodin vaří pod zpětným chladičem. Pak se reakce zastaví přidáním vodného roztoku chloridu amonného a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve 350 ml vody a roztok se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 2. Vodná vrstva se extrahuje 3 x 150 ml chloroformu, extrakty se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Hydrochlorid aminu se roztře s hexanem a roztok se zfiltruje. Sůl se přidá k 600 ml vody a pH se přidáním pevného hydroxidu sodného zvýší na 14. Roztok se extrahuje 4 x 125 ml diethyletheru. Etherové vrstvy se spojí, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Amin se užije bez dalšího čištění nebo charakterizace.

K roztoku 0,8 g, 1,0 mmol sloučeniny podle metody M, postup 1, ve 20 ml acetonitrilu se přidá 0,49 g, 1,9 mmol N-4-neopentylbenzyl-N-cyklohexylaminu, 0,34 g, 1,14 mmol síranu rtuťnatého a 0,26 ml, 1,9 mmol triethylaminu. Tento roztok se míchá 2,5 hodiny při teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se zchladí na teplotu místnosti a zfiltruje přes vrstvu celitu, která se pak promyje ethylacetátem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs 40 % hexanu, 3 % triethylaminu a 57 % ethylacetátu, čímž se ve výtěžku 83 % získá 1,0 g pevného produktu, který má po překrystalování z diethyletheru teplotu tání 165 až 167 °C.

IR (KBr): 3430, 2945, 2858, 1625, 1568, 1482, 1431, 1382, 1253, 1229, 1196, 1157, 1091, 1006, 926, 886, 780 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26-7,13 (m, 4H), 6,87 (s, 2H), 5,2 (s, 1H), 4,64 (široký s, 2H), 4,14 (široký s, 1H), 2,47 (s, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,42 - 1,25 (m, 27H), 0,88 (s, 9H).

Analýza pro C₃₉H₅₆N₂O₅:

vypočteno: C 74,01, H 8,92, N 4,43 %,
nalezeno: C 74,19, H 8,66, N 4,42 %.

Schopnost sloučenin podle vynálezu způsobit inhibici acylkoenzymu A, tj. cholesteroacyltransferázy, byla zkoumána a bylo prokazováno, zda tyto látky působí inhibici intracelulární esterifikace cholesterolu při standardním pokusu podle publikace Ross a další, J. Biol. Chem., 259, 815 1984.

Reprezentativní sloučeniny byly dále podrobeny zkouškám in vivo tak, aby bylo možno stanovit inhibici vstřebávání cholesterolu v procentech. Při těchto zkouškách byl podán perorálně pomocí sondy krysám ¹⁴C-cholesterol a zkoumaná látka. Pak byly odebrány krevní vzorky po 6 hodinách a/nebo v různých intervalech do 24 hodin a byla vypočítána inhibice vstřebávání cholesterolu

v procentech.

Mimoto byly reprezentativní sloučeniny sledovány in vivo u krys, jimž byl v krmivu podáván cholesterol a žlučové kyseliny, načež bylo stanoveno snížení množství cholesterolu v plazmě těchto krys v procentech. Tento pokus byl proveden na krysách, které byly týden před pokusem zvykány na krmení v intervalu 4 hodin každý den. Po začátku pokusu bylo krmivo krys doplněno 1,0 % cholesterolu a 0,25 % kyseliny žlučové. Zkoumaná látka byla podávána krysám perorálně pomocí sondy po krmení. Pokus byl opakován 4 dny. Pátého dne byly krysy usmrceny a byl stanoven celkový obsah cholesterolu v plazmě. Snížení zvýšené hladiny cholesterolu v procentech se vypočítá ve srovnání s kontrolními krysami, které byly krmeny běžným krmivem.

Výsledky uvedených pokusů jsou shrnuty v následujících tabulkách 1 až 5.

Tabulka 1

sloučenina	in vitro % inhibice (konc. μM)	IC ₅₀ (μM)
1	65(50)	
2	85(50)	0,9
3	77(50)	9
4	99(25)	0,26
5	99(25)	1,1
6	99(25)	1,5
7	99(25)	0,83
8	85(25)	5,6
9	98(25)	5,6
10	97(25)	0,29
11	98(25)	2,8
12	96(25)	-3,1
13	99(25)	0,19
14	99(25)	0,84
15	63(50)	-
16	84(25)	0,98
17	72(25)	-
18	60(50)	-
19	98(25)	2,4
20	96(25)	0,77
21	98(25)	0,25
22	93(25)	0,36
23	85(25)	3,5
24	96(25)	2,3
25	94(25)	0,5
26	92(25)	0,92
27	96(25)	0,23
28	98(25)	0,69
29	99(25)	0,23
30	42(25)	-
31	97(25)	0,91
32	98(25)	0,24
33	98(25)	0,38
34	98(25)	1,1

Tabulka 1 - pokračování

sloučenina	in vitro % inhibice (konc. μM)	IC ₅₀ (μM)
35	99(25)	0,54
36	99(26)	0,044
37	99(25)	0,69
38	99(25)	0,21
39	99(25)	0,37
40	99(25)	0,36
41	98(25)	0,26
42	98(25)	0,27
43	97(25)	0,41
44	82(25)	15
45	90(25)	5,2
46	98(25)	0,35
47	98(25)	0,26
48	94(25)	2,9
49	80(25)	4,5
50	74(25)	-
51	66(25)	-
52	89(25)	5,6
53	81(25)	5,2
54	98(25)	0,68
55	97(25)	3,0
56	97(25)	1,4
57	96(25)	0,41
58	99(25)	0,55
59	94(25)	0,7
60	99(25)	0,54
61	98(25)	0,16
62	99(25)	0,64
63	99(25)	0,09
64	99(25)	0,49
65	98(25)	2,3
66	98(25)	0,19
67	89(50)	4,5
68	98(25)	0,28
69	98(25)	2,8
70	24(25)	-
71	97(25)	0,53
72	98(25)	1,3
73	97(25)	1,3
74	97	0,29
76	96(25)	0,06
77	95(25)	-
79	-	0,24

Tabulka 2

Absorpce ^{14}C -cholesterolu in vivo u normálních krys

sloučenina	dávka mg/kg	inhibice absorpce %
2	200	-88
48	200	-84
59	200	-21
4	200	-93
5	200	-91
21	75	-83
27	20	-58
32	20	-79
33	50	-86
37	50	-85
40	10	-69
43	10	-52
46	10	-82
47	10	-83
8	10	-16
52	10	-29
53	10	-50

Tabulka 3

Cholesterol in vivo u krys při podávání kyseliny žlučové

sloučenina	dávka mg/kg	pokles cholesterolu v plazmě %
48	100	-60
4	100	-98
14	100	-85
5	100	-35
6	100	-42
21	100	-78
22	60	-46
27	40	-31
28	40	-15
29	100	-84
7	100	-100
31	60	-71
32	60	-97
33	20	-30
34	20	-32
35	40	-55
36	20	-62
37	40	-72
38	40	-58
39	40	-65
40	40	-78
41	40	-89
42	40	-63

Tabulka 3 - pokračování

sloučenina	dávka mg/kg	pokles cholesterolu v plazmě %
43	40	-67
45	20	-29
46	20	-70
54	20	-77
55	20	-40

Tabulka 4

ED₅₀ pro absorpci ¹⁴C-cholesterolu u normálně krmených kryssloučenina E₅₀ (mg/kg)

2	44
48	11
4	10
7	3
32	4
40	2
41	3
42	5
46	2
47	3

Tabulka 5

ED₅₀ pro cholesterol u krys s podáváním kyseliny žlučovésloučenina ED₅₀ (mg/kg)

2	99
48	25
4	64
14	16
7	6
32	17
37	18
40	7
41	7
46	8
47	16

Z těchto údajů je zřejmá schopnost sloučenin podle vynálezu způsobit inhibici ACAT. Je tedy možno tyto látky užít k léčbě těch chorobných stavů, při nichž by bylo vhodné snížit esterifikaci cholesterolu, snížit hromadění a ukládání esterů cholesteru-

lu do cévních stěn a omezit vznik ateromatózních změn. Antisklerotické látky podle vynálezu je možno podávat savcům při těchto chorobných stavech perorálně nebo parenterálně v množstvích, dostatečných pro inhibici esterifikace cholesterolu působením ACAT.

Kromě uvedeného účinku mají některé sloučeniny podle vynálezu ještě velmi dobré antioxidační vlastnosti při zkouškách podle publikace Parthasarathy a další, J. Clin. Invest., 77, 641, 1986 na oxidaci lipoproteinů s nízkou hustotou a také při studiích s lipoperoxidy podle publikace Yagi, Biochochemical medicíně, 10, 212, 1976. Sloučeniny z příkladů 75, 76, 77 a 79 mají zřejmý antioxidační účinek při těchto postupech, přičemž bylo současně prokázáno, že použití antioxidačních látek při léčbě aterosklerózy je velmi vhodné.

Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat jako takové nebo v kombinaci s farmaceutickým kapalným nebo pevným nosičem. Pro perorální podání jsou vhodné tablety, kapsle, prášky nebo suspenze.

Pevný nosič může zahrnovat jednu nebo větší počet látek, které mohou působit také jako chuťové látky, kluzné látky, rozpouštědla, látky, napomáhající vzniku suspenze, plniva, pojiva, látky, napomáhající slisování nebo rozpadu tablet, může jít rovněž o povlak pro kapsle. Pokud jde o práškový nosič, jde o jemně práškovou látku, která se mísí s jemně práškovou účinnou látkou. Při výrobě tablet se účinná složka mísí ve vhodném poměru s nosičem a pak se lisuje na požadovaný tvar a rozměr. Prášky a tablety s výhodou obsahují až 99 % účinné složky. Vhodným pevným nosičem je například fosforečnan vápenatý, stearan hořečnatý, mastek, cukry, laktóza, dextrin, škrob, želatina, celulóza, methylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, polyvinylpyrrolidon, vosky s nízkou teplotou tání a iontoměničové pryskyřice.

Kapalné nosiče se užívají při přípravě roztoků, suspenzí, emulzí, sirupů, elixírů a prostředků pod tlakem. Účinná látka může být rozpuštěna nebo uvedena do suspenze v kapalném nosiči, přijatelném z farmaceutického hlediska, jako je voda, organické rozpouštědlo, směs olejů a tuků, přijatelná z farmaceutického hlediska. Kapalným nosič může obsahovat další běžně přidávané látky, jako jsou pomocná rozpouštědla, emulgátory, pufry, konzervační prostředky, sladidla, chuťové látky, látky, napomáhající vzniku suspenze, zahušťovadla, barviva, regulátory viskozity, stabilizátory a regulátory osmotického tlaku. Vhodnými příklady kapalných nosičů pro perorální a parenterální podání mohou být voda, zejména s obsahem svrchu uvedených látek, například derivátů celulózy, s výhodou roztoku sodné soli karboxymethylcelulózy, dále alkoholy, a to jednosytné i vícesytné alkoholy, například glykoly, jejich deriváty a také oleje, například frakcionovaný kokosový olej a arašídový olej. Pro parenterální podání může být nosičem také ester alifatické kyseliny, například ethyloléat a isopropylmyristát. Sterilní kapalné nosiče se užívají ve sterilních kapalných prostředcích pro parenterální podávání. Kapalným nosičem pro prostředky pod tlakem může být halogenovaný uhlovodík nebo jiný hnací plyn, přijatelný z farmaceutického hlediska.

Pro intramuskulární, intraperitoneální a podkožní injekce je možno užít kapalné farmaceutické prostředky, a to sterilní rozto-

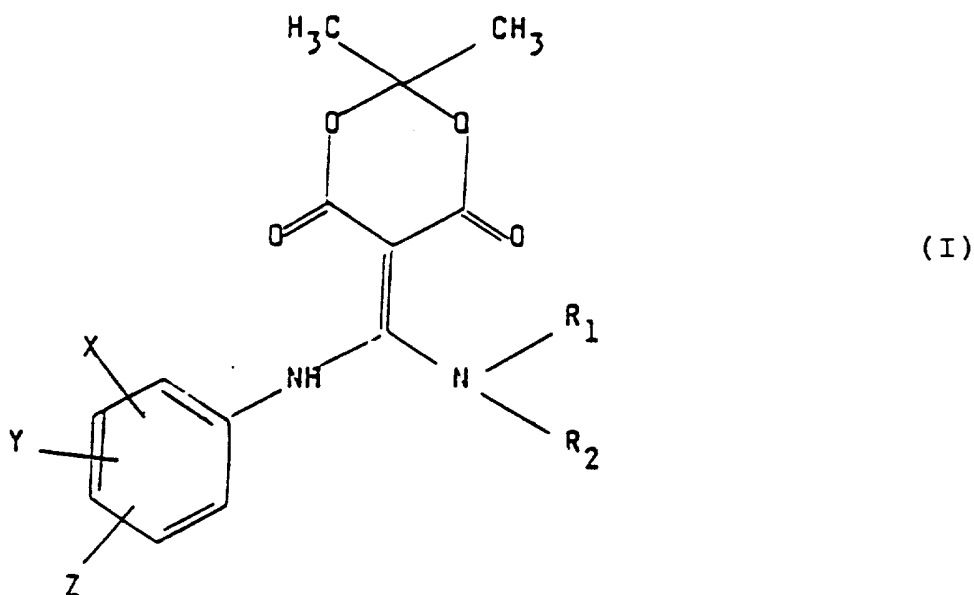
ky nebo sterilní suspenze. Sterilní roztoky je možno podávat také nitrožilně. V případě, že sloučenina je účinná při perorálním podání, je výhodné zejména její podávání touto cestou, a to buď ve formě kapalné nebo pevné lékové formy.

Farmaceutický prostředek se s výhodou podává ve formě lékové formy s obsahem jednotlivé dávky, například tablety nebo kapsle. V této formě obsahuje jednotlivá dávka příslušné množství účinné složky. Může však jít také o balené prášky, lékovky, ampule, předem plněné injekční stříkačky nebo obaly z plastické hmoty s obsahem kapaliny. Jednotlivou dávku může obsahovat jediná tableta nebo kapsle, nebo může být vhodné užít několik tablet pro jednotlivou dávku.

Dávky, jichž se užívá při léčbě specifických stavů hypercholesterolemie a aterosklerózy, je nutno stanovit jednotlivě, stanovení provede ošetřující lékař. Dávky je nutno volit s ohledem na rozsah onemocnění, věk nemocného a jeho reakci na léčbu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Diaminomethyldioxandionové deriváty obecného vzorce I



kde

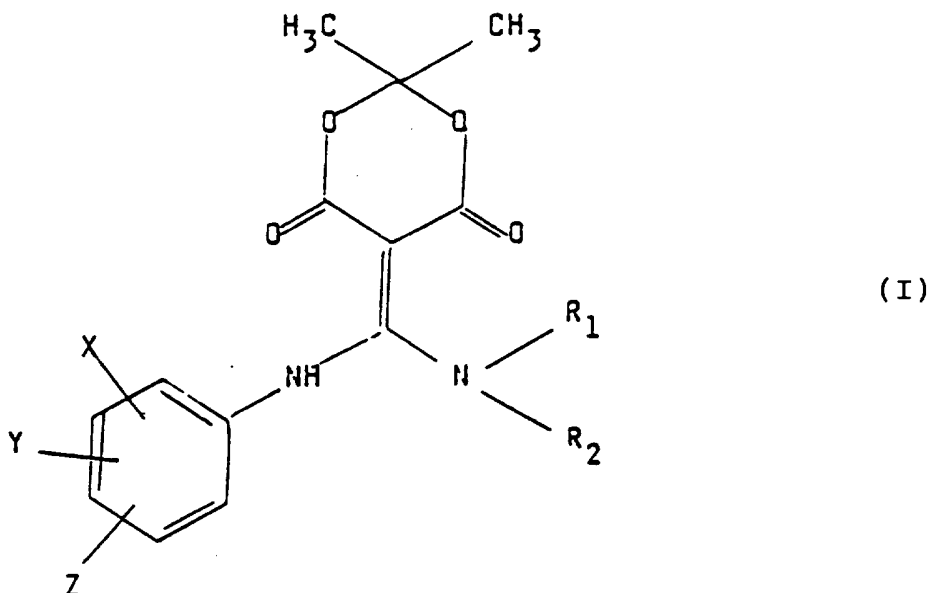
X, Y a Z znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, karboxyl, trifluormethyl, aminoskupinu, alkylaminoskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, dialkylaminoskupinu s každou alkylovou částí o 1 až 6 atomech uhlíku, alkyl nebo alkoxy vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, nebo fenylalkoxy skupinu o 7 až 10 atomech uhlíku v celé skupině,

R_1 znamená alkyl, hydroxyalkyl nebo alkenyl vždy o 1 až 18 atomech uhlíku, cykloalkyl o 5 až 8 atomech uhlíku, fenylcykloalkyl s cykloalkylovou částí o 5 až 8 atomech uhlíku, 1-hydroxymethylfenethyl, 1-(terc.butyl)dimethylsilyloxymethylfenethyl, 1-(terc.butyl)dimethylsilyloxymethylisopentyl, 1-hydroxymethylisopentyl, fenyl, benzyl nebo substituovaný fenyl nebo benzyl, v němž substituentem je alkyl nebo alkoxy o 1 až 12 atomech uhlíku, kyanoskupina, trifluormethyl, aminoskupina, alkylaminoskupina o 1 až 6 atomech uhlíku, dialkylaminoskupina s každou alkylovou částí o 1 až 6 atomech uhlíku, nitroskupina, fenyl, benzyl, fenethyl, dále může R_1 znamenat thienyl, imidazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, fenylalkylpiperidinyl s alkylovou částí o 1 až 6 atomech uhlíku, nebo morfolinovou skupinu,

R_2 znamená alkyl o 1 až 18 atomech uhlíku, cykloalkyl o 5 až 8 atomech uhlíku, fenyl, benzyl nebo substituovaný fenyl nebo benzyl, kde substituentem je alkyl nebo alkoxy o 1 až 6 atomech uhlíku, atom halogenu, kyanoskupina, trifluormethyl, aminoskupina, nitroskupina, alkylaminoskupina o 1 až 6 atomech uhlíku nebo dialkylaminoskupina o 1 až 6 atomech uhlíku v každé alkylové části,

jakož i soli těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

2. Diaminomethyldioxandionové deriváty obecného vzorce I, podle nároku 1,



kde

X, Y a Z znamenají nezávisle na sobě alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxy o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxyskupinu, dialkylaminoskupinu s každou alkylovou částí o 1 až 6 atomech uhlíku, nebo fenylalkoxyskupinu o 7 až 10 atomech uhlíku,

R₁ znamená alkyl o 1 až 18 atomech uhlíku, 1-(terc.butyl)-dimethylsilyloxymethylfenethyl, 1-(terc.butyl)dimethylsilyloxymethylisopentyl, fenylcykloalkyl s cykloalkylovou částí o 5 až 8 atomech uhlíku, nebo hydroxyalkyl o 1 až 18 atomech uhlíku,

R₂ znamená benzyl, substituovaný alkylovou skupinou nebo alkoxy skupinou vždy o 1 až 6 atomech uhlíku,

jakož i soli těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

3. Diaminomethylendioxandionový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-///4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl/methyl/heptylamino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion nebo jeho sůl, přijatelná z farmaceutického hlediska.
4. Diaminomethylendioxandionový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-///4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/methyl/(1-methylhexyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion nebo jeho sůl, přijatelná z farmaceutického hlediska.
5. Diaminomethylendioxandionový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-///4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl/methyl/(1-methylhexyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion nebo jeho sůl, přijatelná z farmaceutického hlediska.
6. Diaminomethylendioxandionový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-/(1-methylhexyl)-//4-(2-methylpropyl)fenyl/methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion nebo jeho sůl, přijatelná z farmaceutického hlediska.
7. Diaminomethylendioxandionový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 5-///2,6-dimethyl-4-(dimethylamino)fenyl/-amino/-///4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl/methyl/(1-methylhexyl)-amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion nebo jeho sůl, přijatelná z farmaceutického hlediska.
8. Diaminomethylendioxandionový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 5-///4-(dimethylamino)fenyl/amino/-///4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl/methyl/(1-methylhexyl)amino/-methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion nebo jeho sůl, přijatelná z farmaceutického hlediska.
9. Diaminomethylendioxandionový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 5-//(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-/(1-methylhexyl)-/(4-pentylfenyl)methyl/amino/methylen/-2,2-methyl-1,3-dioxan-4,6-dion nebo jeho sůl, přijatelná z farmaceutického hlediska.
10. Diaminomethylendioxandionový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 5-///4-(dimethylamino)fenyl/amino/-/(1-methylhexyl)-/(4-pentylfenyl)methyl/amino/methylen/-2,2-di-

methyl-1,3-dioxan-4,6-dion nebo jeho sůl, přijatelná z farmaceutického hlediska.

11. Diaminomethylendioxandionový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 4-///4-(dimethylamino)-2-methylfenyl/-amino/-/(1-methylhexyl)-//4-(2-methylpropyl)fenyl/methyl/-amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion nebo jeho sůl, přijatelná z farmaceutického hlediska.
12. Diaminomethylendioxandionový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 5-///4-(dimethylamino)-2-methylfenyl/amino/-///4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl/methyl/(1-methylhexyl)amino/-methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion nebo jeho sůl, přijatelná z farmaceutického hlediska.
13. Diaminomethylendioxandionový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 5-///4-(dimethylamino)-2-methylfenyl/-amino/-/(1-methylhexyl)/(4-pentylfenyl)methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion nebo jeho sůl, přijatelná z farmaceutického hlediska.
14. Diaminomethylendioxandionový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 5-///3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl/amino/-/(1-methylhexyl)-//4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl/-methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion nebo jeho sůl, přijatelná z farmaceutického hlediska.
15. Diaminomethylendioxandionový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 5-///3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl/amino/-///4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl/methyl/heptylamino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion nebo jeho sůl, přijatelná z farmaceutického hlediska.
16. Diaminomethylendioxandionový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 5-///3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl/amino/-/hexyl//4-(2-methylpropyl)fenyl/methyl/amino/-methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion nebo jeho sůl, přijatelná z farmaceutického hlediska.
17. Diaminomethylendioxandionový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 5-///3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl/amino/-///4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl/methyl/hexylamino/-methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion nebo jeho sůl, přijatelná z farmaceutického hlediska.
18. Diaminomethylendioxandionový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 5-///3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl/amino/-/cyklohexyl/-//4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl/-methyl/amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion nebo jeho sůl, přijatelná z farmaceutického hlediska.
19. Diaminomethylendioxandionové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ze skupiny zahrnující 3-/(dihexylamino)/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion, 5-/(2,4-dimethoxyfenyl)amino/-///4-(1,1-dimethylethyl)fenyl/-methyl/heptylamino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion,

5-/(dihexylamino)/(4-fluorfenyl)amino/methylen/-2,2-dimethyl-
-1,3-dioxan-4,6-dion,

5-///4-(dimethylamino)fenyl/amino/-///4-(1,1-dimethylethyl)-
fenyl/methyl/heptylamino/methylen/-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-
-4,6-dion.

Konec dokumentu
