(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07C 235/22
A61K 31/38

(45) 공고일자 1999년11월15일
(11) 등록번호 10-0230633
(24) 등록일자 1999년08월24일

(21) 출원번호	10-1994-0701515	(65) 공개번호	특1994-0703332
(22) 출원일자	1994년05월06일	(43) 공개일자	1994년10월24일
번역문제출일자	1994년05월06일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP 92/001419	(87) 국제공개번호	WO 93/09085
(86) 국제출원일자	1992년11월02일	(87) 국제공개일자	1993년05월13일
(81) 지정국	EA EURASIAN특허 : 러시아 EP 유럽특허 : 핀랜드 국내특허 : 아일랜드 오스트레일리아 캐나다 헝가리 대한민국 노르웨이 미국		
(30) 우선권주장	91-291410 1991년11월07일 일본(JP)		

(73) 특허권자 상꾜 가부시키가이샤 가와무라 요시부미
일본 도쿄 쥬오꾸 니혼바시 혼쵸 3죠메 5방 1고
(72) 발명자 이시하라 사다오
일본국 도오꾜도 시나가와꾸 히로마찌 1죠메 2방 58고 상꾜 가부시끼가이샤 나이
사이또 후지오
일본국 도오꾜도 시나가와꾸 히로마찌 1죠메 2방 58고 상꾜 가부시끼가이샤 나이
가따오까 미쓰루
일본국 도오꾜도 시나가와꾸 히로마찌 1죠메 2방 58고 상꾜 가부시끼가이샤 나이
고이께 히로유끼
일본국 도오꾜도 시나가와꾸 히로마찌 1죠메 2방 58고 상꾜 가부시끼가이샤 나이
미야께 시게끼
일본국 도오꾜도 시나가와꾸 히로마찌 1죠메 2방 58고 상꾜 가부시끼가이샤 나이
미즈노 히로시
일본국 도오꾜도 시나가와꾸 히로마찌 1죠메 2방 58고 상꾜 가부시끼가이샤 나이
(74) 대리인 박해선, 이준구, 조영원

심사관 : 김지수

(54) 니트록시알킬아미드 유도체(Nitroxyalkylamide derivate)

요약

[구성]

하기 일반식 (I) 의 니트록시알킬아미드 유도체 :

$R^1-(A)_n-CONH-B-ONO_2$ (I)

[R^1 : 임의로 치환된 헤테로시클릭, 헤케로시클릭 - 옥시, 아릴옥시 또는 아릴티오기;

A : C_1 ~ C_4 알킬렌기;

B : C_1 ~ C_4 알킬렌기;

n : 0 또는 1]

[효과]

본 발명의 화합물은 측부 혈관 확장 작용 및 항 - 협심 작용이 뛰어나므로, 협심증의 치료제로서 유용하다.

명세서

[발명의 명칭]

니트록시알킬아미드 유도체

[발명의 상세한 설명]

기술분야

본 발명은 뛰어난 측부 혈관 확장 작용 및 항 협심 작용을 갖는 니트록시알킬아미드 유도체 및 약학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이다.

배경기술

현재, 순환기 질환, 특히 협심증의 치료제로서는 니트로글리세린이 임상적으로 가장 빈번히 사용되고 있다.

그러나, 이 약제는 1회 - 통과 효과를 받기 쉽고 작용 지속기간이 짧은 등의 단점을 가지고 있다. 또한, 두통, 현기증, 혈압저하에 의한 빈맥과 같은 부작용이 발생한다. 이러한 배경에 대하여, 1 회 - 통과 효과를 받지 않고 임상 치료시 부작용이 적은 협심증 치료제가 요망되고 있다.

항 - 협심 작용을 갖는 니트록시알킬아미드 유도체는 예를 들면 미합중국 특허 제 4200640 호 및 일본국 특허공개 평성 2-134316 호 공보에 개시되어 있다. 그로나, 상기 일본국 특허공개 공보에는 구체적인 설명이 기재되어 있지 않다.

발명의 개시

본 발명자들은 수년간에 걸쳐 니트록시 화합물의 합성 및 그의 약리작용에 대해 연구해왔다.

그 결과, 본 발명자들은, 니트록시알킬아미드기를 가진 화합물이 측부혈관 확장 작용이 뛰어나고, 부작용이 적으며, 협심증의 치료제로서 유용하다는 것을 알아내었으며 ; 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

발명의 구성

본 발명은, 하기 일반식 (I) :

$R^1-(A)_n-CONH-B-ONO_2$ (I)

[상기 식에서, R^1 은 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭-옥시기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴옥시기 ; 또는 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴티오기 (치환기는 C_1 ~ C_4 알킬기 ; C_1 ~ C_4 알콕시기 ; C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_4 알콕시기 또는 할로겐원자 (들) 로 임의로 치환된 페닐기 ; 할로겐원자 ; 히드록시기 ; 아미노기 ; 모노 - 또는 디 - C_1 ~ C_4 알킬아미노기 ; 및 니트로기로 구성된 군으로부터 선택된다) 를 나타내고 ; A 는 C_1 ~ C_4 알킬렌기를 나타내고 ; B 는 C_1 ~ C_4 알킬렌기를 나타내며 ; n 은 0 또는 1 을 나타내고 ; 단, n이 0 일때, R^1 은 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴옥시기 ; 또는 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴티오기를 나타낸다] 의 니트록시알킬아미드 유도체 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 ; 상기 언급된 니트록시알킬아미드 유도체 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 활성 성분으로서 함유하는 협심증 예방 및 치료제 ; 및 상기 언급된 니트록시알킬아미드 유도체 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 제조방법에 관한 것이다.

R^1으로 표시되는, 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환될 수도 있거나 또는 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 또는 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유한 5- 또는 6-원 헤테로시클릭-옥시기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) 의 헤테로시클릭 부분은 포화 또는 불포화 헤테로시클릭기일 수 있으며, 예를 들면 테트라히드로푸릴, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 피콜리딜, 피페리딜, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 1, 4 - 디옥사닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 피롤리닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 벤조 - 1, 4 - 디옥사닐 안돌릴, 퀴놀릴 또는 퀴나졸리닐기 ; 바람직하게는 질소, 산소 및 황원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유한 5- 또는 6-원 헤테로시클릭기 ; 더욱 바람직하게는 1, 4- 디옥사닐, 푸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 또는 벤조 - 1, 4 - 디옥사닐 ; 더욱 바람직하게는 푸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 또는 벤조 - 1, 4 - 디옥사닐 ; 특히 바람직하게는 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴 또는 벤조 -1, 4 - 디옥사닐이다.

R^1으로 표시되는, 임의로 치환된 C_6 ~C_{10} 아릴옥시기 또는 임의로 치환된 C_6 ~C_{10} 아릴티오기의 아릴부분은 예를 들면 페닐 또는 나프틸기 ; 바람직하게는 페닐기일 수도 있다.

각각 R^1 에 포함되는, C_1 ~C_4 알킬기, C_1 ~C_4 알콕시기 또는 C_1 ~C_4 알킬아미노기의 알킬 부분은 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 부틸기 ; 바람직하게는 메틸 또는 에틸기 ; 특히 바람직하게

는 메틸기일 수 있다.

R^1에 포함되는 할로겐 원자는 예를 들면 불소, 염소, 브롬 또는 요오드원자; 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬원자일 수 있다.

A 또는 B 로 표시되는 C_1 ~C_4 알킬렌기는 예를 들면 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 트리메틸렌 또는 테트라메틸렌기 ; 바람직하게는 A 에 대해서는 C_1 ~ C_2 알킬렌기, B 에 대해서는 C_2 ~ C_3 알킬렌기 (특히 C_2) 일 수 있다.

화합물(Ⅰ)의 염기성일 때, 화합물(Ⅰ)은 통상적인 방법에 의해 약학적으로 허용가능한 산 부가염으로 전환될 수 있다. 이러한 산 부가염의 예로는, 염산, 브롬화 수소산, 황산 또는 인산과 같은 광물산과의 염 ; 아세트산, 벤조산, 옥살산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산 또는 시트르산과 같은 카르복실산과의 염 ; 및 메탄술폰산, 벤젠술폰산 또는 p - 톨루엔술폰산과 같은 술폰산과의 염을 언급할 수 있다.

또한, 비대칭 탄소원자(들)가 화합물 (Ⅰ) 의 분자에 존재할 때, 본 발명은 그의 라세미체 및 광학 이성질체를 포함한다.

일반식 (I) 의 화합물 중에서, 바람직한 것은 다음과 같다 :

1) R^1 이 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개 헤테로 - 원자를 함유하는 5 - 또는 6 - 원 페테로시클릭기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐고리와 축합 될 수도 있음) ; 임의로 치환된 페녹시기 또는 임의로 페닐티오기 (치환기는 C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_2 알콕시기, 페닐기, 할로겐원자, 디 - C_1 ~ C_2 알킬아미노기 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 인 화합물 ;

2) A 가 C_1 ~ C_2 알킬렌기인 화합물 ; 및

3) B 가 C_2 ~ C_3 알킬렌기 (특히 C_2 알킬렌기)인 화합물.

더욱 바람직한 것은 다음과 같다:

4) R^1 이 임의로 치환된 푸릴, 푸릴옥시, 티에닐, 티에닐옥시, 이속사졸릴, 이속사졸릴옥시, 페녹시, 페닐티오 또는 1, 4 - 디벤조디옥사닐기 (치환기는 C_1 ~ C_2 알킬기, 페닐, 불소, 염소, 브롬, 디메틸아미노 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 인 화합물 ;

5) A 가 메틸렌 또는 메틸메틸렌 기인 화합물 ; 및

6) B 가 에틸렌기인 화합물.

특히 바람직한 것은 다음과 같다 :

7) R^1 이 페녹시기이고 n 이 0 이거나 ; R^1 이 페녹시기, 클로로페녹시기, 임의로 치환된 이속사졸 - 3 - 일옥시기 (치환기는 메틸, 페닐, 염소 및 브롬으로 구성된 군에서 선택된다) 또는 1, 4 - 벤조디옥사닐기이고 n 이 1 이며 A 가 메틸렌 또는 메틸메틸렌기인 화합물.

일반식 (I) 로 표시되는 바람직한 화합물들을 표 1 에서 구체적으로 예시할 수 있다.

[표 1]

$R^1-(A)_n-CONH-B-ONO_2$ (I)

화합물번호	R^1	A	n	B
1	PhO-	-	0	$(CH_2)_2$
2	2-Me-PhO-	-	0	$(CH_2)_2$
3	3-Me-PhO-	-	0	$(CH_2)_2$
4	4-Me-PhO-	-	0	$(CH_2)_2$
5	4-MeO-PhO-	-	0	$(CH_2)_2$
6	2-Cl-PhO-	-	0	$(CH_2)_2$
7	3-Cl-PhO-	-	0	$(CH_2)_2$
8	4-Cl-PhO-	-	0	$(CH_2)_2$
9	PhO-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
10	2-Me-PhO-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
11	3-Me-PhO-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
12	4-Me-PhO-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
13	4-MeO-PhO-	CH_2	1	$(CH_2)_2$

14	2-Cl-PhO-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
15	3-Cl-PhO-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
16	4-Cl-PhO-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
17	2-NO_2-PhO-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
18	2-NO_2-PhO-	CH(Me)	1	$(CH_2)_2$
19	PhO-	CH(Me)	1	$(CH_2)_2$
20	PhO-	CH(Me)	1	$(CH_2)_3$
21	PhO-	CH(Et)	1	$(CH_2)_2$
22	PhO-	CH(Pr)	1	$(CH_2)_2$
23	2-Fur	-	0	$(CH_2)_2$
24	5-Br-2-Fur	-	0	$(CH_2)_2$
25	5-NO_2-2-Fur	-	0	$(CH_2)_2$
26	2-Thi	-	0	$(CH_2)_2$
27	3-Me-2-Thi-	-	0	$(CH_2)_2$
28	5-Me-4-Cl-3-Isox-O-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
29	5-Ph-3-Isox-O-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
30	5-Me-3-Isox-O-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
31	5-Me-4-Br-3-Isox-O-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
32	3-Isox-O-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
33	5-Ph-4-Br-3-Isox-O-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
34	4-Br-3-Isox-O-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
35	4-Cl-3-Isox-O-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
36	PhS-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
37	4-Cl-PhS-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
38	3-(Me_2N)-PhO-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
39	5-Ph-4-Cl-3-Isox-O-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
40	3-Fur	-	0	$(CH_2)_2$
41	3-Thi	-	0	$(CH_2)_2$
42	1,4-Bezdiox-2-	-	0	$(CH_2)_2$
43	2-Cl-PhO-	CH(Me)	1	$(CH_2)_2$
44	3-Cl-PhO-	CH(Me)	1	$(CH_2)_2$

45	4-Cl-PhO-	CH(Me)	1	$(CH_2)_2$
46	PhO-	CH(iPr)	1	$(CH_2)_2$
47	4-Cl-PhO-	$C(Me)_2$	1	$(CH_2)_2$
48	2-MeO-PhO-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
49	3-(Me_2N)-PhO-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
50	4-F-PhO-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
51	4-F-PhO-	CH(Me)	1	$(CH_2)_2$
52	3-Br-PhO-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
53	4-Br-PhO-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
54	4-Br-PhO-	CH(Me)	1	$(CH_2)_2$
55	4-(Me_2N)-PhO-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
56	4-(Me_2N)-PhO-	CH(Me)	1	$(CH_2)_2$
57	5-Ph-2-Fur-	-	0	$(CH_2)_2$
58	5-Me-2-Fur-	-	0	$(CH_2)_2$
59	5-Cl-2-Fur-	-	0	$(CH_2)_2$
60	5-Ph-2-Thi-	-	0	$(CH_2)_2$
61	5-Br-2-Thi-	-	0	$(CH_2)_2$
62	5-Cl-2-Thi-	-	0	$(CH_2)_2$
63	5-Me-4-F-3-Isox-O-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
64	5-Me-4-Br-3-Isox-O-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
65	5-Me-4-F-3-Isox-O-	CH(Me)	1	$(CH_2)_2$
66	5-Me-4-Br-Isox-O-	CH(Me)	1	$(CH_2)_2$
67	5-Me-4-Cl-3-Isox-O-	CH(Me)	1	$(CH_2)_2$
68	5-Ph-4-F-3-Isox-O-	CH_2	1	$(CH_2)_2$
69	5-Ph-4-Cl-3-Isox-O-	CH_2	1	$(CH_2)_3$
70	5-Ph-4-F-3-Isox-O-	CH(Me)	1	$(CH_2)_2$
71	5-Ph-4-Br-3-Isox-O-	CH(Me)	1	$(CH_2)_2$
72	5-Ph-4-Cl-3-Isox-O-	CH(Me)	1	$(CH_2)_2$

상기 표1 에서, 기의 약어는 다음과 같다 :

Bezdiox : 벤조디옥사닐

Et : 에틸

Fur : 푸릴

Isox : 이속사졸릴

Me : 메틸

Ph : 페닐

Pr : 프로필

Thi : 티에닐

상기 표 1 에서, 바람직한 화합물로서는 번호 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 11, 14, 15, 16, 19, 21, 23, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 42, 43, 44, 45, 47, 63, 65, 66, 67 및 72 를 언급할 수 있으며, 더욱 바람직한 화합물로서는 다음을 언급할 수도 있다 :

화합물 번호 1 : 페닐 N - (2 - 니트록시에틸) 카르바메이트

화합물 번호 9 : N - (2 - 니트록시에틸) 페녹시아세트아미드

화합물 번호 14 : N - (2 - 니트록시에틸) - 2 - 클로로페녹시 아세트아미드

화합물 번호 19 : N - (2 - 니트록시에틸) - 2 - 페녹시프로판아미드

화합물 번호 28 : N - (2 - 니트록시에틸) - 5 - 메틸 - 4 - 클로로 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드

화합물 번호 29 : N - (2 - 니트록시에틸) - 5 - 페닐 - 3 - 이속사졸릴 옥시아세트아미드

화합물 번호 30 : N - (2 - 니트록시에틸) - 5 - 메틸 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드

화합물 번호 31 : N - (2 - 니트록시에틸) - 5 - 메틸 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴 옥시아세트아미드

화합물 번호 32 : N - (2 - 니트록시에틸) - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드

화합물 번호 33 : N - (2 - 니트록시에틸) - 5 - 페닐 - 4 - 브모로 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드

화합물 번호 34 : N - (2 - 니트록시에틸) - 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴 옥시아세트아미드

화합물 번호 35 : N - (2 - 니트록시에틸) - 4 - 클로로 - 3 - 이속사졸릴 옥시아세트아미드 및

화합물 번호 42 : N - (2 - 니트록시에틸) -1,4 - 벤조디옥산 - 2 - 카르복사미드.

본 발명의 일반식 (I) 의 화합물은 하기 방법에 의해 쉽게 제조될 수 있다.

방법 A

$R^1a-(A)_n-CO_2H+H_2N-B-ONO_2$

(II) (III)

단계 A1

$R^1-(A)_n-CONH-B-ONO_2$

(I)

상기 식에서 R^1, A, B 및 n 은 상기 언급된 것과 동일한 의미를 갖고, R^1a 는 R^1 의 아미노 또는 모노알킬 아미노기가 임의로 보호되는 것을 제외하고는 R^1 에서와 동일한 의미를 나타낸다.

아미노 - 또는 모노알킬아미노 - 보호기는 유기합성 분야에서 통상 사용되는 것 중의 하나인 이상 특별히 제한되지 않는다. 예를 들면, t - 브록시 카르보닐 또는 할로아세틸 (예컨대, 클로로아세틸, 브로모아세틸 또는 요오드아세틸) 기를 언급할 수 있다.

방법 A 는 화합물 (I) 을 제조하기 위한 것이다.

단계 A1 은 일반식 (I) 화합물을 제조하기 위한 것이며, 일반식 (II) 의 화합물 또는 그의 반응성 유도체를 불활성 용매중에서 일반식 (III) 의 화합물과 반응시키고, 원한다면 아미노 - 또는 모노알킬 아미노 - 보호기를 제거함으로써 수행된다. 예를 들면, 산할로겐화물 법, 혼합산 무수물법, 활성 에스테르법 또는 축합법에 의해 반응을 수행한다.

산 할로겐화물법은 일반식 (II)의 화합물을 할로겐화제와 반응시킨 다음, 불활성 용매중에서 염기의 존재 또는 부재하에 얻어진 산 할로겐화물을 일반식 (III) 의 화합물과 반응시킴으로써 수행된다.

사용될 수 있는 염기는 예를 들면 트리에틸아민, N - 메틸모르폴린 또는 4 - 디메틸아미노피리딘과 같은 유기 아민 ; 탄산수소나트륨 또는 탄산수소칼륨과 같은 탄산수소 알칼리금속 ; 또는 탄산나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산염 ; 바람직하게는 유기 아민일 수 있다.

사용될 수 있는 불활성 용매는 반응에 참여하지 않는 이상 특별히 한정되지 않으며, 예를 들면 헥산, 시클로헥산, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 탄화수소 ; 디클로로메탄, 1,2 - 디클로로에탄 또는 사염화탄소와 같은 할로탄화수소 ; 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 또는 디옥산과 같은 에테르 ; 아세톤과 같은 케톤 ; N,N - 디메틸포름아미드, N,N - 디메틸아세트아미드, N - 메틸 - 2 - 피롤리돈 또는 헥사메틸포르포르아미드와 같은 아미드 ; 또는 디메틸술폭시드와 같은 술폭시드 ; 바람직하게는 탄화수소, 할로탄화수소, 에테르 또는 아미드일 수 있다.

반응 온도는 출발 화합물 (II) 및 (III) 과 사용되는 용매의 종류에 의존하여 변할 수 있지만, 통상 할로겐화제와 화합물 (II) 과의 반응 및 산할로겐 화물과 화합물 (III) 과의 반응을 위해서는 -20℃ 내지 150℃ 이고 ; 바람직하게는, 할로겐화제와 화합물 (II) 과의 반응을 위해서는 실온주변, 산 할로겐과 화합물 (III) 과의 반응을 위해서는 0℃ 내지 100℃ 이다. 반응 시간은 반응 온도 등에 의존하여 변하지만, 30분 내지 24 시간 (바람직하게는 1 시간 내지 16 시간)이다.

혼합 산 무수물 법은, C_1 ~ C_4 알킬 할로카르보네이트 또는 디 -C_1 ~ C_4 알킬 시아노포스페이트를 화합물 (II) 과 반응 시킨 다음 얻어진 산 무수물을 화합물 (III) 과 반응시킴으로써 수행된다.

산 무수물을 제조하기 위한 반응은 에틸 클로로카르보네이트 또는 이소부틸 클로로카르보네이트와 같은 C_1 ~ C_4 알킬 할로카르보네이트 또는 디에틸 시아노포스페이트와 같은 디 -C_1 ~ C_4 알킬 시아노포스페이트를 화합물 (II) 과 반응시킴에 의해 수행된다. 반응은 바람직하게는 불활성 용매중에서 염기의 존재하에

수행된다.

사용될 수 있는 염기 및 불활성 용매는 상기 언급된 산 할로겐화물 법에서 사용된 것과 동일하다.

반응 온도는 출발 화합물 (II) 및 사용되는 용매의 종류에 의존하여 변하지만, 통상 -20℃ 내지 50℃ (바람직하게는 0℃ 내지 30℃)이다. 반응 시간은 반응 온도 등에 의존하여 변하지만, 30 분 내지 24 시간 (바람직하게는 1 시간 내지 16 시간) 이다.

수득된 산 무수물과 화합물(III)의 반응은 바람직하게는 불활성 용매중에서 염기의 존재 또는 부재하에 수행된다. 사용될 수도 있는 염기 및 불활성 용매는 상기 언급된 산 할로겐화물 법에서 사용되는 것과 동일하다.

반응 온도는 출반 화합물 (III) 및 사용되는 용매의 종류에 의존하여 변하지만, 통상 -20℃ 내지 100℃ (바람직하게는 0℃ 내지 실온 주변) 이다. 반응 시간은 반응 온도 등에 의존하여 변하지만, 30 분 내지 24 시간 (바람직하게는 1 시간 내지 16 시간)이다.

한편, 화합물 (II) 및/또는 화합물 (II) 의 반응성 유도체로부터 수득될 수 있는 화합물(II) 의 산 무수물을 사용함으써, 상기 언급된 것과 유사한 반응을 사용하여 화합물 (I) 을 제조할 수 있다. 또한, 디 - (C_1 ~ C_4) 알킬 시아노포스페이트의 존재하에서 화합물 (II) 와 화합물 (III) 의 동시 존재에 의하여 화합물 (I) 을 제조할 수도 있다.

활성 에스테르법은 축합제 [예를 들면, 디시클로헥실 카르보디이미드, 카르보닐디이다졸 또는 1 - (N, N - 디메틸 아미노프로필) - 3 - 에틸카르보디이미드 히드로클로라이드] 의 존재하에서 화합물 (II) 을 화합물 (III) 과 직접 반응시킬으로써 수행된다. 이 반응은 상기 언급된 활성 에스테르의 제조 반응과 유사한 방식으로 수행된다.

반응 완결에, 통상의 방법에 의하여 반응 혼합물로 부터 목적하는 반응생성물을 회수할 수 있다. 예를 들면, 분리되는 결정을 여과 수집하거나 ; 또는 수 첨가후에 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 같은 수 - 불혼화성 유기 용매로 추출하고 건조시킨 다음 용매를 증류제거하여 목적 화합물을 수득한다.
필요하다면, 재결정법 또는 컬럼 크로마토그래피와 같은 통상의 방법에 의해 더욱 정제할 수 있다.

원하는 경우, 상기 반응후에, 아미노 - 또는 모노알킬아미노 - 보호기의 제거를 유기합성분야에서 통상 사용되는 종래의 방법에 따라 수행한다.

보호기가 t - 부톡시카르보닐인 경우에, 불활성 용매 (예를 들면, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 또는 디옥산과 같은 에테르 ; 디클로로메탄 또는 1,2 - 디클로로에탄과 같은 할로탄화수소 ; 또는 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 방향족 탄화수소) 중에서 0℃ 내지 50℃ (바람직하게는 실온 주변) 에서 30 분 내지 5 시간 (바람직하게는 1 시간 내지 2 시간) 동안, 상응하는 화합물을 산 (예를 들어, 염산, 황산 또는 질산과 같은 광물산 ; 또는 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산 또는 p - 톨루엔술폰산과 같은 유기산) 과 반응시킴으로써 보호기를 제거할 수 있다. 보호기가 할로아세틸기인 경우에, 상응하는 화합물을 불활성 용매 (예를 들면, 디메틸포름아미드 또는 디메틸아세트아미드와 같은 아미드 ; 또는 디메틸술폭시드와 같은 술폭시드) 중에서 0℃ 내지 50℃ (바람직하게는 실온 주변) 에서 30 분 내지 5 시간 (바람직하게는 1 시간 내지 2 시간) 동안 티오우레아와 반응시킴으로써 보호기를 제거할 수 있다.

반응 완결후에, 각 반응의 목적 생성물을 통상의 방법에 의해 반응 혼합물로 부터 회수할 수 있다. 예를 들면, 반응 혼합물의 중화후에, 필요하다면 분리된 결정을 여과 수집하거나 ; 또는 수 첨가후에, 반응 혼합물을 에틸아세테이트와 같은 수 - 불혼화성 유기 용매로 추출하고 건조시킨 다음 용매를 증류 제거하여 목적 화합물을 수득한다. 필요하다면, 재결정법 또는 컬럼 크로마토그래피와 같은 통상의 방법에 의해 더욱 정제할 수 있다.

방법 A의 출발 화합물 (II) 은 공지되어 있거나 공지된 방법 [예를 들어, J. Prakt. Chem., [2] 19, 396 (1879)]에 의해 쉽게 제조할 수 있다.

방법 B

$$R^1a\text{-}(A)_n\text{-}CO_2H + H_2N\text{-}B\text{-}OH \xrightarrow{\text{단계 B1}}$$

(II) (IV)

$$R^1\text{-}(A)_n CONH\text{-}B\text{-}OH \xrightarrow{\text{단계 B2}}$$

(V)

$$R^1(A)_n\text{-}CONH\text{-}B\text{-}ONO_2$$

(I)

[상기 식에서, R^1, R^1a, A, B 및 n 은 이미 언급된 것과 동일한 의미를 갖는다]

방법 B 는 화합물 (I) 을 제조하기 위한 또 다른 방법이다.

단계 B1 은 일반식 (V) 의 화합물을 제조하기 위한 것이며, 불활성 용매 중에서 일반식 (II) 의 화합물 또는 그의 반응성 유도체를 일반식(IV) 의 화합물과 반응시킴으로써 수행된다. 예를 들면, 단계 A1 에서와 유사한 방식으로 산 할로겐화물법, 혼합 산 무수물법, 활성 에스테르법 또는 축합법에 의해 반응을 수

행한다.

단계 B2 는 일반식 (I) 의 화합물을 제조하기 위한 것이며, 불활성 용매의 존재 또는 부재하에서 일반식 (V) 의 화합물을 니트로화제와 반응시킴으로써 수행된다.

사용될 수 있는 니트로화제는 예를 들면 발연질산, 니트로콜리디늄 테트라 플루오로붕산, 티오닐 클로라이드 니트레이트, 티오닐 니트레이트 또는 니트로늄 테트라플루오로붕산 ; 바람직하게는 발연 질산, 니트로콜리디늄 테트라플루오로붕산 또는 티오닐 클로라이드 니트레이트일 수 있다.

사용될 수 있는 불활성 요매는 반응에 참여하지 않는 이상 특별히 한정되지 않으며, 예를 들면 헥산, 시클로헥산, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 탄화수소 ; 디클로로메탄, 1,2 - 디클로로에탄 또는 사염화탄소와 같은 할로탄화수소 ; 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 또는 디옥산과 같은 에테르 ; 아세톤과 같은 케톤 ; 아세토니트릴, N,N -디메틸포름아미드, N, N -디메틸아세트아미드, N -메틸 - 2 - 피콜리돈, 헥사메틸 포스포르아미드 또는 디메틸 술폭시드와 같은 극성 용매 ; 바람직하게는 탄화수소, 할로탄화수소, 에테르 또는 극성 용매일 수 있다.

반응 온도는 출발 화합물 (V) 및 사용되는 니트로화제의 종류에 의존하여 변하지만, 통상 -20℃ 내지 50℃, 바람직하게는 실온주변이다. 반응 시간은 반응 온도 등에 의존하여 변하지만 30 분 내지 24 시간 (바람직하게는 1 시간 내지 16 시간) 이다.

반응 완결후에, 반응 혼합물로부터 반응의 목적 생성물을 통상의 방법에 의해 수득할 수 있다. 예를 들면, 분리된 결정을 여과 수집하거나 ; 또는 수 첨가후에 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 같은 수 - 불혼화성 유기용매로 추출하고 건조시킨 다음 용매를 증류 제거하여 목적 화합물을 수득한다.
필요하다면, 재결정법 또는 컬럼 크로마토그래피와 같은 통상의 방법에 의해 더욱 정제할 수 있다.

[발명의 효과]

상기 언급된 본 발명의 일반식 (I) 의 화합물은, 마취된 개의 경동맥 측부 혈관계를 사용하여 수행된 시험에 있어서, 니코란딜 (미합중국 특허 제 4200640 호) 에 비해 훨씬 강력한 측부 혈관 확장 작용을 나타낸다. 따라서, 화합물은 협심증의 예방 및 치료제로서 매우 유용하다.

시험예 1

(측부혈관 확장 활성에 대한 시험 방법)

체중 9 ~ 13 ㎏ 의 비글 개 (수컷) 를 30 ㎎/㎏ 의 펜토바르비탈로 정맥 주사하여 마취시키고, 인공호흡하에서 실험을 수행한다. 좌측 경동맥 압을 측정하기 위하여, 폴리에틸렌 카눌라 (원자 정맥 카테터 2F) 를 좌측 갑상선 동맥의 분지에 퇴행 방식으로 삽입한다. 압력 측정 부위의 상류에 위치한 좌측 경동맥을 1 분간 동맥 겸자로 폐색시키고, 폐색 직전의 압력 (P) 과 말초 혈관에서의 혈압 저하 (△P) 를 측정한다. 이어서, 대퇴골 정맥내에 삽입된 폴리에틸렌 카눌라를 통해 시험 시료를 투여하고, 5, 15, 30, 45 및 60 분 후에 각각 좌측 경동맥을 다시 1 분간 폐색시켜 폐색 직전의 압력 (P') 과 말초 혈관에서의 압력 저하 (△P') 를 측정한다. 측부 혈관에 대한 혈관 확장 활성 (Collateral Index = CI) 은 하기 식에 의해 결정된다. 표 2 에 그 결과를 나타낸다.

$100 - (\triangle P'/P') \times 100 / (\triangle P/P)$

[표 2]

화합물 번호	CI (60)*) (%), 0.1 ㎎/㎏, iv
실시예 1 의 화합물	31
실시예 20 의 화합물	36
실시예 23 의 화합물	19
실시예 26 의 화합물	21
실시예 32 의 화합물	20
실시예 35 의 화합물	20
니코란딜 **)	7.2 ***)

*) 60 분 동안의 평균 CI 값

**) 미합중국 특허 제 4200640 호의 화합물

***) 0.3 ㎎/㎏ 정맥 투여

산업상 이용 가능성

상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 식 (I) 의 화합물은 측부 혈관 확장 작용이 뛰어나며 협심증의 예방 및 치료제 (특히 치료제) 로서 매우 유용하다.

화합물 (I) 을 협심증 치료제로서 사용할 때, 화합물 (I) 을 그 자체로 또는 화합물을 적절한 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 희석제 등과 혼합함으로써 수득될 수 있는 분말, 과립, 정제, 캡슐, 주사제 등의 형태로 약학 조성물로서 경구 또는 비경구 투여할 수 있다. 투여량은 치료되는 질병의 특성 및 투여 방법에 의존하여 변하지만, 통상 경구 투여를 위해서는 1㎎ 내지 1000㎎, 바람직하게는 5㎎ 내지 300㎎ ; 정맥 투여를 위해서는 0.1㎎ 내지 100㎎, 바람직하게는 0.5㎎ 내지 50㎎ 이고 ; 이러한 투여량을 상태에 따라 1 일 1 회 내지 3 회 바람직하게 투여한다.

발명을 실시하기 위한 최량의 형태

본 발명은 이하 실시예에 의해 더욱 구체적으로 설명되지만, 이들 실시예는 본 발명의 범위를 결코 한정하지 않는다.

[실시예 1]

페닐 N - (2 - 니트록시에틸) 카르바메이트

(예시 화합물 번호 1)

0.4 ml 의 트리에틸아민을 아세토니트릴 10 ml 중의 디페닐카르보네이트 0.5 g 및 2 - 니트록시에틸아민 니트레이트 0.4 g 의 현탁액에 첨가한다. 혼합물을 실온에서 2 시간 교반한 다음, 실온에서 밤새 방치 시킨다. 용매를 감압하에 증류 제거하고, 물을 잔류물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 3 회 추출한다. 추출물을 황상 마그네슘으로 건조시키고 용매를 감압하에 증류 제거한다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (용리액 ; 헥산 ; 에틸 아세테이트 = 5:1) 에 의해 정제하여 0.22 g 의 표제 화합물을 무색 분말성 결정으로서 수득한다.

융점 : 61 ~ 62 ℃

NMR 스펙트럼(CDCl3)δ ppm :

3.45 ~ 3.80 (2H, m), 4.60(2H, t, J=6Hz), 5.10 ~ 5.70 (1H, br, s), 7.00 ~ 7.50(5H, m)

[실시예 2]

N - (2 - 니트록시에틸) 페녹시아세트아미드

(예시 화합물 번호 9)

1.5 ml 의 트리에틸아민 및 0.7 ml 의 디에틸 시아노포스페이트를 테트라히드로푸란 20 ml 중의 0.65 g 의 페녹시아세트산 및 0.6 g 의 2 - 니트록시에틸아민 니트레이트의 현탁액에 빙냉하에서 첨가한다. 혼합물을 실온에서 2 시간 교반하고, 용매를 감압하에 증류제거한다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (용리액 ; 헥산 ; 에틸 사세테이트 = 1:1) 에 의해 정제한 다음 디이소프로필 에테르로 부터 재결정하여 0.27 g 의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다.

융점 : 61 ~ 62℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$)δ ppm :

3.58~3.82(2H, m), 4.45(4H, m), 6.80~7.50(6H, m)

[실시예 3]

N - (2 - 니트록시에틸) - 3 - 메틸페녹시아세트아미드

(예시 화합물 번호 11)

0.71 g 의 3 - 메틸페녹시아세트산 및 0.6 g 의 2 - 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.50 g 의 표제 화합물을 무색 분말성 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 헥산).

융점 : 40 ~ 42℃

NMR 스펙트럼($DMSO-d_6$)δ ppm :

2.29 (3H, s), 3.35 ~ 3.65 (2H, m), 4.47 (2H, s),

4.59 (2H, t, J=6Hz), 6.70 ~ 7.30 (4H, m),

8.15 ~ 8.50 (1H, br.s)

[실시예 4]

N -(2 - 니트록시에틸) - 2 - 클로로페녹시아세트아미드

(예시 화합물 번호 14)

0.79 g 의 2 - 클로로페녹시아세트산 및 0.6 g 의 2 - 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.31 g의 표제 화합물을 무색 주상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 57 ~58℃

NMR 스펙트럼($DMSO-d_6$)δ ppm :

3.42 ~ 3.65(2H, m), 4.60(2H, t, J=6Hz), 4.63

(2H, s), 6.86 ~ 7.55(4H, m), 8.00 ~ 8.40(1H, br.s)

[실시예 5]

N -(2 - 니트록시에틸) - 3 - 클로로페녹시아세트아미드

(예시 화합물 번호 15)

0.79 g 의 3 - 클로로페녹시아세트산 및 0.6 g 의 2 - 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.28 g 의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 62 ~64℃

NMR 스펙트럼(DMSO-d_6)δ ppm :

3.40 ~ 3.65(2H, m), 4.57(2H, s), 4.60(2H, t, J=6Hz), 6.85 ~ 7.48(4H, m), 8.15 ~ 8.55(1H, br.s)

[실시예 6]

N -(2 - 니트록시에틸) - 4 - 클로로페녹시아세트아미드

(예시 화합물 번호 16)

0.79 g 의 4 - 클로로페녹시아세트산 및 0.6 g 의 2 - 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.16 g 의 표제 화합물을 무색 판상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 86 ~88℃

NMR 스펙트럼(DMSO-d_6)δ ppm :

3.38~3.65(2H, m), 4.53(2H, s), 4.60(2H, t, J=6Hz), 7.05(2H, d, J=9Hz), 7.32(2H, d, J=9Hz), 8.15~8.55(1H, br.s)

[실시예 7]

N -(2 - 니트록시에틸) - 2 -(2- 니트로페녹시) 프로판아미드

(예시 화합물 번호 18)

0.75 g 의 2 -(2 - 니트로페녹시) 프로피온산 및 0.6 g 의 2 - 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.45 g 의 표제 화합물을 담황색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 65 ~67℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

1.67(3H, d, J=6Hz), 3.55 ~ 3.85(2H, m), 4.57(2H, t, J=6Hz), 4.97(1H, q, J=6Hz), 7.00 ~ 8.10(5H, m)

[실시예 8]

N -(2 - 니트록시에틸) - 2 -(2 -클로로페녹시) 프로판아미드

(예시 화합물 번호 43)

0.71 g 의 2 -(2 - 클로로페녹시) 프로피온산 및 0.6 g 의 2 - 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.43 g 의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 56 ~ 58℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

1.63(3H, d, J=6Hz), 3.53~3.80(2H, m), 4.57(2H, t, J=6Hz), 4.75(1H, q, J=6Hz), 6.85 ~ 7.52(5H, m)

[실시예 9]

N -(2 - 니트록시에틸) - 2 -(3 -클로로페녹시) 프로판아미드

(예시 화합물 번호 44)

0.71 g 의 2 - (3 - 클로로페녹시) 프로피온산 및 0.6 g 의 2 - 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.58 g 의 표제 화합물을 무색 주상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 67 ~69℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

1.57(3H, d, J=6Hz), 3.50~3.78(2H, m), 4.53(2H, t, J=6Hz), 4.70(1H, q, J=6Hz), 6.70 ~ 7.40(5H, m)

[실시예 10]

N -(2 - 니트록시에틸) - 2 -(4 -클로로페녹시) 프로판아미드

(예시 화합물 번호 45)

0.71 g 의 2 -(4 - 클로로페녹시) 프로피온산 및 0.60 g 의 2 - 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.51 g의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 69 ~ 71℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

1.57(3H, d, J=6Hz), 3.50~3.80(2H, m), 4.40 ~ 4.85(3H, m), 6.70 ~ 7.45(5H, m)

[실시예 11]

N -(2 - 니트록시에틸) - 2 -페녹시 - 3 - 메틸부탄아미드

(예시 화합물 번호 46)

0.47 g 의 2 -페녹시 - 3 - 메틸부티르산 및 0.40 g 의 2 - 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.46 g의 표제 화합물을 무색 분말성 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 76 ~77℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

1.08(3H, d, J=6Hz), 2.03 ~ 2.55(1H, m), 3.47 ~ 3.73(2H, m), 4.30 ~ 4.58(3H, m), 6.60(1H, br.s), 6.80 ~ 7.48(5H, m)

[실시예 12]

N -(2 - 니트록시에틸) - 2 -페녹시펜탄아미드

(예시 화합물 번호 22)

0.69 g 의 2 -페녹시발레르산 및 0.60 g 의 2 - 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.55 g의 표제 화합물을 무색 주상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 68 ~70℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

0.80 ~ 2.10(7H, m), 3.45~3.73(2H, m), 4.30 ~ 4.70(3H, m), 6.50 ~ 7.45(6H, m)

[실시예 13]

N -(2 - 니트록시에틸) - 2 -페녹시부탄아미드

(예시 화합물 번호 21)

0.64 g 의 2 -페녹시부티르산 및 0.60 g 의 2 - 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.55 g의 표제 화합물을 무색 주상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 59 ~61℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

2.03(3H, t, J=6Hz), 1.78 ~ 2.20(2H, m), 3.50 ~ 3.78(2H, m), 4.35 ~ 4.70(3H, m), 6.60 ~ 7.48(6H, m)

[실시예 14]

N -(2 - 니트록시에틸) - 2 -페녹시부탄아미드

(예시 화합물 번호 19)

0.71 g 의 2 -페녹시프로피온산 및 0.60 g 의 2 - 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.49 g의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 74 ~75℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

1.45(3H, d, J=6Hz), 3.25~3.63(2H, m), 4.54(2H, t, J=6Hz), 4.70(1H, q, J=6Hz), 6.80 ~ 7.50(5H, m), 8.08 ~ 8.55(1H, br.s)

[실시예 15]

N -(2 - 니트록시에틸) 페닐티오아세트아미드

(예시 화합물 번호 36)

0.72 g 의 페닐티오아세트산 및 0.60 g 의 2 - 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.57 g의 표제 화합물을 무색 분말성 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 63 ~65℃

NMR 스펙트럼(DMSO-d_6) δ ppm :

3.30 ~ 3.52(2H, m), 3.66(2H, s), 4.50(2H, t, J=6Hz), 7.10 ~ 7.48(5H, m), 8.20 ~ 8.55(1H, br.s)

[실시예 16]

N -(2 - 니트록시에틸) - 2 -메틸 - 2 (4 - 클로로페녹시) 프로판아미드

(예시 화합물 번호 47)

0.91 g 의 2 -메틸 2 - (4 -클로로페녹시) 프로피온산 및 0.60 g 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.21 g 의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 81 ~82℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

1.50(6H, s), 3.52 ~ 3.80(2H, m), 4.57(2H, t, J=6Hz), 6.80 ~ 7.32(5H, m)

[실시예 17]

N -(2 - 니트록시에틸) - 2 -메톡시페녹시아세트아미드

(예시 화합물 번호 48)

0.77 g 의 2 -메톡시페녹시아세트산 및 0.60 g 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.27 g의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 63 ~64℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

3.55 ~ 3.80 (2H, m), 3.90(3H, s), 4.48 ~ 4.68(4H, m), 6.80 ~ 7.15(4H, m), 7.25 ~ 7.75(1H, br.s)

[실시예 18]

N -(2 - 니트록시에틸) - 3 -디메틸아미노페녹시아세트아미드

(예시 화합물 번호 38)

0.83 g 의 3 -디메틸아미노페녹시아세트산 및 0.60 g 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.50 g의 표제 화합물을 담황색 주상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 62 ~63℃

NMR 스펙트럼(DMSO-d_6) δ ppm :

2.90(6H, s), 3.40 ~ 3.70(2H, m), 4.26(2H, s), 4.60(2H, t, J=6Hz), 6.20 ~ 6.50(3H, m), 6.95 ~ 7.25(1H, m), 8.15 ~ 8.50(1H, br.s)

[실시예 19]

N -(2 - 니트록시에틸) - 5 -메틸 - 4클로로 -3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드

(예시 화합물 번호 30)

0.40 g 의 5 - 메틸 - 3 -이속사졸릴옥시아세트산 및 0.43 g 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.23g의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 93 ~94℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

2.37(3H, s), 3.57 ~ 3.85(2H, m), 4.60(2H, t, J=6Hz), 4.73(2H, s), 5.73(1H, s), 6.50 ~ 7.00(1H, br.s)

[실시예 20]

N -(2 - 니트록시에틸) - 5 - 메틸 - 4 - 클로로 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드 (예시 화합물 번호 28)

0.68 g 의 5 - 메틸 - 4 -클로로 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트산 및 0.60 g 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.63 g의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 88 ~89℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

2.37(3H, s), 3.60 ~ 3.85(2H, m), 4.60(2H, t, J=6Hz), 4.80(2H, s), 6.40 ~ 6.90(1H, br.s)

[실시예 21]

N -(2 - 니트록시에틸) - 5 - 페닐 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드

(예시 화합물 번호 29)

0.78 g 의 5 - 페닐 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트산 및 0.60 g 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.58 g의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 113 ~114℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

3.60 ~ 3.85(2H, m), 4.60(2H, t, J=6Hz), 4.83(2H, s), 6.25(1H, s), 6.55 ~ 7.00(1H, br.s), 7.35 ~ 7.85(1H, m)

[실시예 22]

N -(2 - 니트록시에틸) - 4 -클로로 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드

(예시 화합물 번호 35)

0.43 g 의 4 - 클로로 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트산 및 0.41 g 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.21 g의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 88 ~89℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

3.55 ~ 3.83(2H, m), 4.58(2H, t, J=6Hz), 4.80(2H, s), 6.50 ~ 7.00(1H, br.s), 8.23(1H, s)

[실시예 23]

N -(2 - 니트록시에틸) - 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드

(예시 화합물 번호 34)

0.78 g 의 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트산 및 0.60 g 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.44 g의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 98 ~99℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

3.60 ~ 3.88(2H, m), 4.61(2H, t, J=6Hz), 4.83(2H, s), 6.50 ~ 7.00(1H, br.s), 8.26 (1H, m)

[실시예 24]

N -(2 - 니트록시에틸) - 5 - 페닐 - 4 - 클로로 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드

(예시 화합물 번호 39)

0.70 g 의 5 - 페닐 - 4 - 클로로 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트산 및 0.46 g 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.42 g의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 138 ~139℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

3.60 ~ 3.90(2H, m), 4.62(2H, t, J=6Hz), 4.87(2H, s), 6.60 ~ 7.00(1H, br.s), 7.40 ~ 8.10 (5H, m)

[실시예 25]

N -(2 - 니트록시에틸) - 5 - 메틸 - 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드

(예시 화합물 번호 31)

472 mg 의 5 - 메틸 - 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트산 및 338 mg 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 265 mg의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 87 ~88℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

2.38(3H, s), 3.73(2H, dd, J=6, 11Hz), 4.61(2H, t, J=6Hz), 4.79(2H, s), 6.68(1H, br.s)

[실시예 26]

N -(2 - 니트록시에틸)- 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드

(예시 화합물 번호 32)

286 mg 의 3 - 이속사졸릴옥시아세트산 및 338 mg 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 250 mg의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 67 ~69℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

3.72(2H, dd, J=6, 11Hz), 4.60(2H, t, J=6Hz), 4.79(2H, s), 6.08(1H, d, J=2Hz), 6.71(1H, br.s), 8.20(1H, d, J=2Hz)

[실시예 27]

N -(2 - 니트록시에틸) - 3 - 푸란카르복사미드

(예시 화합물 번호 40)

0.48 g 의 3 - 푸란카르복실산 및 0.60 g 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.30 g의 표제 화합물을 무색 판상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 80 ~82℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

3.73(2H, dd, J=6, 11Hz), 4.63(2H, t, J=6Hz), 6.52(1H, br.s), 6.69(1H, s), 7.46(1H, s), 8.00(1H, s).

[실시예 28]

N -(2 - 니트록시에틸) - 3 -티오펜카르복사미드

(예시 화합물 번호 41)

0.55 g 의 3 - 티오펜카르복실산 및 0.60 g 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.27 g의 표제 화합물을 무색 판상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 100 ~102℃

NMR 스펙트럼($DMSO-d_6$) δ ppm :

3.60(2H, dd, J=6, 11Hz), 4.67(2H, t, J=6Hz), 7.40 ~ 7.68(2H, m), 8.16(1H, m), 8.40 ~ 8.65(1H, br.s)

[실시예 29]

N -(2 - 니트록시에틸) - 5 - 브로모 - 2 - 푸란카르복사미드

(예시 화합물 번호 24)

0.68 g 의 5 - 브로모 - 2 -푸란카르복실산 및 0.60 g 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.22 g의 표제 화합물을 담황색 주상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 61 ~63℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

3.77(2H, dd, J=6, 11Hz), 4.63(2H, t, J=6Hz), 6.46(1H, d, J=4Hz), 6.63(1H, br.s), 7.10(1H, d, J=4Hz)

[실시예 30]

N -(2 - 니트록시에틸) - 5 - 니트로 - 2 - 푸란카르복사미드

(예시 화합물 번호 25)

0.56 g 의 5 - 니트로 - 2 - 푸란카르복실산 및 0.60 g 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.25 g의 표제 화합물을 황색 판상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 102 ~104℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

3.83(2H, dd, J=6, 11Hz), 4.67(2H, t, J=6Hz), 7.00(1H, br.s), 7.20 ~ 7.48(2H, m)

[실시예 31]

N -(2 - 니트록시에틸) - 3 - 메틸 - 2 - 티오펜카르복사미드

(예시 화합물 번호 27)

0.60 g 의 3 - 메틸 - 2 - 티오펜카르복실산 및 0.60 g 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.35 g의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 74 ~76℃

NMR 스펙트럼($DMSO-d_6$) δ ppm :

2.42(3H, s), 3.63(2H, dd, J=6, 11Hz), 4.67(2H, t, J=6Hz), 6.97(1H, d, J=5Hz), 7.59(1H, d, J=5Hz), 8.13(1H, br.s)

[실시예 32]

N -(2 - 니트록시에틸) - 1,4 - 벤조디옥산 - 2 - 카르복사미드

(예시 화합물 번호 42)

0.91 g 의 1,4 - 벤조디옥산 - 2 - 카르복실산 및 0.85 g 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.45 g의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 69 ~71℃

NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ ppm :

3.55 ~ 3.83(2H, m), 4.07 ~ 4.35(1H, m), 4.45 ~ 4.86 (4H, m), 6.60 ~ 7.25(5H, br.s)

[실시예 33]

N -(2 - 니트록시에틸) - 2 - 푸란카르복사미드

(예시 화합물 번호 23)

0.34 g 의 2 - 푸란카르복실산 및 0.50 g 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 에틸 시아노포스페이트 대신 디페닐포스포릴아지드를 사용하는 것이외는 실시예 2 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.35 g 의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 88 ~89℃

NMR 스펙트럼($DMSO-d_6$) δ ppm :

3.57(2H, dd, J=6, 11Hz), 4.63(2H, t, J=6Hz), 6.67(1H, m), 7.13(1H, d, J=4Hz), 7.87 (1H, s), 8.60(1H, br.s)

[실시예 34]

N -(2 - 니트록시에틸) - 2 - 티오펜카르복사미드

(예시 화합물 번호 26)

0.38 g 의 2 - 티오펜카르복실산 및 0.50 g 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 33 에서와 유사한 처리를 수행하여, 0.27 g의 표제 화합물을 무색 판상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 디이소프로필에테르).

융점 : 102 ~103℃

NMR 스펙트럼($DMSO-d_6$) δ ppm :

3.60(2H, dd, J=6, 11Hz), 4.66(2H, t, J=6Hz), 7.10 ~ 7.30(1H, m), 7.70 ~ 7.88(1H, m), 8.70 (1H, br.s)

[실시예 35]

N -(2 - 니트록시에틸) - 5 - 페닐 - 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드

(예시 화합물 번호 33)

0.53 g 의 5 - 페닐 - 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트산 및 0.30 g 의 니트록시에틸아민 니트레이트를 사용하고 실시예 2 에서와 유사한 절차를 수행하여, 0.44 g의 표제 화합물을 무색 침상 결정으로서 수득한다 (재결정화용 용매 ; 에탄올).

융점 : 145 ~146℃

NMR 스펙트럼(DMSO-d_6) δ ppm :

3.30 ~ 3.65(2H, m), 4.60(2H, t, J=6Hz), 4.82(2H, s), 7.50 ~ 7.73(3H, m), 7.85 ~ 8.13 (2H, m), 8.20 ~ 8.70(1H, br.s)

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식 (I) 의 니트록시알킬아미드 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염 :

$R^1-(A)_n-CONH-B-ONO_2$ (I)

[상기 식에서, R^1 은 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴옥시기 ; 또는 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴티오기 (치환기는 C_1 ~ C_4 알킬기 ; C_1 ~ C_4 알콕시기 ; C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_4 알콕시기 또는 할로겐원자로 임의로 치환된 페닐기 ; 할로겐원자 ; 히드록시기 ; 아미노기 ; 모노 - 또는 디 - C_1 ~ C_4 알킬아미노기 ; 및 니트로기로 구성된 군으로부터 선택된다) 를 나타내고 ;

A 는 C_1 ~ C_4 알킬렌기를 나타내고 ;

B 는 C_1 ~ C_4 알킬렌기를 나타내며 ;

n 은 0 또는 1 을 나타내고 ;

단, n 이 0 일때, R^1 은 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴옥시기 ; 또는 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴티오기를 나타낸다].

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개 헤테로 - 원자를 함유하는 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 페녹시기 또는 임의로 치환된 페닐티오기 (치환기는 C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_2 알콕시기, 페닐기, 할로겐원자, 디 -C_1 ~ C_2 알킬아미노기 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, A 가 C_1 ~ C_2 알킬렌기인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, B 가 C_2 ~ C_3 알킬렌기인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1 이 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개 헤테로원자를 함유하는 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 페녹시기 또는 임의로 치환된 페닐티오기 (치환기는 C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_2 알콕시기, 페닐기, 할로겐원자, 디 -C_1 ~ C_2 알킬아미노기 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 이고 ; A 는 C_1 ~ C_2 알킬렌기이며 ; B 는 C_2 ~ C_3 알킬렌기인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 푸릴, 푸릴옥시, 티에닐, 티에닐옥시, 이속사졸릴, 이속사졸릴옥시, 페녹시, 페닐티오 또는 1,4 - 디벤조디옥사닐기 (치환기는 C_1 ~ C_2 알킬기, 페닐, 불소, 염소, 브롬, 디메틸아미노 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, A 가 메틸렌 또는 메틸메틸렌 기인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, B 가 에틸렌기인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 푸릴, 푸릴옥시, 티에닐, 티에닐옥시, 이속사졸릴, 이속사졸릴옥시, 페녹시, 페닐티오 또는 1,4 - 디벤조디옥사닐기 (치환기는 C_1 ~ C_2 알킬기, 페닐, 불소, 염소, 브롬, 디메틸아미노 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 이고 ; A 가 메틸렌 또는 메틸메틸렌기이고 ; B 가 에틸렌기인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R^1 이 페녹시기이고 n 이 0 이거나 ; R^1 이 페녹시기, 클로로페녹시기, 임의로 치환된 이속사졸 - 3 - 일옥시기 (치환기는 메틸, 페닐, 염소 및 브롬으로 구성된 군에서 선택된다) 또는 1,4 - 벤조디옥사닐기이고 n 이 1 이며 A 가 메틸렌 또는 메틸메틸렌기인 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, R^1 이 페녹시기이고 n 이 0 이거나 ; R^1 이 페녹시기, 클로로페녹시기, 임의로 치환된 이속사졸 - 3 - 일옥시기 (치환기는 메틸, 페닐, 염소 및 브롬으로 구성된 군에서 선택된다) 또는 1,4 - 벤조디옥사닐기이고 n 이 1 이며 A 가 메틸렌 또는 메틸메틸렌기이고, B 가 에틸렌기인 화합물.

청구항 12

하기 일반식 (I) 의 니트록시알킬아미드 유도체 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 활성 성분으로서 함유하는 협심증 예방 및 치료제 :

$$R^1-(A)_n-CONH-B-ONO_2 \qquad (I)$$

[상기 식에서, R^1 은 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴옥시기 ; 또는 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴티오기 (치환기는 C_1 ~ C_4 알킬기 ; C_1 ~ C_4 알콕시기 ; C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_4 알콕시기 또는 할로겐원자로 임의로 치환된 페닐기 ; 할로겐원자 ; 히드록 시기 ; 아미노기 ; 모노 - 또는 디 - C_1 ~ C_4 알킬아미노기 ; 및 니트로기로 구성된 군으로부터 선택된다) 를 나타내고 ;

A 는 C_1 ~ C_4 알킬렌기를 나타내고 ;

B 는 C_1 ~ C_4 알킬렌기를 나타내며 ;

n 은 0 또는 1 을 나타내고 ; 단, n 이 0 일때, R^1 은 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴 옥시기 ; 또는 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴티오기를 나타낸다].

청구항 13

제 12 항에 있어서, R^1 이 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개 헤테로 - 원자를 함유하는 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 페녹시기 또는 임의로 치환된 페닐티오기 (치환기는 C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_2 알콕시기, 페닐기, 할로겐원자, 디 -C_1 ~ C_2 알킬아미노기 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 인 협심증 예방 및 치료제.

청구항 14

제 12 항에 있어서, A 가 C_1 ~ C_2 알킬렌기인 협심증 예방 및 치료제

청구항 15

제 12 항에 있어서, B 가 C_2 ~ C_3 알킬렌기인 협심증 예방 및 치료제.

청구항 16

제 12 항에 있어서, R^1 이 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택된 1 내지 2 개 헤테로원자를 함유하는 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5 - 또는 6 -

원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 페녹시기 또는 임의로 치환된 페닐티오기 (치환기는 C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_2 알콕시기, 페닐기, 할로겐원자, 디 -C_1 ~ C_2 알킬아미노기 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 이고 ; A 는 C_1 ~ C_2 알킬렌기이며 ; B 는 C_2 ~ C_3 알킬렌기인 협심증 예방 및 치료제.

청구항 17

제12항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 푸릴, 푸릴옥시, 티에닐, 티에닐옥시, 이속사졸릴, 이속사졸릴옥시, 페녹시, 페닐티오 또는 1,4 - 디벤조디옥사닐기 (치환기는 C_1 ~ C_2 알킬기, 페닐, 불소, 염소, 브롬, 디메틸아미노 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 인 협심증 예방 및 치료제.

청구항 18

제12항에 있어서, A 가 메틸렌 또는 메틸메틸렌 기인 협심증 예방 및 치료제.

청구항 19

제12항에 있어서, B 가 에틸렌기인 협심증 예방 및 치료제.

청구항 20

제12항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 푸릴, 푸릴옥시, 티에닐, 티에닐옥시, 이속사졸릴, 이속사졸릴옥시, 페녹시, 페닐티오 또는 1,4 - 디벤조디옥사닐기 (치환기는 C_1 ~ C_2 알킬기, 페닐, 불소, 염소, 브롬, 디메틸아미노 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 이고 ; A 가 메틸렌 또는 메틸메틸렌기이며 ; B 가 에틸렌기인 협심증 예방 및 치료제.

청구항 21

제12항에 있어서, R^1 이 페녹시기이고 n 이 0 이거나 ; R^1 이 페녹시기, 클로로페녹시기, 임의로 치환된 이속사졸 - 3 - 일옥시기 (치환기는 메틸, 페닐, 염소 및 브롬으로 구성된 군에서 선택된다) 또는 1,4 - 벤조디옥사닐기이고 n 이 1 이며 A 가 메틸렌 또는 메틸메틸렌기인 협심증 예방 및 치료제.

청구항 22

제12항에 있어서, R^1 이 페녹시기이고 n 이 0 이거나 ; R^1 이 페녹시기, 클로로페녹시기, 임의로 치환된 이속사졸 - 3 - 일옥시기 (치환기는 메틸, 페닐, 염소 및 브롬으로 구성된 군에서 선택된다) 또는 1,4 - 벤조디옥사닐기이고 n 이 1 이며 A 가 메틸렌 또는 메틸메틸렌기이고, B 가 에틸렌기인 예방 및 치료제.

청구항 23

제12항에 있어서, 활성 성분이

페닐 N- (2 - 니트록시에틸) 카르바메이트,

N- (2 - 니트록시에틸) 페녹시아세트아미드,

N- (2 - 니트록시에틸) - 2 - 클로로페녹시아세트아미드,

N- (2 - 니트록시에틸) - 2 - 메톡시프로판아미드,

N- (2 - 니트록시에틸) - 5 - 메틸 - 4 - 클로로 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드,

N- (2 - 니트록시에틸) - 5 - 페닐 - 3 -이속사졸릴옥시아세트아미드,

N- (2 - 니트록시에틸) - 5 - 메틸 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드,

N- (2 - 니트록시에틸) - 5 - 메틸 - 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드.

N- (2 - 니트록시에틸) - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드,

N- (2 - 니트록시에틸) - 5 - 페닐 - 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드.

N- (2 - 니트록시에틸) - 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드,

N- (2 - 니트록시에틸) - 4 - 클로로 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, 및

N- (2 - 니트록시에틸) - 1,4 - 벤조디옥산 - 2 - 카르복사미드로 구성된 군에서 선택되는 협심증 예방 및 치료제.

청구항 24

하기 일반식 (II) 의 화합물 또는 그의 반응성 유도체를 하기 일반식 (III) 의 화합물과 반응시키고, 원한다면 아미노 - 또는 모노 - (C_1 ~ C_4) 알킬 아미노 - 보호기를 제거함을 특징으로 하는 하기 일반식 (I) 의 니트록시알킬아미드 유도체 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 제조방법 :

$$R^1-(A)_n-CONH-B-ONO_2 \qquad (I)$$

[상기 식에서, R^1 은 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 질

소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴옥시기 ; 또는 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴티오기 (치환기는 C_1 ~ C_4 알킬기 ; C_1 ~ C_4 알콕시기 ; C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_4 알콕시기 또는 할로겐원자로 임의로 치환된 페닐기 ; 할로겐원자 ; 히드록시기 ; 아미노기 ; 모노 - 또는 디 - C_1 ~ C_4 알킬아미노기 ; 및 니트로기로 구성된 군으로 선택된다) 를 나타내고 ;

A 는 C_1 ~ C_4 알킬렌기를 나타내고 ;

B 는 C_1 ~ C_4 알킬렌기를 나타내며 ;

n 은 0 또는 1 을 나타내고 ; 단, n 이 0 일때, R^1 은 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴옥시기 ; 또는 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴티오기를 나타낸다].

$R^1a-(A)_n-CO_2H$ (I)

[상기 식에서, R^1a 는 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴옥시기 ; 또는 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴티오기 (치환기는 C_1 ~ C_4 알킬기 ; C_1 ~ C_4 알콕시기 ; C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_4 알콕시기 또는 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐기 ; 할로겐 원자 ; 히드록시기 ; 임의로 보호된 아미노기 ; 임의로 보호된 모노 -C_1 ~ C_4 알킬 아미노기 ; 디 - C_1 ~ C_4 알킬아미노기 ; 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 를 나타내고 ; A 는 C_1 ~ C_4 알킬렌기를 나타내고 ; n 은 0 또는 1 을 나타내며 ; 단, n 이 0 일때, R^1 은 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환되거나 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴옥시기 ; 또는 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴티오기를 나타낸다].

$H_2N-B-ONO_2$ (III)

[상기 식에서, B 는 C_1 ~ C_4 알킬렌기를 나타낸다]

청구항 25

제 24 항에 있어서, R^1 이 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개 헤테로 - 원자를 함유하는 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 페녹시기 또는 임의로 치환된 페닐티오기 (치환기는 C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_2 알콕시기, 페닐기, 할로겐원자, 디 -C_1 ~ C_2 알킬아미노기 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 인 화합물의 제조 방법.

청구항 26

제 24 항에 있어서, A 가 C_1 ~ C_2 알킬렌기인 화합물의 제조 방법.

청구항 27

제 24 항에 있어서, B 가 C_2 ~ C_3 알킬렌기인 화합물의 제조 방법.

청구항 28

제 24 항에 있어서, R^1 이 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개 헤테로 - 원자를 함유하는 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 페녹시기 또는 임의로 치환된 페닐티오기 (치환기는 C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_2 알콕시기, 페닐기, 할로겐원자, 디 -C_1 ~ C_2 알킬아미노기 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 이고 , A 가 C_1 ~ C_2 알킬렌기이며 ; B 가 C_2 ~ C_3 알킬렌기인 화합물의 제조 방법.

청구항 29

제 24 항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 푸릴, 푸릴옥시, 티에닐, 티에닐옥시, 이속사졸릴, 이속사졸릴옥

시, 페녹시, 페닐티오 또는 1,4 - 디벤조디옥사닐기 (치환기는 C_1 ~ C_2 알킬기, 페닐, 불소, 염소, 브롬, 디메틸아미노 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 인 화합물의 제조 방법.

청구항 30

제 24 항에 있어서, A 가 메틸렌 또는 메틸메틸렌기인 화합물의 제조 방법.

청구항 31

제 24 항에 있어서, B 가 에틸렌기인 화합물의 제조 방법.

청구항 32

제 24 항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 푸릴, 푸릴옥시, 티에닐, 티에닐옥시, 이속사졸릴, 이속사졸릴옥시, 페녹시, 페닐티오 또는 1,4 - 디벤조디옥사닐기 (치환기는 C_1 ~ C_2 알킬기, 페닐, 불소, 염소, 브롬, 디메틸아미노 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 이고 ; A 가 메틸렌 또는 메틸메틸렌기이며 ; B 가 에틸렌기인 화합물의 제조 방법.

청구항 33

제 24 항에 있어서, R^1 이 페녹시기이고 n 이 0 이거나 ; R^1 이 페녹시기, 클로로페녹시기, 임의로 치환된 이속사졸 - 3 - 일 옥시기 (치환기는 메틸, 페닐, 염소 및 브롬으로 구성된 군에서 선택된다) 또는 1,4 - 벤조디옥사닐기이고 n 이 1 이며 A 가 메틸렌 또는 메틸메틸렌기인 화합물의 제조 방법.

청구항 34

제 24 항에 있어서, R^1 이 페녹시기이고 n 이 0 이거나 ; R^1 이 페녹시기, 클로로페녹시기, 임의로 치환된 이속사졸 - 3 - 일 옥시기 (치환기는 메틸, 페닐, 염소 및 브롬으로 구성된 군에서 선택된다) 또는 1,4 - 벤조디옥사닐기이고 n 이 1 이며 A 가 메틸렌 또는 메틸메틸렌기이고, B 가 에틸렌기인 화합물의 제조방법.

청구항 35

하기 일반식 (II) 의 화합물 또는 그의 반응성 유도체를 하기 일반 (IV) 의 화합물과 반응시키고, 원한다면 아미노 - 또는 모노 - (C_1 ~ C_4) 알킬아미노 - 보호기를 제거하여 하기 일반식 (V) 의 화합물을 제조한 다음, 얻어진 화합물 (V) 을 니트로화제와 반응시킴을 특징으로 하는 하기 일반식 (I) 의 니트록시알킬아미드 유도체 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 제조 방법 :

$R^1-(A)_n-CONH-B-ONO_2$ (I)

$R^1a-(A)_n-CO_2H$ (II)

$H_2N-B-OH$ (IV)

$R^1-(A)_n-CONH-B-OH$ (V)

[상기 식에서, R^1a 는 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환되거나 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환되거나 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴옥시기 ; 또는 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴티오기 (치환기는 C_1 ~ C_4 알킬기 ; C_1 ~ C_4 알콕시기 ; C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_4 알콕시기 또는 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐기 ; 할로겐원자 ; 히드록시기 ; 임의로 보호된 아미노기 ; 임의로 보호된 모노 -C_1 ~ C_4 알킬아미노기 ; 디 - C_1 ~ C_4 알킬아미노기 ; 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다)를 나타내고 ; 단, n 이 0 일때, R^1 은 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴옥시기 ; 또는 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴티오기를 나타내며 ;

R^1 은 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴옥시기 ; 또는 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴티오기 (치환기는 C_1 ~ C_4 알킬기 ; C_1 ~ C_4 알콕시기 ; C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_4 알콕시기 또는 할로겐원자(들)로 임의로 치환된 페닐기 ; 할로겐원자 ; 히드록시기 ; 아미노기 ; 모노 - 또는 디 - C_1 ~ C_4 알킬아미노기 ; 및 니트로기로 구성된 군으로부터 선택된다) 를 나타내고 ;

단, n 이 0 일때, R^1 은 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유한 5

- 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유한 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환되거나 또는 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴옥시기 ; 또는 임의로 치환된 C_6 ~ C_{10} 아릴티오기를 나타내며 ; A 는 C_1 ~ C_4 알킬렌기를 나타내고 ; B 는 C_1 ~ C_4 알킬렌기를 나타내며 ; n 은 0 또는 1 을 나타낸다]

청구항 36

제35항에 있어서, R^1 이 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개 헤테로 - 원자를 함유하는 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 페녹시기 또는 임의로 치환된 페닐티오기 (치환기는 C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_2 알콕시기, 페닐기, 할로겐원자, 디 -C_1 ~ C_2 알킬아미노기 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 인 화합물의 제조방법.

청구항 37

제35항에 있어서, A 가 C_1 ~ C_2 알킬렌기인 화합물의 제조 방법.

청구항 38

제35항에 있어서, B 가 C_2 ~ C_3 알킬렌기인 화합물의 제조 방법.

청구항 39

제35항에 있어서, R^1 이 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개 헤테로 - 원자를 함유하는 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐 고리와 축합될 수도 있음) ; 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5 - 또는 6 - 원 헤테로시클릭 - 옥시기 (임의로 치환될 수도 있거나 임의로 페닐고리와 축합될 수도 있음) ; 임의로 치환된 페녹시기 또는 임의로 치환된 페닐티오기 (치환기는 C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_2 알콕시기, 페닐기, 할로겐원자, 디 -C_1 ~ C_2 알킬아미노기 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 이고, A 가 C_1 ~ C_2 알킬렌기이며 ; B 가 C_2 ~ C_3 알킬렌기인 화합물의 제조 방법.

청구항 40

제35항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 푸릴, 푸릴옥시, 티에닐, 티에닐옥시, 이속사졸릴, 이속사졸릴옥시, 페녹시, 페닐티오 또는 1,4 - 디벤조디옥사닐기 (치환기는 C_1 ~ C_2 알킬기, 페닐, 불소, 염소, 브롬, 디메틸아미노 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 인 화합물의 제조 방법.

청구항 41

제35항에 있어서, A 가 메틸렌 또는 메틸메틸렌 기인 화합물의 제조 방법.

청구항 42

제35항에 있어서, B 가 에틸렌기인 화합물의 제조 방법.

청구항 43

제35항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 푸릴, 푸릴옥시, 티에닐, 티에닐옥시, 이속사졸릴, 이속사졸릴옥시, 페녹시, 페닐티오 또는 1,4 - 디벤조디옥사닐기 (치환기는 C_1 ~ C_2 알킬기, 페닐, 불소, 염소, 브롬, 디메틸아미노 및 니트로기로 구성된 군에서 선택된다) 이고, A 가 메틸렌 또는 메틸메틸렌기이며 ; B 가 에틸렌기인 화합물의 제조 방법.

청구항 44

제35항에 있어서, R^1 이 페녹시기이고 n 이 0 이거나 ; R^1 이 페녹시기, 클로로페녹시기, 임의로 치환된 이속사졸 - 3 - 일옥시기 (치환기는 메틸, 페닐, 염소 및 브롬으로 구성된 군에서 선택된다) 또는 1,4 - 벤조디옥사닐기이고 n 이 1 이며 A 가 메틸렌 또는 메틸메틸렌기이고, B 가 에틸렌기인 화합물의 제조방법.

청구항 45

제35항에 있어서, R^1 이 페녹시기이고 n 이 0 이거나 ; R^1 이 페녹시기, 클로로페녹시기, 또는 임의로 치환된 이속사졸 - 3 - 일옥시기 (치환기는 메틸, 페닐, 염소 및 브롬으로 구성된 군에서 선택된다) 또는 1,4 - 벤조디옥사닐기이고, n 이 1 이며 A 가 메틸렌 또는 메틸메틸렌기이고, B 가 에틸렌기인 화합물의 제조방법.

청구항 46

(신설) 제 1 항에 있어서, 페닐 N - (2 - 니트록시에틸) 카르바메이트, N - (2 - 니트록시에틸) 페녹시아세트아미드, N - (2 - 니트록시에틸) - 2 - 클로로페녹시아세트아미드, N - (2 - 니트록시에틸) - 2 - 페

녹시프로판아미드, N - (2 - 니트록시에틸) - 5 - 메틸 - 4 - 클로로 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 5 - 페닐 - 3 -이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 5 - 메틸 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 5 - 메틸 - 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 5 - 페닐 - 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 4 - 클로로 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 1,4 - 벤조디옥산 - 2 - 카르복사미드로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 47

(신설) 제 24 항에 있어서, 페닐 N - (2 - 니트록시에틸) 카르바메이트, N - (2 - 니트록시에틸) 페녹시아세트아미드, N - (2 - 니트록시에틸) - 2 - 클로로페녹시아세트아미드, N - (2 - 니트록시에틸) - 2 - 페녹시프로판아미드, N - (2 - 니트록시에틸) - 5 - 메틸 - 4 - 클로로 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드 , N- (2 - 니트록시에틸) - 5 - 페닐 - 3 -이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 5 - 메틸 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 5 - 메틸 - 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 5 - 페닐 - 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 4 - 클로로 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 1,4 - 벤조디옥산 - 2 - 카르복사미드로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물의 제조 방법

청구항 48

(신설) 제35항에 있어서, 페닐 N - (2 - 니트록시에틸) 카르바메이트, N - (2 - 니트록시에틸) 페녹시아세트아미드, N - (2 - 니트록시에틸) - 2 - 클로로페녹시아세트아미드, N - (2 - 니트록시에틸) - 2 - 페녹시프로판아미드, N - (2 - 니트록시에틸) - 5 - 메틸 - 4 - 클로로 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 5 - 페닐 - 3 -이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 5 - 메틸 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 5 - 메틸 - 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 5 - 페닐 - 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 4 - 브로모 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 4 - 클로로 - 3 - 이속사졸릴옥시아세트아미드, N- (2 - 니트록시에틸) - 1,4 - 벤조디옥산 - 2 - 카르복사미드로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물의 제조 방법.