



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

238636
(11) (82)

(22) Přihlášeno 06 04 82
(21) (PV 7839-82)

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

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

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

(72)
Autor vynálezu

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

(73)
Majitel patentu

(54) Způsob výroby 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.

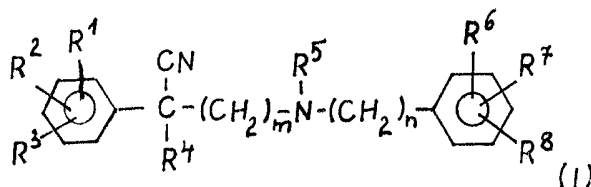
Je již známa řada derivátů 7-kyan-1,7-difenyl-3-azaalkanu (srov. německý patentní spis 1 154 810). Jako nejúčinnější z těchto sloučenin se dosud ukázal Verapamil, tj. 1,7-bis(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methyl-aza-7-

2

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

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

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



v němž

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

dioxy skupinu, ethylenedioxy skupinu nebo 1,3-dioxatetramethylenovou skupinu,

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

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

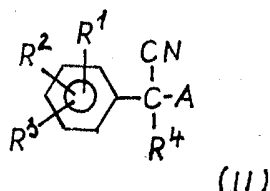
m a n jsou stejné nebo rozdílné a znamenají čísla od 2 do 4, jakož i jejich soli s fyziologicky použitelnými kyselinami.

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

Symbole R^1 až R^3 , jakož i R^6 až R^8 představují výhodně atomy vodíku nebo alkoxy skupiny, zejména methoxyskupiny, R^4 představuje výhodně přímou alkylovou skupinu s 9 až 14, zejména s 11 až 13 atomy uhlíku a R^5 znamená výhodně methylovou skupinu.

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

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

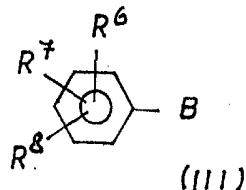


v němž

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají shora uvedené významy,

A znamená skupinu $-(CH_2)_m-NH$ nebo skupinu $-(CH_2)_{m-1}-CHO$, kde

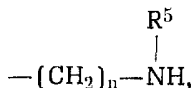
m a R^5 mají shora uvedené významy, působí za redukčních podmínek sloučeninami obecného vzorce III



v němž

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

B znamená skupinu $(CH_2)_{n-1}-CHO$ nebo skupinu



kde

n a R^5 mají shora uvedené významy, přičemž jedna z výchozích látek obsahuje vždy aldehydickou skupinu a zbývající obsahuje aminoskupinu, 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 alkoxy skupinu, podrobí štěpení etheru nebo/a takto získané sloučeniny se popřípadě přivedou na své soli s fyziologicky použitelnými kyselinami.

Při postupu podle vynálezu se obě reakční složky vzorce II a III kondenzují za redukčních podmínek.

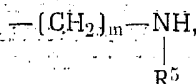
Jako rozpouštědla jsou vhodné alifatické a aromatické uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery, alkoholy nebo nižší mastné kyseliny. Reakční teploty se pohybují mezi 0 a 150 °C, výhodně mezi 20 až 70 °C.

Jako redukční činidla přicházejí v úvahu vodík v přítomnosti katalyzátoru, například oxidu platičitého, paládium na uhlí, niklových nebo kobaltových katalyzátorů, dále nascentní vodík, který se získává z kovu a kyseliny, komplexní hydridy kovů (například natriumborhydrid) nebo donory hydridů (například kyselina mravenčí).

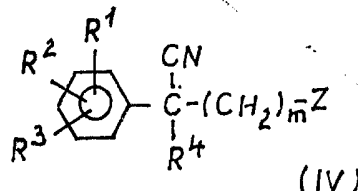
Provádí-li se redukce v přítomnosti katalyzátoru, pak se pracuje výhodně při atmosférickém tlaku.

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

Dosud nepopsané výchozí sloučeniny obecného vzorce II, kde A znamená skupinu



kde m a R^5 mají shora uvedené významy, se získávají z derivátů fenylacetonitrilu obecného vzorce IV

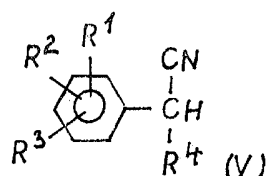


v němž

R^1 až R^4 a m mají shora uvedené významy a

Z znamená odštěpující se skupinu, reakcí s alkylaminy.

Sloučeniny obecného vzorce IV jsou rovněž nové a připravují se reakcí 1-kyan-1-fenylalkanů obecného vzorce V



v němž

R^1 až R^4 mají shora uvedený význam s chlorpropanolem a následující reakcí takto získaného alkoholu například s thionylchloridem.

Sloučeniny obecného vzorce II, v němž A znamená skupinu $-(CH_2)_{m-1}-CHO$, které jsou rovněž nové, se získávají reakcí 1-kyan-1-fenylalkanů obecného vzorce V s diethylacetalem ω -halogenaldehydu v přítomnosti amidu sodného v toluenu a následujícím působením kyseliny na takto získaný reakční produkt.

Deriváty ω -kyan-1, ω -difenylazaalkanu obecného vzorce I, které jsou substituovány hydroxylovými skupinami, se mohou získat z odpovídajících alkoxyderivátů tím, že se tyto deriváty podrobí štěpení etheru, které se může provádět působením koncentrované bromovodíkové kyseliny, trifluoroctové kyseliny, bortrihalogenidů (chloridu boritého nebo bormidu 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 prokrvení.

Tyto sloučeniny působí relaxačně na hladké svalstvo a mohou se tudíž používat například k uvolňování křečí cév, průdušek, močovodu a žaludečního a střevního traktu, jakož i při tokolýze. Uvedené sloučeniny potlačují dále sekretorické procesy, které hrají důležitou roli například při původu vředu (uvolňování žaludeční kyseliny), jakož i alergické reakce. Nové sloučeniny se vyznačují dobrou účinností při orální aplikaci a dále se vyznačují dlouhým trváním účinku.

K důkazu farmakologických účinků bylo použito následujících metod:

1. Antihypertenzivní účinek

Sloučeniny se orálně aplikují samcům

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

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

Jako srovnávací látky se používá Verapamilu.

2. Antiarytmický účinek

K určení antiarytmické účinnosti se látky orálně aplikují krysám (kmen: Sprague-Dawley, hmotnost 200 až 205 g). O 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. infuzí aplikuje 6 hodin po podání testované látky (rychlost dávkování: 0,005 mg/kg . min).

U neošetřených zvířat dochází po 2,74 ± 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 proc.) 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: Creatin phosphat v: Bergmeyer, H. U., Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim, 2, 1825—1829, (1974)].

Aplikace testovaných látek se provádí 6 hodin před dýcháním za použití směsi s nedostatkem kyslíku na ještě bdících zvířatech. Určuje se procentuální rozdíl koncentrace kreatinfosfátu v srdečním svalu 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 plazma 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 agregace se používá maximální změny extinkce/sec.

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

Jako srovnávací látky sloužil Verapamil.

5. Antialergický účinek

K testování antialergického účinku se po-

Tabulka 1

Antihypertenzivní účinek
(spontánně hypertonní krysa)
aplikace: perorálně

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

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

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

Tabulka 2

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

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

užívá modelu pasivní kožní anafylaxe (PCA).

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

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

Jako srovnávací látka sloužil Verapamil.

z příkladu číslo	prodloužení doby infuse akonitinu (Δ %)
24	68
25	186
46	54
47	105
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 21,5mg/kg testované sloučeniny (pasivní kožní anafylaxe — PCA; krysa; zkoumání až k době účinku)

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

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

1. Antihypertenzivní účinek

Antihypertenzivní účinek na spontánně hypertenzivních krysách je v případě sloučenin podle vynálezu (srov. tabulku 1) obecně podstatně výraznější, než je tomu v případě Verapamilu. K tomu nutno přičíst výrazné prodloužení doby účinku. Na rozdíl od Verapamilu, který byl v subletální dáv-

ce 100 mg/kg po 24 hodinách neúčinný, jsou ostatní sloučeniny (zejména sloučenina z příkladu 3 a z příkladu 20) také ještě po této době antihypertenzivně účinné.

2. Antiarytmický účinek

Sloučeniny podle tohoto vynálezu uvedené v tabulce 2 prodlužují dobu infuze akonitinu o 50 % (sloučenina z příkladu 19) až o 188 % (sloučenina z příkladu 13). Tím se výrazně liší od Verapamilu, který v dávce

46,4 mg/kg nemá žádný významný vliv na arytmiu u kryš, které byly vyvolány akonitinem.

3. Kardioprotektivní účinek

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

Zvláště silně účinné jsou sloučeniny z příkladů 3, 5 a 75. Verapamil nemá až do 40 mg/kg za 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). Přezkoušením 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 re-

gulaci tekutosti, změkčovadla, smáčedla, dispergátory, emulgátory, rozpouštědla, retardující činidla nebo/a antioxidační prostředky (srov. H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart). Takto získané přípravky obsahují účinnou látku obvykle v množství od 0,1 do 99 % hmotnostních.

Vynález je blíže objasněn následujícími příklady provedení.

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

Příklad 1

1,8-difenyl-3-methylaza-8-kyaneikosan

Směs 0,5 mol α -dodecyl- α,δ -methylamino-butylfenylacetonitrilu (vyrobeného reakcí α -dodecylfenylacetonitrilu a 4-methylformamido-1-chlorbutanu v přítomnosti hydridu sodného a následujícím odštěpením formylové skupiny působením chlorovodíkové kyseliny), 0,5 mol fenylacetaldehydu, 2 g 5% paládía na uhlí a 500 ml toluenu se katalyticky redukuje za atmosférického tlaku při teplotě 25 až 30 °C po dobu 20 hodin. Po odstranění katalyzátoru se báze extrahuje vodným roztokem amidosulfonové kyseliny, roztok v amidosulfonové kyselině se promyje etherem a poté se působením vodného roztoku uhličitanu draselného opět uvolní báze. Tato báze se extrahuje etherem, extrakt se vysuší uhličitánem draselným a potom se ether oddestiluje. Získaná báze se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla.

Analýza:

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Analogickým způsobem se získá následující sloučenina.

Příklad 1a

1,8-difenyl-4-methylaza-8-kyaneikosan

Analýza:

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Příklad 2

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

Příklad 3

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

Příklad 4

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

Příklad 5

1,7-difenyl-3-methylaza-7-kyannonadekan-hydrochlorid, teplota tání 112 až 115 stupňů Celsia.

Příklad 6

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

Příklad 7

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

Příklad 8

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

Příklad 9

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

Příklad 10

1,7-difenyl-3-methylaza-7-kyanhexadekan-hydrochlorid; teplota tání 109 až 111 stupňů Celsia.

Příklad 11

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylaza-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-methylaza-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-methylaza-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-methylaza-7-kyan-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan-hydrochlorid-monohydrát, teplota tání 68 až 71 °C.

Příklad 15

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

Příklad 20

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

Příklad 21

1,7-bis-(3-chlorfenyl)-3-methylaza-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-methylaza-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-methylaza-7-kyan-
-7-(3,4-ethyldioxyfenyl)nonadekan

Analýza:

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Příklad 24

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylaza-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-methylaza-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-methylaza-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-methylaza-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-methylaza-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-methylaza-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-methylaza-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-methylaza-7-
-kyannonadekan-hydrochlorid, teplota tání
127 až 129 °C.

Příklad 32

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

Analýza:

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Příklad 36

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylaza-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-methylaza-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-methyl-
aza-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-methylaza-7-kyan-
-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan.

Příklad 40

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

Příklad 41

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

Příklad 42

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

Analýza:

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Příklad 43

1,7-bis-(3-methylmerkaptofenyl)-3-me-
thylaza-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-methylaza-7-kyan-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan.

Příklad 45

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

Příklad 46

1,7-bis-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylaza-7-kyannonadekan. Teplota tání hydrogenoxalátu 93 až 96 °C.

Příklad 47

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

Příklad 50

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

Příklad 51

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

Příklad 52

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

Příklad 53

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

Příklad 54

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

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 55

1,7-bis-(3,5-di-n-butoxyfenyl)-3-methylaza-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-methylaza-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-methylaza-7-kyan-nonadekan

Analýza:

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Příklad 58

1-(3-chlorfenyl)-3-methylaza-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-methylaza-
-7-kyan-7-(3-methoxyfenyl)nonadekan

Analýza:

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Příklad 60

1-(3-chlorfenyl)-3-methylaza-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-methylaza-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-methylaza-
-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-methylaza-
-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-methylaza-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-methylaza-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-methylaza-
-7-kyannonadekan

Analýza:

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Příklady 67 až 73

Reduktivní aminace α -alkyl- α -(γ -oxopropyl)-
fenylacetonitrilů N-methyl- β -fenethylaminy

0,5 mol odpovídajícího α -alkyl- α -(γ -oxo-
propyl)fenylacetonitrilu (který byl vyroben
z α -alkylfenylacetonitrilů a β -chlorpropion-
aldehyddiethylacetalu v přítomnosti diiso-
propylamidu lithného a následujícím uvol-
něním aldehydu vodným roztokem šťavelo-
vé kyseliny) a 0,5 mol N-alkyl- β -fenethyl-
aminu se rozpustí v 500 ml toluenu. K tomu-
to roztoku se za studena přidá 0,55 mol ky-
seliny mravenčí (98 až 100%). Reakční
směs se zahřívá pod zpětným chladičem až
do odeznění vývinu plynů.

K ochlazenému reakčnímu roztoku se při-
dá vodný roztok uhličitanu draselného a
uvolněný amin se extrahuje směsí etheru a
hexanu a potom se vyjme vodným roztokem

amidosulfonové kyseliny. K odstranění neutrálních podílů se roztok v amidosulfonové kyselině několikrát extrahuje etherem, báze se uvolní roztokem uhličitanu draselného a extrahuje se etherem. Etherický roztok se po vysušení uhličitanem draselným oddestiluje ve vakuu a olejovitý zbytek se čistí tvorbou soli a krystalizací popřípadě sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Výtěžky se pohybují kolem 85 %.

Podle tohoto postupu se vyrobí také následující sloučeniny:

Příklad 67

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

Příklad 68

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

Příklad 69

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

Příklad 70

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

Příklad 71

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

Příklad 72

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

Příklad 73

1-(3,5-diethoxyfenyl)-3-methylaza-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

37 g α -tridecyl- α -(γ -oxopropyl)-3-methoxyfenylacetonitrilu a 15 g β -(3-methoxyfenyl)ethylaminu se rozpustí v 500 ml toluenu a reakční směs se vaří tak dlouho pod zpětným chladičem, až již nelze v odlučovací vody zjistit žádné další odlučování vo-

dy. Potom se toluen oddestiluje, olejovitý zbytek se rozpustí v 500 ml methanolu a za míchání se při teplotě místnosti přidá 3,8 gramu natriumborhydridu. Po dalších 5 hodinách míchání se přidá voda, směs se extrahuje etherem a vodným roztokem amidosulfonové kyseliny. Oddělená fáze v kyselině amidosulfonové se zalkalizuje roztokem uhličitanu draselného a vyloučená báze se extrahuje etherem.

Po vysušení uhličitanem draselným a po oddestilování etheru se olejovitý zbytek čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla.

Analýza:

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Analogickým způsobem se získá následující sloučenina:

Příklad 75

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

Příklad 76

1,7-bis-(3-ethoxyfenyl)-3-methylaza-7-kyannonadekan. Teplota tání hydrochloridu 132 až 134 °C.

Příklad 77

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

Nažloutlý olej, hodnoty $R_f = 0,8$ (směs methylenchloridu a methanolu 9 : 1); $R_f = 0,2$ (směs hexanu a ethylacetátu 6 : 4), $[\alpha]_{589}^{20} = +7^\circ$ (benzen, c = 30 mg/ml).

Příklad 78

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

Specifická rotace $[\alpha]_{589}^{20} = -7^\circ$ (benzen, c = 30 mg/ml) souhlasí se specifickou rotací enantiomeru, který je popsán v příkladu 77.

Příklad 79

1,7-bis-(3-hydroxyfenyl)-3-methylaza-7-kyannonadekan

Analýza:

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Příklad 80

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylaza-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 81

1-(3-hydroxyfenyl)-3-methylaza-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 82

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

Analýza:

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Příklad 83

1-(2-chlorfenyl)-3-methylaza-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 84

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylaza-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 85

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

Hodnoty $R_f = 0,44$ (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 86

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylaza-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 87

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 (1) (chemicky čistá kyselina křemičitá v submikroskopické jemné formě)
6,75 mg bramborového škrobu (ve formě 6% škrobového mazu).

Příklad 88

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 (2) VA 64 (kopolymer vinylpyrrolidonu a vinylacetátu 60 : 40, srov. Pharm. Ind. 1962, 586).

Zcukernatělá hmota sestává z 5 dílů třtinového cukru, 2 dílů kukuřičného škrobu, 2

dílů uhličitanu vápenatého a 1 dílu mastku. Takto vyrobená jádra dražé se poté opatrují povlakem rezistentním vůči účinkům žaludeční šťávy.

Příklad 89

10 g sloučeniny z příkladu 3 se rozpustí v 5000 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 90

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylaza-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 91

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methaza-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 92

1,7-difenyl-3-aza-7-kyan-3,10,14-trimethyl-9(E)-13-pentadekadien-hydrochlorid
Teplota tání: 162 až 165 °C.

Příklad 93

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 94

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 95

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 96

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 97

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 98

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 99

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 100

1-(4-methylmerkaptofenyl)-3-methylaza-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 101

1-(3-methoxyfenyl)-3-methylaza-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 102

1-fenyl-3-methylaza-7-kyan-7-(3-methoxyfenyl)-10-hexadecin

Analýza:

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Příklad 103

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylaza-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 104

1,7-bis-(3-methoxyfenyl)-3-methylaza-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 105

1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylaza-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 106

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

Analýza:

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Příklad 107

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

Analýza:

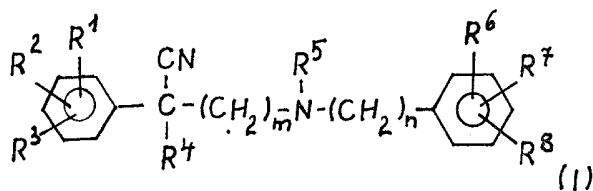
vypočteno:

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

nalezeno:

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

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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

v němž

R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 a R^8 jsou stejné nebo vzájemně rozdílné a znamenají atomy vodíku, atomy halogenu, hydroxylové skupiny,

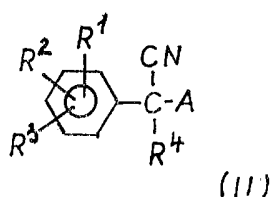
trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupiny, alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylmerkaptoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

přičemž také vždy dva zbytky v sousední poloze mohou tvořit společně methylen-dioxy skupiny, ethylen-dioxy skupiny nebo 1,3-dioxatetramethylenové skupiny,

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

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

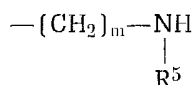
m a n jsou stejné nebo rozdílné a znamenají čísla od 2 do 4, jakož i jejich solí s fyziologicky použitelnými kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeniny obecného vzorce II



v němž

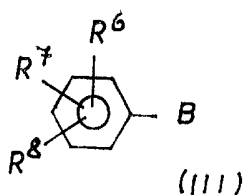
R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají shora uvedené významy,

A znamená skupinu



nebo skupinu $-(CH_2)_{m-1}-CHO$ kde

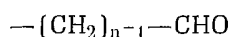
m a R^5 mají shora uvedené významy, působí za redukčních podmínek sloučeninami obecného vzorce III



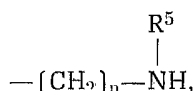
v němž

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

B znamená skupinu



nebo skupinu

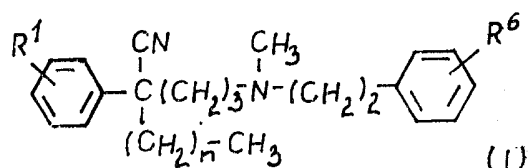


kde

Severografia, n. p., závod 7, Most

n a R^5 mají shora uvedené významy, přičemž jedna z výchozích látek obsahuje vždy aldehydickou skupinu a zbývající obsahuje aminoskupinu, a takto získané sloučeniny se za předpokladu, že jeden nebo několik zbytků R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 nebo R^8 představuje alkoxy skupinu, popřípadě podrobí štěpení etheru nebo/a takto získané sloučeniny se popřípadě převedou na své soli s fyziologicky použitelnými kyselinami.

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



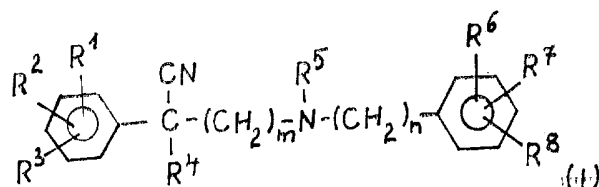
v němž

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 II a III, za vzniku 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 různé a znamenají atomy vodíku, atomy chloru, hydroxylové skupiny, trifluormethyllové skupiny, methylové skupiny, nitro skupiny nebo alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž také vždy dva zbytky v sousední poloze mohou společně tvořit methylen-dioxy skupinu, methylen-dioxy 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 nenasyčenou 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.