



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

238635
(11) (B2)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 C 121/66
//A 61 K 31/275

[22] Přihlášeno 06 04 82
[21] (PV 7838-82)
[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, KURBUWEIT HANS-GEORG dr.,
WEINHEIM-HOHENSACHSEN, MUELLER CLAUS D. dr., VIERNHEIM

[73]
Majitel patentu

(NSR)
BASF AKTIENGESELLSCHAFT, LUDWIGSHAFEN (NSR)

[54] Způsob výroby nových derivátů ω -kyan-1, ω -difenylazaalkanu

1

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

Je již známa řada derivátů 7-kyan-1,7-difenyl-3-azaalkanu (srov. německý patentní spis 1 154 810).

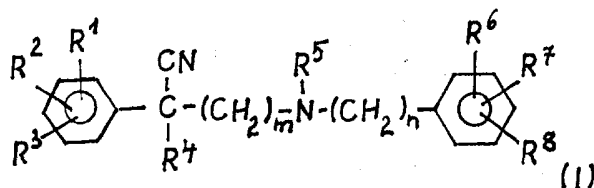
Jako nejúčinnější z těchto sloučenin se

2

dosud ukázal Verapamil, tj. 1,7-bis-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-8-methylnonan, a Gallopamil, tj. 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-8-methylnonan.

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

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



v němž

R^1, R^2, R^3, R^6, R^7 a R^8 jsou stejné nebo vzájemně rozdílné a znamenají atomy vodíku, atomy halogenu, hydroxylové skupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupiny, alkoxykupiny 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 methylen-dioxykupinu, ethylen-dioxykupinu nebo 1,3-dioxatetramethylenovou skupinu,

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

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

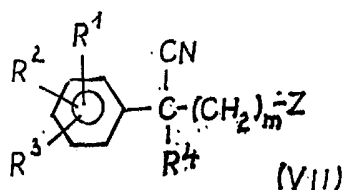
m a n jsou stejné nebo rozdílné a znamenají čísla od 2 do 4, jakož i jejich soli s fyziologicky použitelnými kyselinami.

Jako fyziologicky použitelné kyseliny přicházejí v úvahu například následující kyseliny: chlorovodíková kyselina, sírová kyselina, fosforečná kyselina, octová kyselina, malonová kyselina, jantarová kyselina, fumarová kyselina, maleinová kyselina, citrónová kyselina, vinná kyselina, mléčná kyselina, amidosulfonová kyselina a štavelová 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).

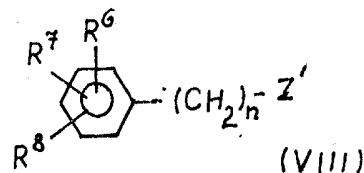
Podle předloženého vynálezu se nové sloučeniny obecného vzorce I vyrábějí tím, že se na fenylacetonytrily obecného vzorce VII



v němž

Z znamená odštěpující se skupinu, například halogen, nebo skupinu $-NH-R^5$, a

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a m mají shora uvedené významy, působí fenylalkylovými deriváty obecného vzorce VIII



v němž

Z' má význam symbolu Z , avšak významy symbolů Z a Z' jsou vždy rozdílné, a

R^6, R^7, R^8 a n mají shora uvedené významy,

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.

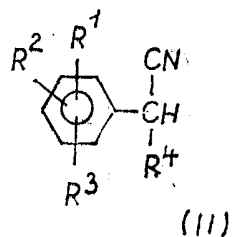
Reakce podle vynálezu se provádí jednoduchým zahříváním reakčních složek výhodně na teploty 120 až 180 °C.

Reakce podle vynálezu se může provádět také v rozpouštědle, přesto však přítomnost rozpouštědla není nutná. Jako odštěpující se skupina ve významu symbolu Z se hodí halogen, výhodně chlor a brom.

Analogické postupy jsou popsány v německých patentních spisech číslo 1 154 810, 1 158 083, 2 059 923, DAS 2 263 527, v německém patentním spisu 2 631 222 a v DOS číslo 3 034 221.

Dosud nepopsané výchozí látky vzorců VII a VIII se dají vyrobit následujícím způsobem:

Sloučeniny vzorce VII, v němž Z znamená odštěpující se skupinu, se dají připravit reakcí 1-kyan-1-fenylalkanů obecného vzorce II

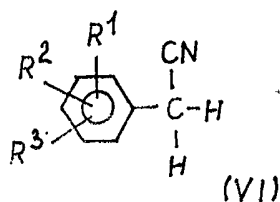


v němž

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají shora uvedené významy, s chlorpropanolem a následující reakcí takto získaného alkoholu, například s thionylchloridem.

Sloučeniny obecného vzorce VII, v němž Z znamená skupinu $-\text{NH}-R^5$, se získávají z derivátů fenylacetonitrilu vzorce VII, v němž Z znamená odštěpující se skupinu, reakcí s alkylaminy.

Sloučeniny obecného vzorce VIII, v němž Z' znamená odštěpující se skupinu, se vyrábějí tím, že se například fenylacetonitrily obecného vzorce VI



v němž

R^1 až R^3 mají shora uvedený význam, hydrolyzují na fenylactovou kyselinu, tato kyselina se redukuje na odpovídající alkohol a ten se chloruje například působením thionylchloridu.

Deriváty ω -kyan-1, ω -difenylazaalkanů 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 funkčních 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 antihypertenzních a antiagregačních účinků mohou se používat také k léčení vysokého krevního tlaku a poruch pro-

krvení. 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 důkazu farmakologických účinků bylo použito následujících metod:

1. Antihypertenzivní účinek

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

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

Jako srovnávací látky se používá Verapamilu.

2. Antiarytmický účinek

K určení antiarytmické účinnosti se látky orálně aplikují krysám (kmen Sprague-Dawley, hmotnost: 200 až 250 g). 0,5 hodin později se zvířata narkotizují pomocí sodné soli thiobutabarbitalu (100 mg/kg i. p.). Jako látka způsobující arytmie slouží akonitin, který se i. v. infúzí aplikuje 6 hodin po podání testované látky (rychlost dávkování: 0,005 mg/kg/min). U neošetřených zvířat dochází po $2,74 \pm 0,07$ min. v EKG k výskytu 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: thiobutabarbital 100 mg/kg i. p.) se standardním dýcháním za použití směsi obsahující nedostatečné množství kyslíku (2 % O_2) 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: Creatinphosphat v: Bergmeyer, H. U., Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim, 2, 1825 až 1829, /1974/).

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

Jako srovnávací látka 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 přídavku chloridu hořečnatého (konečná koncentrace 10 mmol/litr) a kolagenu (konečná koncentrace 0,02 mg/ml) na Bornově agregometru Mk 3. Jako měřítka agre-

gace 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) sensibilisují 0,1 ml antiséra vaječného albuminu. Po sensibilizační periodě asi 48 hodin se zvířatům orálně podají testované sloučeniny. Po různých dobách latence (2, 6, 12 a 24 hodin) se 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⁾				24 h
	2 h	R. W. ²⁾	6 h	R. W. ²⁾	
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 %)
3	122
5	107
7	88
8	88
12	128
13	188
14	98
15	88
16	61
19	50
23	86

sloučenina z
příkladu
čísloprodloužení doby
infúze akonitinu
(Δ %)

24	68
25	186
46	54
47	104
53	63
58	53
59	61
61	69
62	86
63	70
67	65
70	59
72	96
75	71
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 hodinu po orální aplikaci, krysa

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

¹⁾dávka, která potlačí agregaci trombocytů vyvolanou kolagenem o 33 %;²⁾dávka 46,4 mg/kg je bez antiagregačního účinku.

Tabulka 5

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

sloučenina z příkladu čísla	% 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. Antihipertenzivní účinek

Antihipertenzivní 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 antihipertenzivně účinné.

2. Antiarytmický účinek

Sloučeniny podle tohoto vynálezu uvedené v tabulce 2 prodlužují dobu infuze akonitinu o 50 % (sloučenina z příkladu 19) až o 188 % (sloučenina z příkladu 13).

Tím se výrazně liší od Verapamilu, který v dávce 46,4 mg/kg nemá žádný významný vliv na arytmie u krys, které byly vyvolány akonitinem.

3. Kardioprotektivní účinek

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

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

4. Účinek projevující se potlačováním agregace trombocytů

Z nových sloučenin podle tohoto vynálezu jsou nápadné sloučeniny z příkladů 3, 70 a 75 prokazatelným inhibičním účinkem na agregaci trombocytů, která byla vyvolána kolagenem (při orální aplikaci kryse) (srov. tabulku 4). Verapamil nemá za stejných pokusných podmínek až do nejvyšší 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 činí denní dávka účinné látky asi 0,1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti při orální aplikaci a 0,01 až 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti při parenterální aplikaci. V normálním případě se denní dávky pohybují při orální aplikaci mezi 1 až 5 mg/kg a v případě parenterální aplikace mezi 0,05 až 0,25 mg/kg.

Nové sloučeniny se mohou používat v běžných aplikačních galenických formách v pevném nebo kapalném stavu, například ve formě tablet, tablet opatřených vrstvou filmu, kapslí, prášků, granulátů, dražé, čípků, roztoků nebo dávkovatelných aerosolů. Tyto přípravky se vyrábějí obvyklým způsobem. Účinné látky se přitom mohou zpracovávat s běžnými galenickými pomocnými látkami, jako jsou pojidla v případě tablet, plnidla, konzervační prostředky, prostředky umožňující rozpad tablet, prostředky k regulaci tekutosti, změkčovadla, smáčedla, dispergátory, emulgátory, rozpouštědla retardční činidla nebo/a antioxidační prostředky (srov. H. Sucker, P. Fusch, 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

1,6-bis-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-ethylaza-6-kyanoktadekan

45,2 g (0,1 mol) α -(n-dodecyl)- α -(2-bromethyl)-3,4-dimethoxyfenylacetonitrilu (získaného kondenzací α -dodecyl-3,4-dimethoxyfenylacetonitrilu s 1,2-dibromethanem v toluenovém roztoku v přítomnosti lithiumpdiisopropylamidu) a 41,8 g β -(N-ethyl)-3,4-dimethoxyfenethylaminu se zahřívá 2 hodiny na olejové lázni při teplotě 150 °C. K ještě horké reakční směsi se přidá 250 ml toluenu a vyloučená sraženina se odfiltruje. Sraženina je představována β -(N-ethyl)-3,4-dimethoxyfenethylamin-hydrobromidem.

Filtrát se promyje 2N roztokem hydroxidu sodného, potom se báze extrahuje methanolickým vodným roztokem amidosulfonové kyseliny a tento extrakt se několikrát promyje etherem. Báze se uvolní přidáním roztoku uhličitanu draselného, vyjme se etherem a roztok se vysuší bezvodým uhličitánem draselným. Po oddestilování rozpouštědla zůstane 42 g (72 %) viskózního žlutého oleje, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla.

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny.

Příklad 2

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

Příklad 3

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

Příklad 4

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

Příklad 5

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

Příklad 6

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

Příklad 7

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

Příklad 8

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

Příklad 9

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

Příklad 10

1,7-difenyl-3-methylasa-7-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-methoxyfenyl)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-kyan-nonadekan.

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:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 30

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 31

1,7-bis-(3-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-kyan-
nonadekan.

Analýza:

vypočteno

77,4 % C, 9,3 % H, 5,6 % N;

nalezeno

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

Příklad 36

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 37

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 38

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Analogickým způsobem je možno získat:

Příklad 39

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

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-methyl-
asa-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)-nonadekan.

Příklad 46

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

Teplota tání hydrogenoxalátu 93 až 96 °C.

Příklad 47

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 48

1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylasa-7-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-ami-
dosulfonát, teplota tání 99 až 102 °C.

Příklad 50

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

Příklad 51

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

Příklad 52

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

Příklad 53

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

Příklad 54

1,7-bis-(3-ethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-nonadekan. Teplota tání hydrochloridu 132 až 134 °C.

Příklad 55

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 56

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 57

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 58

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 59

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 60

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 61

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 62

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 63

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 64

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

75,1 % C, 9,5 % H, 4,8 % 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-(3,5-diethoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-
-7-(3-ethoxyfenyl)nonadekan-hydrochlorid, teplota tání 77 až 79 °C.

Příklad 74

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 75

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

Příklad 76

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 77

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 78

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

38,7 g (0,1 mol) 4-kyan-4-(3-methoxyfenyl)hexadecankarboxylové kyseliny (teplota tání 36 až 38 °C, vyrobené adicí akrylonitrilu na α -dodecyl-3-methoxybenzylkyanid a následujícím zmýdelněním) se rozpustí společně s 29,4 g (0,1 mol) cinchoninu ve 200 ml methanolu. Po nějaké době vykristaluje sůl pravotočivé kyseliny, která se odfiltruje a několikrát se překrystaluje ze 3 dílů methanolu až je hodnota optické rotace konstantní. Výtěžek po dvojnásobném překrystalování činí 12 g (35 %). Teplota tání 125 až 127 °C, $[\alpha]_{589}^{20}$ nm = +98° (ethanol, c = 10 mg/ml).

Z této soli se získá obvyklým způsobem volná pravotočivá kyselina, teplota tání 41 °Celsia, $[\alpha]_{589}^{20}$ nm = +15° (ethanol, c = 15 mg/ml).

Kyselina se převede reakcí s ethylesterem chlormravenčí kyseliny na smíšený anhydrid, který se v dobrém výtěžku redukuje natriumborhydridem na (+)-4-(3-methoxyfenyl)-4-kyanhexadekanol. Ten se nechá reagovat s thionylchloridem za vzniku (+)-4-(3-methoxyfenyl)-4-kyan-1-chlorhexadekan. Obě reakce se provádějí analogickým způsobem jako je popsán v německém patentním spisu 2 059 923 a v německém patentním spisu 2 059 985.

5 g (0,0128 mol) surového (+)-4-(3-methoxyfenyl)-4-kyan-1-chlorhexadekanu se potom zahřívá s 4,2 g (0,0254 mol) N-methyl-3-methoxyfenethylaminu 1 hodinu na teplotu 160 °C, k ochlazené reakční směsi se přidá ether, vyloučený hydrochlorid se odfiltruje, roztok se promyje vodou, vysuší se a odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Výtěžek 4,8 g (69,5 %) nažloutlého oleje, hodnota R_f = 0,8 (směs methylenchloridu a methanolu 9 : 1), R_f = 0,2 (směs hexanu a ethylacetátu 6 : 4), $[\alpha]_{589}^{20}$ nm = +7° (benzen, c se rovná 30 mg/ml).

Příklad 79

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

Z matečných louhů prvního stupně příkladu 78 se získá levotočivá kyselina, tj. (-)-4-kyan-4-(3-methoxyfenyl)hexadecankarboxylová kyselina, s malou čistotou optické rotace. Tato kyselina se nechá krystalovat s brucinem v 90% vodném methanolu a získá se sůl levotočivé kyseliny s brucinem, která se popřípadě překrystalovává až do konstantní hodnoty optické rotace.

Teplota tání 61 °C.

$[\alpha]_{589}^{20}$ nm = 15,5° (ethanol, c = 10 mg/ml).

Z této sloučeniny se izoluje levotočivá kyselina v čistém stavu.

Teplota tání 41 °C.

$[\alpha]_{589}^{20}$ nm = 16° (ethanol, c = 10 mg/ml).

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

Příklad 80

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 81

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 82

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 83

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

20,0 g (0,054 mol) N-methyl-4-kyan-4-(3-methoxyfenyl)hexadecylaminu (hydrochlorid: teplota tání 112 až 114 °C), 5,8 g (0,027 mol) 3-nitro-4-methoxyfenethylchloridu a 0,25 g jodidu sodného se zahřívá ve směsi rozpouštědel sestávající z 50 ml acetonitrilu a 10 ml dimethylsulfoxidu 60 hodin na teplotu 50 až 55 °C. Po přidání 100 ml vody se reakční roztok zalkalizuje amoniakem a po-

tom se báze extrahuje směsí 350 ml n-hexanu a 50 ml etheru. Po odestilování rozpouštědla se báze získaná ve formě olejovitého zbytku chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla.

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Analogickým způsobem se získá následující sloučenina:

Příklad 84

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 85

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-7-kyan-7-(3,4,5-trimethoxyfenyl)eikosan.

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

Analýza:

vypočteno

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

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 způsobem lisují tablety následujícího složení:

40 mg látky z příkladu 3
120 mg kukuřičného škrobu
13,5 mg želatiny
45 mg laktózy
2,25 mg aerosilu $\textcircled{R}$ (chemicky čistá kyselina křemičitá v submikroskopické jemné formě).
6,75 mg bramborového škrobu (ve formě 6% škrobového mazu).

Příklad 89

Obvyklým způsobem se vyrobí dražé následujícího složení:

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

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

Příklad 90

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

Příklad 91

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylasa-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-trime-
thyl-9(E),13-pentadekadien-hydrochlorid

Teplota tání: 162 až 165 °C.

Příklad 94

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

Teplota tání: 118 až 121 °C.

Příklad 95

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 96

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 97

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 98

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 99

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

Příklad 100

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

Analýza:

vypočteno

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

nalezeno

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

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-methoxy-
fenyl)-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:

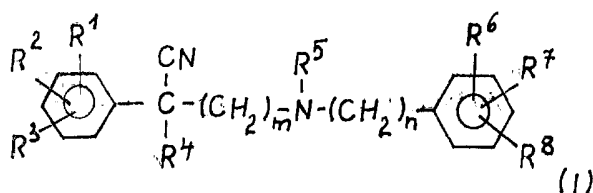
vypočteno

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

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, tri-
fluormethylové skupiny, alkylové skupiny s

1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupiny, alkoxy-
skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkyl-
merkaptoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, při-
čemž také vždy dva zbytky v sousední po-
loze mohou tvořit společně methylenedioxy-

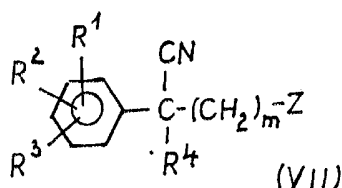
skupiny, ethylendioxyskupiny nebo 1,3-dioxatetramethylenové skupiny,

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,

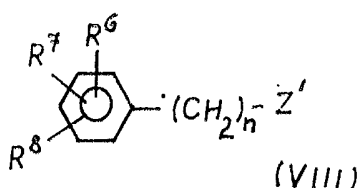
jakož i jejich solí s fyziologicky použitelnými kyselinami, vyznačující se tím, že se na fenylacetonnitrily obecného vzorce VII



v němž

Z znamená odštěpující se skupinu, například halogen, nebo skupinu $\text{—NH—}R^5$ a

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a m mají shora uvedené významy, působí fenylalkylovými deriváty obecného vzorce VIII



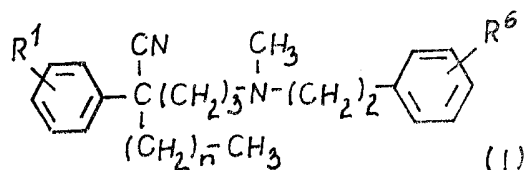
v němž

Z' má význam symbolu Z, avšak významy symbolů Z a Z' jsou vždy rozdílné, a

R^6 , R^7 , R^8 a n mají shora uvedené významy,

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

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



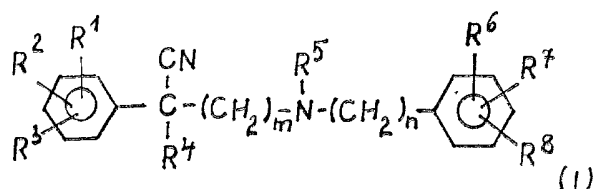
v němž

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

R^6 znamená atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

n znamená čísla od 8 do 15, jakož i jejich fyziologicky použitelných solí.

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



v němž

R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 a R^8 jsou stejné nebo 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 methylendioxy skupinu, ethylendioxy skupinu nebo 1,3-dioxatetramethylenovou skupinu,

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

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

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