

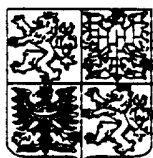
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 710

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1106-94**

(22) Přihlášeno: 02. 11. 92

(30) Právo přednosti:
07. 11. 91 JP 91/291410

(40) Zveřejněno: 15. 03. 95

(47) Uděleno: 15. 10. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11. 12. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 261/08

C 07 D 261/12

C 07 D 307/54

C 07 D 307/58

C 07 D 333/22

C 07 D 333/24

C 07 C 235/22

A 61 K 31/16

A 61 K 31/34

A 61 K 31/38

A 61 K 31/41

(73) Majitel patentu:

Sankyo Company Limited, Tokyo, JP;

(72) Původce vynálezu:

Ishihara Sadao, Tokyo, JP;

Saito Fujio, Tokyo, JP;

Kataoka Mitsuru, Tokyo, JP;

Koike Hiroyuki, Tokyo, JP;

Miyake Shigeki, Tokyo, JP;

Mizuno Hiroshi, Tokyo, JP;

(54) Název vynálezu:

**Nitroxyalkylamidové deriváty, způsob
jejich výroby a farmaceutické prostředky
s jejich obsahem**

(57) Anotace:

Řešení se týká nitroxyalkylamidových derivátů obecného vzorce I, $R^1-(A)_n-CONH-B-ONO_2$. Tyto sloučeniny mají velmi dobrý vasodilatační účinek na kolaterální cévy a antianginózní účinek a je proto možno je použít k léčení anginy pectoris. Řešení se týká také způsobu výroby uvedených látek a farmaceutických prostředků, které tyto sloučeniny obsahují jako svou účinnou složku.

CZ 281 710 B6

Nitroxyalkylamidové deriváty, způsob jejich výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

Oblast techniky

Předložený vynález se vztahuje na deriváty nitroxyalkylamidů a jejich farmaceuticky použitelné soli, které vykazují vynikající vasodilatační aktivitu na kolaterální cévy a antianginální působení.

Dosavadní stav techniky

V současné době je nejpoužívanějším činidlem v terapii kardiovaskulárních onemocnění, zvláště anginy pectoris, nitroglycerin.

Nitroglycerin vykazuje ale některé nedostatky, např. náchylnost k přímému procházení organismem a krátkému působení. Dále se projevují vedlejší účinky, jako bolesti hlavy a závratě, i tachykardie vyvolané hypotenzí. Vzhledem k výše zmíněným aspektům je pro terapii anginy pectoris potřebné léčivo, které neprochází přímo organismem a během klinického použití vykazuje méně vedlejších účinků.

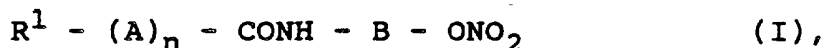
U derivátů nitroxyalkylamidů bylo zjištěno antianginální působení, např. US patent č. 4200640 a japonský patent Kokai Hei 2-134316. V pozdějším patentu Kokai není však žádný specifický popis.

U předloženého vynálezu studovali jmenovaní objevitelé řadu let syntézy nitroxy sloučenin a jejich farmakologické účinky.

Z výsledků těchto studií bylo zjištěno, že sloučeniny, mající nitroxyalkylamidovou skupinu, vykazují vynikající vasodilatační působení na kolaterální cévy, méně vedlejších účinků a jsou vhodnými terapeutickými agens při léčbě anginy pectoris a byly zahrnuty do předloženého vynálezu.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří nitroxyalkylamidové deriváty obecného vzorce I



kde

R^1 znamená 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík nebo síra, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo případně kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, aryloxyskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku, případně substituovanou, nebo arylthioskupinu o 6 až 10

atomech uhlíku, případně substituovanou, přičemž substituenty na těchto skupinách se volí ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkokyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou nebo alkokyskupinou vždy o 1 až 4 atomech uhlíku nebo atomem halogenu, atom halogenu, hydroxyskupina, aminoskupina, mono- nebo dialkylaminoskupina o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylových částech, nebo nitroskupina,

A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

B znamená alkylenovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

n znamená celé číslo 0 nebo 1,

za předpokladu, že i) v případě, že $n=0$, znamená R^1 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující jeden nebo dva heteroatomy ze skupiny kyslík a síra, s výjimkou chromanylové skupiny, popřípadě substituované, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík nebo síra, aryloxyskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou, nebo arylthioskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou,

ii) v případě, že $n=1$, R^1 má význam, odlišný od případně substituované chromanylové, thiazolylové nebo oxazolylové skupiny

jakož i z farmaceutického hlediska přijatelné soli těchto sloučenin.

Podstatu vynálezu tvoří také farmaceutické prostředky pro prevenci nebo léčení anginy pectoris, které jako svou účinnou složku obsahují nitroxyalkylamidové deriváty obecného vzorce I, v nichž jednotlivé obecné symboly mají svrchu uvedený význam, nebo jejich z farmaceutického hlediska přijatelné soli.

Vynález se také týká způsobu výroby nitroxyalkylamidových derivátů obecného vzorce I ve svrchu uvedeném významu a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Dále budou uvedeny jednotlivé výhodné významy skupin, spadajících do významu symbolu R^1 :

Pěti nebo šestičlenná heterocyklická skupina (která může být popřípadě substituována nebo kondenzována s fenylovým kruhem), obsahující 1 až 3 heteroatomy, zvolené ze skupiny, sestávající z atomů dusíku, kyslíku a síry
nebo

heterocyklický podíl v pěti nebo šestičlenné heterocyklické-oxy skupině (která může být popřípadě substituována nebo kondenzována s fenylovým kruhem) obsahující 1 až 3 heteroatomy, zvolené ze skupiny, sestávající z atomů dusíku, kyslíku a síry, přičemž každý reprezentant R^1 může být nasycená nebo nenasyčená heterocyklická skupina a zahrnuje např. tetrahydrofuryl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidyl, piperidyl, imidazolidi-

nyl, imidazoliny, 1,4-dioxanyl, morfoliny, thiomorfoliny, piperaziny, pyrroliny, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazoly, oxadiazoly, isoxazoly, thiazoly, thiadiazoly, isothiazoly, imidazoly, pyrazoly, triazoly, pyran, pyridyl, pyridaziny, pyrimidiny, benz-1,4-dioxanyl, indolyl, chinolyl nebo chinazolinovou skupinu,

výhodně pěti nebo šestičlenná heterocyklická skupina, obsahující 1 až 2 heteroatomy, zvolené ze skupiny, sestávající z atomů dusíku, kyslíku a síry,

výhodněji 1,4-dioxanyl, furyl, thienyl, oxazoly, isoxazoly, thiazoly, isothiazoly, pyridyl, pyridaziny, pyrimidiny nebo benz-1,4-dioxanyl,

ještě výhodnější je furyl, thienyl, oxazoly, isoxazoly, thiazoly nebo benzo-1,4-dioxanyl,

a zvláště výhodný je furyl, thienyl, isoxazoly nebo benzo-1,4-dioxanyl.

Arylový podíl ve volitelně substituované aryloxyskupině o 6 až 10 atomech uhlíku nebo volitelně substituované arylthioskupině o 6 až 10 atomech uhlíku, přičemž každý reprezentant R^1 může být např. fenylová nebo naftylová skupina,

výhodně fenylová skupina.

Alkylový podíl v alkylové skupině o 1 až 4 atomech uhlíku, v alkoxy skupině o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkylaminové skupině o 1 až 4 atomech uhlíku, přičemž každý reprezentant R^1 může být např. methylová, ethylová, propylová, isopropylová nebo butylová skupina,

výhodně methylová nebo ethylová skupina

zvláště výhodně methylová skupina.

Halogenový atom, zahrnutý do R^1 , může být např. atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, výhodně atom fluoru, chloru nebo bromu.

Alkylenová skupina o 1 až 4 atomech uhlíku, reprezentovaná s A nebo B, může být např. methylenová, ethylenová, propylenová, trimethylenová nebo tetramethylenová skupina,

pro A výhodně alkylenová skupina o 1 až 2 atomech uhlíku

pro B výhodně alkylenová skupina o 2 až 3 atomech uhlíku (zvláště o 2 atomech uhlíku).

V případě, že sloučenina (I) je báze, může být konvertována běžnými metodami na svoji farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou. Jako příklady těchto adičních solí s kyselinami mohou být zmíněny soli minerálních kyselin, jako je např. kyselina chlorovodíková, bromovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná,

solí s karboxylovou kyselinou, jako je např. kyselina octová, benzoová, šťavelová, maleinová, fumarová, vinná nebo citronová

solí se sulfonovou kyselinou, jako je např. kyselina methansulfonová, benzensulfonová nebo p-toluensulfonová.

Kromě toho v případě, že se v molekule sloučeniny (I) vyskytuje asymetrický atom uhlíku, zahrnuje předložený vynález jeho racemické a optické isomery.

Ze sloučenin, majících obecný vzorec (I), jsou výhodné následující:

1) Sloučeniny, kde R^1 představuje pěti nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu (která může být popřípadě substituována nebo kondenzována s fenylovým kruhem), obsahující 1 až 2 heteroatomy, zvolené ze skupiny, sestávající z atomů dusíku, kyslíku a síry; pěti nebo šestičlennou heterocyklickou-oxy skupinu (která může být popřípadě substituována nebo kondenzována s fenylovým kruhem), obsahující 1 až 2 heteroatomy, zvolené ze skupiny, sestávající z atomů dusíku, kyslíku a síry; popřípadě substituovanou fenoxyskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylthioskupinu (substituenti jsou zvoleni ze skupiny, mající alkylové skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxylové skupiny o 1 až 2 atomech uhlíku, fenylové skupiny, atomy halogenu, di-alkylaminoskupiny o 1 až 2 atomech uhlíku a nitro skupiny),

2) Sloučeniny, kde A označuje alkylenovou skupinu o 1 až 2 atomech uhlíku

a

3) Sloučeniny, kde B označuje alkylenovou skupinu o 2 až 3 atomech uhlíku (zvláště alkylenovou skupinu o 2 atomech uhlíku).

Výhodnější jsou následující sloučeniny:

4) Sloučeniny, kde R^1 je popřípadě substituovaná furyl-, furyl-oxy-, thienyl-, thienyloxy-, isoxazolyl-, isoxazolyloxy-, fenoxyskupinu, fenylthio- nebo 1,4-dibenzodioxanylová skupina (substituenti jsou zvoleni ze skupiny, sestávající z alkylové skupiny s 1 až 2 atomy uhlíku, fenylové skupiny, fluorové skupiny, bromové skupiny, dimethylaminové skupiny a nitro skupiny),

5) Sloučeniny, kde A označuje methylenovou nebo methylmethylenovou skupinu

a

6) Sloučeniny, kde B označuje ethylenovou skupinu.

Zvláště výhodné jsou následující sloučeniny:

7) Sloučeniny, kde R^1 označuje fenoxyskupinu a n je 0;

nebo R^1 je fenoxyskupina, chlorfenoxyskupina, popřípadě substituovaná isoxazol-3-yl-oxy skupina (substituenti jsou zvoleni ze

skupiny, obsahující methyl, fenyl, chlor a brom),

nebo

1,4-benzodioxanylová skupina,

n je 1 a

A je methylenová nebo methylnmethylenová skupina.

Výhodné sloučeniny, reprezentované obecným vzorcem (I), jsou jako příklady specifikovány v následující tabulce 1.

Tabulka 1



(I)

slouč. č.	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

Tabulka 1 - pokračování

slouč. č.	R ¹	A	n	B
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 ₂ N)-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-Bezdi-ox-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 ₂ N)-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 ₂ N)-PhO-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
56	4-(Me ₂ N)-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

Tabulka 1 - pokračování

slouč. č.	R ¹	A	n	B
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

Zkratky jednotlivých skupin, uvedených ve výše publikované tabulce 1, jsou následující:

Benzdioxy: = benzdioxanyl
 Et: = ethyl
 Fur: = furyl
 Isox: = isoxazolyl
 Me: = methyl
 Ph: = fenyl
 Pr: = prolyl
 Thi: = thienyl

V tabulce 1, publikované výše, mohou být jako výhodné označeny následující sloučeniny:

Čísla 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 a 72,

a jako výhodnější následující sloučeniny:

Sloučenina č. 1: fenyl N-(2-nitroxyethyl)karbamát.

Sloučenina č. 9: N-(2-nitroxyethyl)fenoxyacetamid.

Sloučenina č. 14: N-(2-nitroxyethyl)-2-chlorfenoxyacetamid.

Sloučenina č. 19: N-(2-nitroxyethyl)-2-fenoxypropanamid.

Sloučenina č. 28: N-(2-nitroxyethyl)-5-methyl-4-chlor-3-isoxazolyloxyacetamid.

Sloučenina č. 29: N-(2-nitroxyethyl)-5-fenyl-3-isoxazolyloxyacetamid.

Sloučenina č. 30: N-(2-nitroxyethyl)-5-methyl-3-isoxazolyloxyacetamid.

Sloučenina č. 31: N-(2-nitroxyethyl)-5-methyl-4-brom-3-isoxazolyloxyacetamid.

Sloučenina č. 32: N-(2-nitroxyethyl)-3-isoxazolyloxyacetamid.

Sloučenina č. 33: N-(2-nitroxyethyl)-5-fenyl-4-brom-3-isoxazolyloxyacetamid.

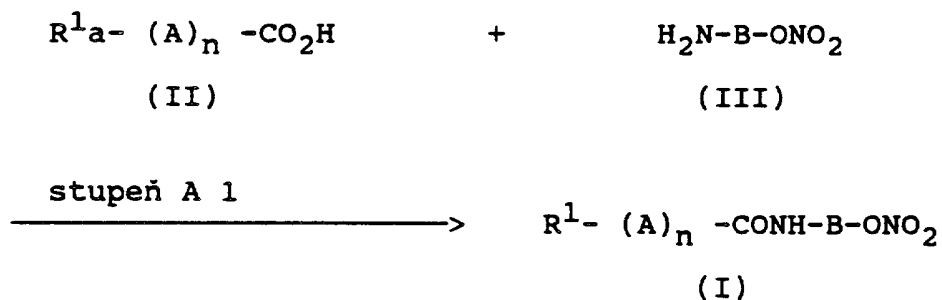
Sloučenina č. 34: N-(2-nitroxyethyl)-4-brom-3-isoxazolyloxyacetamid.

Sloučenina č. 35: N-(2-nitroxyethyl)-4-chlor-3-isoxazolyloxyacetamid.

Sloučenina č. 42: N-(2-nitroxyethyl)-1,4-benzodioxan-2-karboxamid.

Sloučeniny, označené v předloženém vynálezu obecným vzorcem (I), mohou být snadno připraveny následujícími postupy:

Postup A



Ve výše uvedených vzorcích mají symboly R^1 , A, B a n stejné významy, které jsou zmíněny již výše a R^1a má stejný význam jako R^1 kromě toho, že amino- nebo monoalkylamino- skupina v R^1 je popřípadě chráněna.

Použití ochranné skupiny pro amino- nebo monoalkylamino skupiny není zvláště omezováno za předpokladu, že je jednou ze skupin, běžně používaných v oblasti organických syntéz.

Mohou být např. jmenovány t-butoxykarbonylové nebo halogenacetylové skupiny (jako chloracetyl-, bromacetyl- nebo jodacetylová skupina).

Postup A použitý pro přípravu sloučeniny (I)

Pro přípravu sloučeniny, označené obecným vzorcem (I), je použit stupeň A1, který se provádí reakcí sloučeniny, označené obecným vzorcem (II), nebo jejího reaktivního derivátu se sloučeninou, mající obecný vzorec (III), v inertním rozpouštědle a poté, v případě potřeby, odstraněním amino- nebo monoalkylamino chránicí skupiny. Reakce se provádí např. za použití halogenidů kyseliny, smíšených anhydridů kyseliny, aktivního esteru nebo kondenzačním postupem.

Při použití halogenidu kyseliny se provádí reakce sloučeniny, mající obecný vzorec (II), s halogenačním činidlem a poté reakcí výsledného halogenidu kyseliny se sloučeninou obecného vzorce (III) v inertním rozpouštědle a za přítomnosti nebo absence báze.

Z bází, které mohou být použity, může to být např. organický amin, jako je triethylamin, N-methylmorfolin nebo 4-dimethylamino-pyridin; hydrogenuhličitán alkalického kovu, jako je hydrogenuhličitán sodný nebo draselný. Výhodné je použití organického aminu.

Použití inertního rozpouštědla není nijak zvláště omezováno za předpokladu, že se reakce nezúčastní.

Může to být např. uhlovodík, jako je hexan, cyklohexan, benzen, toluen nebo xylen, halogenovaný uhlovodík, jako je dichlormethan, 1,2-dichlorethan nebo tetrachlormethan; ether, jako např. diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan; keton, např. aceton; amid, např. N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon nebo hexamethylfosforamid nebo sulfoxid, např. dimethylsulfoxid. Výhodné je použití uhlovodíku, halogenovaného uhlovodíku, etheru nebo amidu.

Reakční teplota se mění v závislosti na výchozích sloučeninách (II) a (III) a druhu použitého rozpouštědla, pohybuje se ale obvykle v rozmezí od minus 20 °C do 150 °C při obou reakcích halogenačního činidla se sloučeninou (II) a halogenidu kyseliny se sloučeninou (III), výhodně kolem teploty místnosti pro reakci halogenačního činidla se sloučeninou (II) a od 0 °C do 100 °C pro reakci halogenidu kyseliny se sloučeninou (III). Reakční doba se mění v závislosti na teplotě atd., pohybuje se ale v rozmezí od 30 minut do 24,0 hodin (výhodně od 1,0 hodiny do 16,0 hodin).

Metoda, používající smíšeného anhydridu kyselin, se provádí reakcí halogenovaného uhlovodíku o 1 až 4 atomech uhlíku nebo di-alkylkyanfosfátu o 1 až 4 atomech uhlíku se sloučeninou (II) a poté reakcí výsledného anhydridu se sloučeninou (III).

Reakce, použitá, pro přípravu anhydridu kyseliny, se provádí reakcí halogenovaného uhlovodíku o 1 až 4 atomech uhlíku, jako je

ethylchlorkarbonát nebo isobutylchlorkarbonát, nebo di-alkylkyanfosfát o 1 až 4 atomech uhlíku, např. diethylkyanfosfát se sloučeninou (II).

Reakci lze výhodně provádět v inertním rozpouštědle a za přítomnosti báze.

Může být použita stejná báze a inertní rozpouštědlo, jako při použití halogenidu kyselin, zmíněném výše.

Reakční teplota se mění v závislosti na výchozí sloučenině (II) a druhu použitého rozpouštědla, pohybuje se ale obvykle v rozmezí od minus 20 °C do 50 °C (výhodně od 0 °C do 30 °C).

Reakční doba se mění v závislosti na reakční teplotě atd., ale pohybuje se v rozmezí od 30 minut do 24,0 hodin (výhodně od 1,0 hodiny do 16,0 hodin).

Reakce výsledného anhydridu kyseliny se sloučeninou (III) se provádí výhodně v inertním rozpouštědle a za přítomnosti nebo absence báze.

Může být použita stejná báze a inertní rozpouštědlo jako při metodě halogenidu kyselin, zmíněné výše.

Reakční teplota se mění v závislosti na výchozí sloučenině (III) a druhu použitého rozpouštědla, pohybuje se ale obvykle v rozmezí od minus 20 °C do 100 °C (výhodně od 0 °C až k teplotě blízké teplotě místnosti). Reakční doba se mění v závislosti na reakční teplotě atd., pohybuje se ale v rozmezí od 30 minut do 24 hodin (výhodně od 1,0 hodiny do 16,0 hodin).

Na druhé straně při použití anhydridu kyseliny sloučeniny (II), který lze získat ze sloučeniny (II) a/nebo z reaktivního derivátu sloučeniny (II), může být sloučenina (I) připravena za použití podobné reakce, která je zmíněna už výše.

Sloučenina (I) může být také připravena reakcí sloučeniny (II) a sloučeniny (III) za přítomnosti dialkylkyanfosfátu o 1 až 4 atomech uhlíku.

Při metodě aktivního esteru přímo reaguje sloučenina (II) se sloučeninou (III) za přítomnosti kondenzačního činidla (např. dicyklohexylkarbodiimidu, karbonyldiimidazolu nebo 1-(N,N-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu hydrochloridu). Tato reakce se provádí podobným způsobem, jako při přípravě aktivního esteru, zmíněné výše.

Po skončení reakce může být žádaný produkt získán z reakční směsi běžnými postupy. Např. vzniklé krystaly mohou být izolovány filtrací nebo po přidání vody je reakční směs vytřepána se směsí vodanemísitelné organické rozpouštědlo, jako je ethylacetát.

Po vysušení a po oddestilování rozpouštědla se získá žádaná sloučenina, která v případě potřeby může být dále čištěna běžnými postupy, jako je překrystalizace nebo sloupcová chromatografie.

Odstranění chránicí amino- nebo monoalkylamino-skupiny se provádí v případě potřeby až po skončení výše popsané reakce známými postupy, používanými běžně v oblasti organických syntéz.

V případě, že ochranná skupina je t-butoxykarbonyl, může být odstraněna reakcí příslušné sloučeniny s kyselinou (např. minerální kyselinou, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina dusičná, nebo organickou kyselinou, jako je kyselina octová, kyselina trifluoroctová, methansulfonová kyselina nebo p-toluensulfonová kyselina) v inertním rozpouštědle (např. v etheru, jako je diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan; halogenovaném uhlovodíku, jako je dichlormethan nebo 1,2-dichlor-ethan

nebo

aromatickém uhlovodíku, jako je benzen, toluen nebo xylen) v rozmezí teplot od 0 °C do 50 °C (výhodně okolo teploty místnosti) v době od 30 minut do 5,0 hodin (výhodně od 1,0 hodiny do 2,0 hodin).

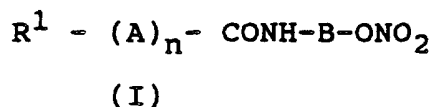
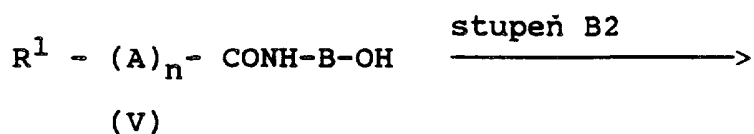
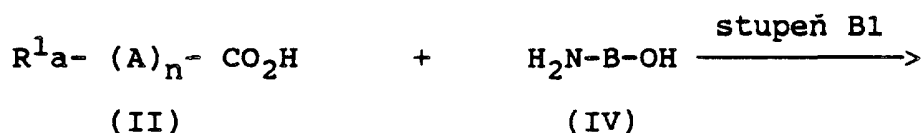
V případě, že ochranná skupina je halogenacetylová skupina, může být odstraněna reakcí příslušné sloučeniny s thiomocovinou v inertním rozpouštědle (např. v amidu, jako dimethylformamid nebo dimethylacetamid, nebo v sulfoxidu, jako je dimethylsulfoxid), v rozmezí teplot od 0 °C do 50 °C (výhodně okolo teploty místnosti) v době od 30 minut do 5,0 hodin (výhodně od 1,0 do 2,0 hodin).

Po skončení reakce může být žádaný produkt každé reakce získán z reakční směsi běžnými postupy. Např. po neutralizaci reakční směsi mohou být v případě potřeby vzniklé krystaly izolovány filtrací nebo po přidání vody je reakční směs vytřepána se směsí voda-nemísitelné rozpouštědlo, jako je ethylacetát.

Po vysušení a po oddestilování rozpouštědla se získá žádaná sloučenina, která v případě potřeby může být dále čištěna běžnými postupy, jako je rekrystalizace nebo sloupcová chromatografie.

Výchozí sloučenina (II), použitá v postupu A, je známa nebo ji lze připravit známými postupy (např. popsány v časopisu J. Prakt. Chem. /2/, 19, 396 (1879)).

Postup B



Ve výše uvedených vzorcích mají symboly R^1 , R^{1a} , A, B a n stejné významy, které byly uvedeny již výše.

Postup B je alternativní metoda pro přípravu sloučeniny (I).

Stupeň B1 se používá pro přípravu sloučeniny, označené obecným vzorcem (V), a provádí se reakcí sloučeniny, označené obecným vzorcem (II) nebo jejím reaktivním derivátem, se sloučeninou, označenou obecným vzorcem (IV) v inertním rozpouštědle. Reakce se provádí např. postupem používajícím halogenidy kyseliny, smíšené anhydridy kyselin, aktivní estery, nebo kondenzačním postupem podobným způsobem, který je popsán u stupně A1.

Stupeň B2 se používá pro přípravu sloučenin, označených obecným vzorcem (I), a provádí se reakcí sloučeniny, označené obecným vzorcem (V) s nitračním činidlem za přítomnosti nebo absence inertního rozpouštědla.

Nitrační činidlo, které může být použito, může být např. dýmavá kyselina dusičná, nitrokolidinium tetrafluorbor, thionylchloridnitrát, thionylnitrát nebo nitronium tetrafluorbor; i výhodně dýmavá kyselina dusičná, nitrokolidinium tetrafluorbor nebo thionylchloridnitrát.

Použití inertního rozpouštědla není nijak zvláště omezováno za předpokladu, že se reakce nezúčastní.

Může to být např. uhlovodík, jako je hexan, cyklohexan, benzen, toluen nebo xylen; halogenovaný uhlovodík, jako je dichlormethan, 1,2-dichlorethan nebo tetrachlormethan; ether, jako např. diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan; keton, např. aceton; polární rozpouštědlo, např. acetonitril, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, hexamethylfosforamid nebo dimethylsulfoxid. Výhodné je použití uhlovodíku, halogenovaného uhlovodíku, etheru nebo polárního rozpouštědla.

Reakční teplota se mění v závislosti na výchozí sloučenině (V) a druhu použitého nitračního činidla, ale pohybuje se obvykle v rozmezí od minus 20 °C do 50 °C, výhodně okolo teploty místnosti.

Reakční doba se mění v závislosti na reakční teplotě atd., pohybuje se ale v rozmezí od 30 minut do 24,0 hodin (výhodně od 1,0 hodiny do 16,0 hodin).

Po skončení reakce může být žádaný produkt získán z reakční směsi běžnými postupy. Např. vzniklé krystaly mohou být izolovány filtrací nebo po přidání vody je reakční směs vytřepána směsí voda-nemísitelné organické rozpouštědlo, jako je ethylacetát.

Po vysušení a oddestilování rozpouštědla se získá žádaná sloučenina, která v případě potřeby může být čištěna běžnými postupy, jako je rekrystalizace nebo sloupcová chromatografie.

Výhody, vyplývající z vynálezu

Sloučeniny, označené obecným vzorcem (I) a zmiňované výše v předloženém vynálezu, vykazují mnohem silnější vasodilatační aktivitu u kolaterálních cév než nicorandil (U.S. patent č. 4200640) v testech, prováděných za použití karotidového kolaterálního cévního systému u anestetizovaných psů.

Z těchto důvodů jsou jmenované sloučeniny použitelné jako preventivní a terapeutická agens při angině pectoris.

Příklad farmakologického testu v předloženém vynálezu

Metoda zjištění vasodilatační aktivity u kolaterálních cév

Psi rasy Beagle (samci) o hmotnosti 9 až 13 kg byli anestetizováni 30 mg/kg pentobarbitalu, aplikovanými intravenózně, test byl prováděn za umělé ventilace. Měření tlaku v levé krční tepně bylo prováděno polyethylenovou kanylou (žilní katetr 2F), vsunutou retrogradně do jedné z větví levé thyroideální arterie. Levá krční tepna byla uzavřena cévní svorkou po dobu 1 minuty tak, aby se změřil tlak bezprostředně před uzavřením (P) a pokles tlaku v periferních cévách (ΔP). Poté byl aplikován testovaný vzorek do stehenní žíly a levá krční tepna byla opět uzavřena nad místem měření po dobu 1,0 minuty po 5, 15, 30, 45 a 60 minutách a tlak byl opět měřen bezprostředně před uzavřením (P') a potom pokles tlaku v periferních cévách ($\Delta P'$).

Vasodilatační aktivita pro kolaterální cévy (kolaterální index = CI) byla vypočtena podle následující rovnice:

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

Zjištěné výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

Sloučenina	CI (60) ^{x)} (%), 0,1 mg/kg, i.v.
Sloučenina z příkladu 1	31
Sloučenina z příkladu 20	36
Sloučenina z příkladu 23	19
Sloučenina z příkladu 26	21
Sloučenina z příkladu 32	20
Sloučenina z příkladu 35	20
Nicorandil ^{xx/}	7,2 ^{xxx/}

x/ = průměrná CI hodnota v průběhu 60 minut

xx/ = sloučenina, popsaná v U.S. patentu č. 4200640

xxx/ = intravenózní aplikace dávky 0,3 mg/kg

Potenciální praktické průmyslové využití vynálezu

Jak již bylo zmíněno výše, vykazují sloučeniny, označené v předloženém vynálezu vzorcem (I), vynikající vasodilatační aktivitu u kolaterálních cév a jsou velmi dobře použitelné jako preventivní a terapeutická agens (a zvláště jako terapeutická agens) u anginy pectoris.

V případě, že je sloučenina (I) použita jako terapeutické agens při angině pectoris, může být aplikována orálně nebo parenterálně jako taková, nebo jako farmaceutický přípravek ve formě prášku, granulí, tablet, kapslí, injekcí atd., které lze připravit smícháním zmíněné sloučeniny s vhodným, farmaceuticky použitelným nosičem, vehikulem, plnidlem atd.

Dávku lze měnit v závislosti na povaze léčené choroby a způsobu aplikace, obvykle ale v rozmezí od 1,0 mg do 1000,0 mg, výhodně od 5,0 mg do 300,0 mg při orální aplikaci

a v rozmezí od 0,1 mg do 100,0 mg při intravenózní aplikaci, výhodně v rozmezí od 0,5 mg do 50,0 mg a takovou dávku léčiva je vhodné aplikovat 1 až 3x denně v závislosti na zdravotním stavu.

Na následujících stranách jsou popsány nejvhodnější postupy provedení vynálezu.

Nejvhodnější postupy provedení vynálezu

Předložený vynález je dále popisován mnohem podrobněji ve formě příkladů, které ale nevymezují celý rozsah předloženého vynálezu.

Příklad 1

Příprava N-(2-nitroxyethyl)karbamátu

(Vzorová sloučenina č. 1)

K suspenzi 0,5 g difenylkarbonátu a 0,4 g 2-nitroxyethylamin nitrátu v 10 ml acetonitrilu bylo přidáno 0,4 ml triethylaminu a vzniklá směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2,0 hodin a poté ponechána stát v klidu přes noc při teplotě místnosti. Po oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku byla k získanému zbytku přidána voda a směs byla vytřepána 3x s ethylacetátem. Spojené extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým a rozpouštědlo bylo za sníženého tlaku oddestilováno. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití silikagelu a směsi hexan : ethylacetát (5 : 1) jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,22 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů práškovité formy.

Teplota tání: 61 - 62 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

3,45 - 3,80 (2H, m.), 4,60 (2H, t., J = 6 Hz), 5,10 - 5,70 (1H, š.s.), 7,00 - 7,50 (5H, m.).

Příklad 2

Příprava N-(2-nitroxyethyl)fenoxyacetamidu

(Vzorová sloučenina č. 9)

K suspenzi 0,65 g kyseliny fenoxyoctové a 0,6 g 2-nitroxyethylamin nitrátu ve 20,0 ml tetrahydrofuranu bylo za chlazení ledem přidáno 1,5 ml triethylaminu a 0,7 ml diethylkyanfosfátu. Vzniklá směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2,0 hodin a poté bylo rozpouštědlo za sníženého tlaku oddestilováno.

Získaný zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití silikagelu a směsi hexan : ethylacetát (1 : 1) jako elučního činidla.

Po překrystalizaci z diisopropyletheru bylo získáno 0,27 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých jehliček.

Teplota tání: 61 - 62 °C.

NMR spektrum (CDCl_3) - ppm:

3,58 - 3,82 (2H, m.), 4,45 - 4,70 (4H, m.), 6,80 - 7,50 (6H, m.).

Příklad 3

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-3-methylfenoxyacetamidu

(Vzorová sloučenina č. 11)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,71 g kyseliny 3-methylfenoxyoctové a 0,6 g 2-nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,50 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů práškovité formy. (Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo hexan).

Teplota tání: 40 - 42 °C.

NMR spektrum (DMSO-d_6) - ppm:

2,29 (3H, s.), 3,35 - 3,65 (2H, m.), 4,47 (2H, s.), 4,59 (2H, t, $J = 6$ Hz), 6,70 - 7,30 (4H, m.), 8,15 - 8,50 (1H, š.s.).

Příklad 4

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-2-chlorfenoxyacetamidu

(Vzorová sloučenina č. 14)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,79 g kyseliny 2-chlorfenoxyoctové a 0,6 g 2-nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,31 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých hranolků. (Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropylether).

Teplota tání: 57 - 58 °C.

NMR spektrum (DMSO-d_6) - ppm:

3,42 - 3,65 (2H, m.), 4,60 (2H, t, $J = 6$ Hz), 4,63 (2H, s.), 6,86 - 7,55 (4H, m.), 8,00 - 8,40 (1H, š.s.).

Příklad 5

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-3-chlorfenoxyacetamidu

(Vzorová sloučenina č. 15)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,79 g kyseliny 3-chlorfenoxyoctové a 0,6 g 2-nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,28 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých jehliček.
(Pro rekrytalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 62 - 64 °C.

NMR spektrum (DMSO- d_6) - ppm:

3,40 - 3,65 (2H, m.), 4,57 (2H, s.), 4,60 (2H, t, $J = 6$ Hz),
6,85 - 7,48 (4H, m.), 8,15 - 8,55 (1H, š.s.).

Příklad 6

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-4-chlorfenoxyacetamidu

(Vzorová sloučenina č. 16)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,79 g kyseliny 4-chlorfenoxyoctové a 0,6 g 2-nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,16 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých destiček.
(Pro překrytalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 86 - 88 °C.

NMR spektrum (DMSO- d_6) - ppm:

3,38 - 3,65 (2H, m.), 4,53 (2H, s.), 4,60 (2H, t, $J = 6$ Hz),
7,05 (2H, d., $J = 9$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8,15 - 8,55
(1H, š.s.).

Příklad 7

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-2-(2-nitrofenoxy)propanamidu

(Vzorová sloučenina č. 18)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,75 g 2-(2-nitrofenoxy) propionové kyseliny a 0,6 g 2-nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,45 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě slabě žlutě zbarvených jehliček.
(Pro překrytalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 65 - 67 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

1,67 (3H, d, $J = 6$ Hz), 3,55 - 3,85 (2H, m.), 4,57 (2H, t,
 $J = 6$ Hz), 4,97 (1H, k, $J = 6$ Hz), 7,00 - 8,10 (5H, m.).

Příklad 8

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-2-(2-chlorfenoxy)propanamidu

(Vzorová sloučenina č. 43)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,71 g 2-(2-chlorfenoxy)propionové kyseliny a 0,6 g 2-nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,43 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých jehliček.

(Pro překrytalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 56 - 58 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

1,63 (3H, d, J = 6 Hz), 3,53 - 3,80 (2H, m.), 4,57 (2H, t, J = 6 Hz), 4,75 (1H, k, J = 6 Hz), 6,85 - 7,52 (5H, m.).

Příklad 9

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-2-(3-chlorfenoxy)propanamidu

(Vzorová sloučenina č. 44)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,71 g 2-(3-chlorfenoxy)propionové kyseliny a 0,6 g 2-nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,58 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých hranolků.

(Pro překrytalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 67 - 69 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

1,57 (3H, d, J = 6 Hz), 3,50 - 3,78 (2H, m.), 4,53 (2H, t, J = 6 Hz), 4,70 (1H, k, J = 6 Hz), 6,70 - 7,40 (5H, m.).

Příklad 10

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-2-(4-chlorfenoxy)propanamidu

(Vzorová sloučenina č. 45)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,71 g 2-(4-chlorfenoxy)propionové kyseliny a 0,60 g 2-nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,51 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých jehliček.

(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 69 - 71 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

1,57 (3H, d, J = 6 Hz), 3,50 - 3,80 (2H, m.), 4,40 - 4,85 (3H, m.), 6,70 - 7,45 (5H, m.).

Příklad 11

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-2-fenoxy-3-methylbutanamidu

(Vzorová sloučenina č. 46)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,47 g 2-fenoxy-3-methylmásečné kyseliny a 0,40 g 2-nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,46 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů práškovité formy.
(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 76 - 77 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

1,08 (3H, d, J = 6 Hz), 2,03 - 2,55 (1H, m.), 3,47 - 3,73 (2H, m.), 4,30 - 4,58 (3H, m.), 6,60 (1H, š. s.), 6,80 - 7,48 (5H, m.).

Příklad 12

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-2-fenoxypentanamidu

(Vzorová sloučenina č. 22)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,69 g 2-fenoxyvalerové kyseliny a 0,60 g 2-nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,55 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých hranolků.
(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 68 - 70 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - 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.).

Příklad 13

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-2-fenoxybutanamidu

(Vzorová sloučenina č. 21)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,64 g 2-fenoxymásečné kyseliny a 0,60 g 2-nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,55 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých hranolků.

(Pro překrytalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 59 - 61 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

2,03 (3H, t, J = 6 Hz), 1,78 - 2,20 (2H, m.), 3,50 - 3,78 (2H, m.), 4,35 - 4,70 (3H, m.), 6,60 - 7,48 (6H, m.).

Příklad 14

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-2-fenoxypropanamidu

(Vzorová sloučenina č. 19)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,71 g 2-fenoxypropionové kyseliny a 0,60 g 2-nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,49 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých jehliček.

(Pro překrytalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 74 - 75 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

1,45 (3H, d, J = 6 Hz), 3,25 - 3,63 (2H, m.), 4,54 (2H, t, J = 6 Hz), 4,70 (1H, k, J = 6 Hz), 6,80 - 7,50 (5H, m.), 8,08 - 8,55 (1H, š.s.).

Příklad 15

Příprava N-(2-nitroxyethyl) fenylthioacetamidu

(Vzorová sloučenina č. 36)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,72 g fenylthiooctové kyseliny a 0,60 g 2-nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,57 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů práškovité formy.

(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 63 - 65 °C.

NMR spektrum (DMSO- d_6) - ppm:

3,30 - 3,52 (2H, m.), 3,66 (2H, s.), 4,50 (2H, t, $J = 6$ Hz), 7,10 - 7,48 (5H, m.), 8,20 - 8,55 (1H, š.s.).

Příklad 16

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-2-methyl-2-(4-chlorfenoxy)propanamidu

(Vzorová sloučenina č. 47)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,91 g 2-methyl-3-(4-chlorfenoxy) propionové kyseliny a 0,60 g nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,21 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých jehliček.

(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 81 - 82 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

1,50 (6H, s.), 3,52 - 3,80 (2H, m.), 4,57 (2H, t, $J = 6$ Hz), 6,80 - 7,32 (5H, m.).

Příklad 17

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-2-methoxyfenoxyacetamidu

(Vzorová sloučenina č. 48)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,77 g 2-methoxyfenoxyoctové kyseliny a 0,60 g nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,27 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých jehliček.

(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 63 - 64 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - 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, š.s.).

Příklad 18

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-3-dimethylaminofenoxyacetamidu

(Vzorová sloučenina č. 38)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,83 g 3-dimethylaminofenoxyoctové kyseliny a 0,60 g nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,50 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě slabě žlutě zbarvených hranolků.

(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 62 - 63 °C.

NMR spektrum (DMSO-d₆) - ppm:

2,90 (6H, s.), 3,40 - 3,70 (2H, m.), 4,26 (2H, s.), 4,60 (2H, t, J = 6 Hz), 6,20 - 6,50 (3H, m.), 6,95 - 7,25 (1H, m.), 8,15 - 8,50 (1H, š.s.).

Příklad 19

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-5-methyl-isoxazolyloxyacetamidu

(Vzorová sloučenina č. 30)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,40 g 5-methyl-3-isoxazolyloxyoctové kyseliny a 0,43 g nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,23 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých jehliček.

(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 93 - 94 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

2,37 (3H, s.), 3,57 - 3,85 (2H, m.), 4,60 (2H, t, J = 6 Hz), 4,73 (2H, s.), 5,73 (1H, s.), 6,50 - 7,0 (1H, š. s.).

Příklad 20

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-5-methyl-4-chlor-3-isoxazolyloxyacetamidu

(Vzorová sloučenina č. 28)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,68 g 5-methyl-4-chlor-3-isoxazolyloxyoctové kyseliny a 0,60 g nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,63 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých jehliček.
(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 88 - 89 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

2,37 (3H, s.), 3,60 - 3,85 (2H, m.), 4,60 (2H, t, J = 6 Hz), 4,80 (2H, s.), 6,40 - 6,90 (1H, š.s.).

Příklad 21

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-5-fenyl-3-isoxazolyloxyacetamidu

(Vzorová sloučenina č. 29)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,78 g 5-fenyl-3-isoxazolyloxyoctové kyseliny a 0,60 g nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,58 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých jehliček.
(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 113 - 114 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

3,60 - 3,85 (2H, m.), 4,60 (2H, t, J = 6 Hz), 4,83 (2H, s.), 6,25 (1H, s.), 6,55 - 7,00 (1H, š.s.), 7,35 - 7,85 (1H, m.).

Příklad 22

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-4-chlor-3-isoxazolyloxyacetamidu

(Vzorová sloučenina č. 35)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,43 g 4-chlor-3-isoxazolyloxyoctové kyseliny a 0,41 g nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,21 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých jehliček.
(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 88 - 89 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

3,55 - 3,83 (2H, m.), 4,58 (2H, t, J = 6 Hz), 4,80 (2H, s.), 6,50 - 7,00 (1H, š.s.), 8,23 (1H, s.).

Příklad 23

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-4-brom-3-isoxazolyloxyacetamidu

(Vzorová sloučenina č. 34)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,78 g 4-brom-3-isoxazolyloxyoctové kyseliny a 0,60 g nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,44 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých jehliček.
(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 98 - 99 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

3,60 - 3,88 (2H, m.), 4,61 (2H, t, J = 6 Hz), 4,83 (2H, s.),
6,50 - 7,00 (1H, š.s.), 8,26 (1H, s.).

Příklad 24

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-5-fenyl-4-chlor-3-isoxazolyloxyacetamidu

(Vzorová sloučenina č. 39)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,70 g 5-fenyl-4-chlor-3-isoxazolyloxyoctové kyseliny a 0,46 g nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,42 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých jehliček.
(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 138 - 139 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

3,60 - 3,90 (2H, m.), 4,62 (2H, t, J = 6 Hz), 4,87 (2H, s.),
6,60 - 7,00 (1H, š.s.), 7,40 - 8,10 (5H, m.).

Příklad 25

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-5-methyl-4-brom-3-isoxazolyloxyacetamidu

(Vzorová sloučenina č. 31)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 472 mg 5-methyl-4-brom-3-isoxazolyloxyoctové kyseliny a 338 mg nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 265 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých jehliček.
(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 87 - 88 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

2,38 (3H, s.), 3,73 (2H, dd, J = 6,11 Hz), 4,61 (2H, t, J = 6 Hz), 4,79 (2H, s.), 6,68 (1H, š.s.).

Příklad 26

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-3-isoxazolyloxyacetamidu

(Vzorová sloučenina č. 32)

Postup popsáný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 286 mg 3-isoxazolyloxyoctové kyseliny a 338 mg nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 250 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých jehliček.
(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 67 - 69 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

3,72 (2H, dd, J = 6, 11 Hz), 4,60 (2H, t, J = 6 Hz), 4,79 (2H, s.), 6,08 (1H, d, J = 2 Hz), 6,71 (1H, š.s.), 8,20 (1H, d, J = 2 Hz).

Příklad 27

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-3-furankarboxamidu

(Vzorová sloučenina č. 40)

Postup popsáný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,48 g 3-furankarboxylové kyseliny a 0,60 g nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,30 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých destiček.
(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 80 - 82 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

3,73 (2H, dd, J = 6, 11 Hz), 4,63 (2H, t, J = 6 Hz), 6,52 (1H, š.s.), 6,69 (1H, s.), 7,46 (1H, s.), 8,00 (1H, s.).

Příklad 28

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-3-thiofenkarboxamidu

(Vzorová sloučenina č. 41)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,55 g 3-thiofenkarboxylové kyseliny a 0,60 g nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,27 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých destiček.

(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropylether).

Teplota tání: 100 - 102 °C.

NMR spektrum (DMSO-d₆) - ppm:

3,60 (2H, dd, J = 6, 11 Hz), 4,67 (2H, t, J = 6 Hz), 7,40 - 7,68 (2H, m.), 8,16 (1H, m.), 8,40 - 8,65 (1H, š.s.).

Příklad 29

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-5-brom-2-furankarboxamidu

(Vzorová sloučenina č. 24)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,68 g 5-brom-2-furankarboxylové kyseliny a 0,60 g nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,22 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě slabě žlutě zbarvených hranolků.

(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropylether).

Teplota tání: 61 - 63 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

3,77 (2H, dd, J = 6, 11 Hz), 4,63 (2H, t, J = 6 Hz), 6,46 (1H, d, J = 4 Hz), 6,63 (1H, š.s.), 7,10 (1H, d, J = 4 Hz).

Příklad 30

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-5-nitro-2-furankarboxamidu

(Vzorová sloučenina č. 25)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,56 g 5-nitro-2-furankarboxylové kyseliny a 0,60 g nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,25 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě žlutě zbarvených destiček.

(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 102 - 104 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

3,83 (2H, dd, J = 6, 11 Hz), 4,67 (2H, t, J = 6 Hz), 7,00 (1H, š.s.), 7,20 - 7,48 (2H, m.).

Příklad 31

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-3-methyl-2-thiofenkarboxamidu

(Vzorová sloučenina č. 27)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,60 g 3-methyl-2-thiofenkarboxylové kyseliny a 0,60 g nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,35 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých jehliček.

(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 74 - 76 °C.

NMR spektrum (DMSO-d₆) - ppm:

2,42 (3H, s.), 3,63 (2H, dd, J = 6, 11 Hz), 4,67 (2H, t, J = 6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 5 Hz), 7,59 (1H, d, J = 5 Hz), 8,13 (1H, š.s.).

Příklad 32

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-1,4-benzodioxan-2-karboxamidu

(Vzorová sloučenina č. 42)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,91 g 1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny a 0,85 g nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,45 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých destiček.

(Pro překrystalizaci byl jako rozpouštědlo použit diisopropyl-ether).

Teplota tání: 69 - 71 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) - ppm:

3,55 - 3,83 (2H, m.), 4,07 - 4,35 (1H, m.), 4,45 - 4,86 (4H, m.), 6,60 - 7,25 (5H, š.s.).

Příklad 33

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-2-furankarboxamidu

(Vzorová sloučenina č. 23)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,34 g 2-furankarboxylové kyseliny a 0,50 g nitroxyethylamin nitrátu a difenylfosforylazidu místo ethylkyanfosfátu.

Bylo získáno 0,35 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých jehliček.

(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 88 - 89 °C.

NMR spektrum (DMSO-d₆) - ppm:

3,57 (2H, dd, J = 6, 11 Hz), 4,63 (2H, t, J = 6 Hz), 6,67 (1H, m.), 7,13 (1H, d, J = 4 Hz), 7,87 (1H, s.), 8,60 (1H, š.s.).

Příklad 34

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-2-thifenkarboxamidu

(Vzorová sloučenina č. 26)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,38 g 2-thiofenkarboxylové kyseliny a 0,50 g nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,27 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých destiček.

(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

Teplota tání: 102 - 103 °C.

NMR spektrum (DMSO-d₆) - ppm:

3,60 (2H, dd, J = 6, 11 Hz), 4,66 (2H, t, J = 6 Hz), 7,10 - 7,30 (1H, m.), 7,70 - 7,88 (1H, m.), 8,70 (1H, š.s.).

Příklad 35

Příprava N-(2-nitroxyethyl)-5-fenyl-4-brom-3-isoxazolyloxy-acetamidu

(Vzorová sloučenina č. 33)

Postup popsaný v příkladu 2 byl analogicky reprodukován za použití 0,53 g 4-fenyl-4-brom-3-isoxazolyloxyoctové kyseliny a 0,30 g nitroxyethylamin nitrátu.

Bylo získáno 0,44 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých jehliček.

(Pro překrystalizaci byl použit jako rozpouštědlo diisopropyl-ether).

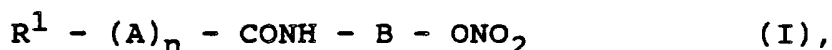
Teplota tání: 145 - 146 °C.

NMR spektrum (DMSO-d₆) - ppm:

3,30 - 3,65 (2H, m.), 4,60 (2H, t, J = 6 Hz), 4,82 (2H, s.),
7,50 - 7,73 (3H, m.), 7,85 - 8,13 (2H, m.), 8,20 - 8,70 (1H, š.s.).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Nitroxyalkylamidové deriváty obecného vzorce I



kde

R^1 znamená 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík nebo síra, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo případně kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, aryloxyskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku, případně substituovanou, nebo arylthioskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku, případně substituovanou, přičemž substituenty na těchto skupinách se volí ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxykupina o 1 až 4 atomech uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou nebo alkoxyskupinou vždy o 1 až 4 atomech uhlíku nebo atomem halogenu, atom halogenu, hydroxyskupina, aminoskupina, mono- nebo dialkylamino-skupina o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylových částech nebo nitroskupina,

A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

B znamená alkylenovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

n znamená celé číslo 0 nebo 1,

za předpokladu, že i) v případě, že $n=0$, znamená R^1 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující jeden nebo dva heteroatomy ze skupiny kyslík a síra, s výjimkou chromanylové skupiny, popřípadě substituované, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík nebo síra, aryloxyskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou,

nebo arylthioskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou,

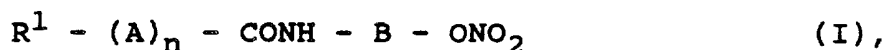
ii) v případě, že $n=1$, R^1 má význam, odlišný od případně substituované chromanylové, thiazolylové nebo oxazolylové skupiny,

jakož i z farmaceutického hlediska přijatelné soli těchto sloučenin.

2. Nitroxyalkylamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž R^1 znamená 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík nebo síra, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, fenoxyskupinu, popřípadě substituovanou, nebo fenylthioskupinu, popřípadě substituovanou, přičemž substituenty se volí ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxyskupina o 1 až 2 atomech uhlíku, fenyl, atom halogenu, dialkylaminoskupina o 1 až 2 atomech uhlíku v alkylových částech a nitroskupina.
3. Nitroxyalkylamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž A znamená alkylenovou skupinu o 1 nebo 2 atomech uhlíku.
4. Nitroxyalkylamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž B znamená alkylenovou skupinu o 2 až 3 atomech uhlíku.
5. Nitroxyalkylamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž R^1 znamená 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, popřípadě substituovanou fenoxyskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylthioskupinu, přičemž substituenty se volí ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxyskupina o 1 až 2 atomech uhlíku, fenyl, atom halogenu, dialkylaminoskupina o 1 až 2 atomech uhlíku v alkylových částech a nitroskupina, A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 2 atomech uhlíku, B znamená alkylenovou skupinu o 2 až 3 atomech uhlíku.
6. Nitroxyalkylamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž R^1 znamená případně substituovaný furyl, furyloxyskupinu, thienyl, thienyloxyskupinu, isoxazolyl, isoxazolyl-oxyskupinu, fenoxyskupinu, fenylthioskupinu nebo 1,4-dibenzo-dioxanylovou skupinu, přičemž substituenty se volí ze skupiny alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku, fenyl, atom fluoru, chloru, bromu, dimethylaminoskupina a nitroskupina.

7. Nitroxyalkylamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž A znamená methylenovou nebo methylmethylenovou skupinu.
8. Nitroxyalkylamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž B znamená ethylenovou skupinu.
9. Nitroxyalkylamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž R^1 znamená případně substituovaný furyl, furyloxy skupinu, thienyl, thienyloxy skupinu, isoxazolyl, isoxazolyl-oxyskupinu, fenoxyskupinu, fenylthioskupinu nebo 1,4-dibenzodioxanylovou skupinu, přičemž substituenty se volí ze skupiny alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku, fenyl, atom fluoru, chloru, bromu, dimethylaminoskupina a nitroskupina, A znamená methylenovou nebo methylmethylenovou skupinu a B znamená ethylenovou skupinu.
10. Nitroxyalkylamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž R^1 znamená fenoxyskupinu a $n = 0$, nebo R^1 znamená fenoxyskupinu, chlorfenoxyskupinu, popřípadě substituovanou isoxazol-3-yloxy skupinu, v níž se substituenty volí ze skupiny methyl, fenyl, atom chloru nebo bromu, nebo 1,4-benzodioxanylovou skupinu, $n = 1$ a A znamená methylenovou nebo methylmethylenovou skupinu.
11. Nitroxyalkylamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž R^1 znamená fenoxyskupinu a $n = 0$, nebo R^1 znamená fenoxyskupinu, chlorfenoxyskupinu, popřípadě substituovanou isoxazol-3-yloxy skupinu, v níž se substituenty volí ze skupiny methyl, fenyl, atom chloru nebo bromu, nebo 1,4-benzodioxanylovou skupinu, $n = 1$, A znamená methylenovou nebo methylmethylenovou skupinu a B znamená ethylenovou skupinu.
12. Nitroxyalkylamidový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je fenyl-N-(2-nitroxyethyl)karbamát.
13. Nitroxyalkylamidový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je N-(2-nitroxyethyl)fenoxyacetamid.
14. Nitroxyalkylamidový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je N-(2-nitroxyethyl)-2-chlorfenoxyacetamid.
15. Nitroxyalkylamidový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je N-(2-nitroxyethyl)-2-fenoxypropanamid.
16. Nitroxyalkylamidový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je N-(2-nitroxyethyl)-5-methyl-4-chlor-3-isoxazolyloxyacetamid.
17. Nitroxyalkylamidový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je N-(2-nitroxyethyl)-5-fenyl-3-isoxazolyloxyacetamid.
18. Nitroxyalkylamidový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je N-(2-nitroxyethyl)-5-methyl-3-isoxazolyloxyacetamid.

19. Nitroxyalkylamidový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je N-(2-nitroxyethyl)-5-methyl-4-brom-3-isoxazolyloxyacetamid.
20. Nitroxyalkylamidový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je N-(2-nitroxyethyl)-3-isoxazolyloxyacetamid.
21. Nitroxyalkylamidový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je N-(2-nitroxyethyl)-5-fenyl-4-brom-3-isoxazolyloxyacetamid.
22. Nitroxyalkylamidový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je N-(2-nitroxyethyl)-4-brom-3-isoxazolyloxyacetamid.
23. Nitroxyalkylamidový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je N-(2-nitroxyethyl)-4-chlor-3-isoxazolyloxyacetamid.
24. Nitroxyalkylamidový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je N-(2-nitroxyethyl)-1,4-benzodioxan-2-karboxamid.
25. Farmaceutický prostředek pro prevenci nebo léčení anginy pectoris, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako svou účinnou složku obsahuje nitroxyalkylamidový derivát obecného vzorce I



kde

R^1 znamená 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík nebo síra, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo případně kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, aryloxyskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku, případně substituovanou, nebo arylthioskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku, případně substituovanou, přičemž substituenty na těchto skupinách se volí ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxykupina o 1 až 4 atomech uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou nebo alkoxyskupinou vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo atomem halogenu, atom halogenu, hydroxyskupina, aminoskupina, mono- nebo dialkylamino skupina o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylových částech, nebo nitroskupina,

A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

B znamená alkylenovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

n znamená celé číslo 0 nebo 1,

za předpokladu, že i) v případě, že $n=0$, znamená R^1 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující jeden nebo dva heteroatomy ze skupiny kyslík a síra, s výjim-

kou chromanylové skupiny, popřípadě substituované, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík nebo síra, aryloxyskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou, nebo arylthioskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou,

ii) v případě, že $n=1$, má R^1 význam odlišný od případně substituované chromanylové, thiazolylové nebo oxazolylové skupiny,

jakož i z farmaceutického hlediska přijatelné soli těchto sloučenin.

26. Farmaceutický prostředek podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako svou účinnou složku obsahuje nitroxyalkylamidový derivát obecného vzorce I, podle nároku 1, v němž R^1 znamená 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, popřípadě substituovanou fenoxyskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylthioskupinu, v nichž se substituenty volí ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkokyskupina o 1 až 2 atomech uhlíku, fenyl, atom halogenu, dialkylaminoskupina o 1 až 2 atomech uhlíku a nitroskupina.
27. Farmaceutický prostředek podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje derivát obecného vzorce I, v němž A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 2 atomech uhlíku.
28. Farmaceutický prostředek podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje nitroxyalkylamidový derivát obecného vzorce I, v němž B znamená alkylenovou skupinu o 2 až 3 atomech uhlíku.
29. Farmaceutický prostředek podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje derivát obecného vzorce I, v němž R^1 znamená 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo případně kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo případně kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, případně substituovanou fenoxyskupinu nebo případně substituovanou fenylthioskupinu, v nichž se substituenty volí ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkokyskupina o 1 až 2 atomech uhlíku, fenyl, atom halogenu, dialkylaminoskupina o 1 až 2 atomech uhlíku, nebo nitroskupina, A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 2 atomech uhlíku a B znamená alkylenovou skupinu o 2 až 3 atomech uhlíku.

30. Farmaceutický prostředek podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje derivát obecného vzorce I, v němž R^1 znamená případně substituovaný furyl, furyloxyskupinu, thienyl, thienyloxyskupinu, isoxazolyl, isoxazolyloxyskupinu, fenoxyskupinu, fenylthioskupinu nebo 1,4-dibenzodioxalyl, přičemž substituenty se volí ze skupiny alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku, fenyl, atom fluoru, chloru nebo bromu, dimethylaminoskupina a nitroskupina.
31. Farmaceutický prostředek podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje derivát obecného vzorce I, v němž A znamená methylenovou nebo methylmethylenovou skupinu.
32. Farmaceutický prostředek podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje derivát obecného vzorce I, v němž B znamená ethylenovou skupinu.
33. Farmaceutický prostředek podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje derivát obecného vzorce I, v němž R^1 znamená případně substituovaný furyl, furyloxyskupinu, thienyl, thienyloxyskupinu, isoxazolyl, isoxazolyloxyskupinu, fenoxyskupinu, fenylthioskupinu nebo 1,4-dibenzodioxanyl, substituenty se volí ze skupiny alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku, fenyl, atom fluoru, chloru, bromu, dimethylaminoskupina nebo nitroskupina, A znamená methylenovou nebo methylmethylenovou skupinu a B znamená ethylenovou skupinu.
34. Farmaceutický prostředek podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje derivát obecného vzorce I, v němž R^1 znamená fenoxyskupinu a $n = 0$, nebo R^1 znamená fenoxyskupinu, chlorfenoxyskupinu, případně substituovanou isoxazol-3-yloxyskupinu, v níž se substituenty volí ze skupiny methyl, fenyl, atom chloru nebo atom bromu, nebo 1,4-benzodioxanylovou skupinu, $n = 1$ a A znamená methylenovou nebo methylmethylenovou skupinu.
35. Farmaceutický prostředek podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje derivát obecného vzorce I, v němž R^1 znamená fenoxyskupinu a $n = 0$, nebo R^1 znamená fenoxyskupinu, chlorfenoxyskupinu, případně substituovanou isoxazol-3-yloxyskupinu, v níž se substituenty volí ze skupiny methyl, fenyl, atom chloru nebo bromu, nebo 1,4-benzodioxanylovou skupinu, $n = 1$, A znamená methylenovou nebo methylmethylenovou skupinu a B znamená ethylenovou skupinu.
36. Farmaceutický prostředek podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje derivát obecného vzorce I ze skupiny
- fenyl-N-(2-nitroxyethyl)karbamát,
- N-(2-nitroxyethyl)fenoxyacetamid,

N-(2-nitroxyethyl)-2-chlorfenoxyacetamid,
 N-(2-nitroxyethyl)-2-fenoxypopropanamid,
 N-(2-nitroxyethyl)-5-methyl-4-chlor-3-isoxazolyloxyacetamid,
 N-(2-nitroxyethyl)-5-fenyl-3-isoxazolyloxyacetamid,
 N-(2-nitroxyethyl)-5-methyl-3-isoxazolyloxyacetamid,
 N-(2-nitroxyethyl)-5-methyl-4-brom-3-isoxazolyloxyacetamid,
 N-(2-nitroxyethyl)-3-isoxazolyloxyacetamid,
 N-(2-nitroxyethyl)-5-fenyl-4-brom-3-isoxazolyloxyacetamid,
 N-(2-nitroxyethyl)-4-brom-3-isoxazolyloxyacetamid,
 N-(2-nitroxyethyl)-4-chlor-3-isoxazolyloxyacetamid a
 N-(2-nitroxyethyl)-1,4-benzodioxan-2-karboxamid.

37. Způsob výroby nitroxyalkylamidových derivátů obecného vzorce I



kde

A, B a n mají význam, uvedený v nároku 1 a

R^1 znamená 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo případně kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, případně substituovanou aryloxyskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku nebo případně substituovanou arylthioskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku, přičemž substituenty se volí ze skupiny alkyl nebo alkoxyskupina vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou nebo alkoxy skupinou vždy o 1 až 4 atomech uhlíku nebo atomem halogenu, atom halogenu, hydroxyskupina, aminoskupina, mono- nebo dialkylaminoskupina o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkylové části a nitroskupina,

za předpokladu, že i) v případě, že $n = 0$, znamená R^1 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem a obsahující jeden nebo dva heteroatomy ze skupiny kyslík a síra, s výjimkou chromanylové skupiny, popřípadě substituované, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem a obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, případně substituovanou aryloxyskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku nebo

případně substituovanou arylthioskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku,

ii) v případě, že $n = 1$, má R^1 význam, odlišný od případně substituované chromanylové, thiazolylové nebo oxazolylové skupiny,

jakož i soli těchto sloučenin, přijatelných z farmaceutického hlediska, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II



kde

R^1a znamená 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík, a síra, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, případně substituovanou aryloxyskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku nebo případně substituovanou arylthioskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku, přičemž substituenty se volí ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxyskupinou o 1 až 4 atomech uhlíku nebo atomem halogenu, atom halogenu, hydroxyskupina, případně chráněná aminoskupina, případně chráněná monoalkylaminoskupina o 1 až 4 atomech uhlíku, dialkylaminoskupina o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkylové části a nitroskupina,

A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku a

n znamená celé číslo 0 nebo 1,

za předpokladu, že v případě, že $n = 0$, znamená R^1a 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny kyslík a síra, s výjimkou chromanylové skupiny, popřípadě substituované, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo případně kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, případně substituovanou aryloxyskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku nebo případně substituovanou arylthioskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku,

ii) v případě, že $n = 1$, má R^1 význam, odlišný od případně substituované chromanylové, thiazolylové nebo oxazolylové skupiny,

nebo reaktivní derivát této sloučeniny,

se sloučeninou obecného vzorce III



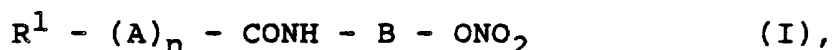
(III),

kde B znamená alkylenovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, načež se popřípadě odstraní ochranná skupina na aminoskupině nebo na monoalkylaminoskupině, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

38. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvádí do reakce sloučeniny obecného vzorce II, v nichž R^1 znamená 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, popřípadě substituovanou fenoxyskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylthioskupinu, přičemž substituenty se volí ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxyskupina o 1 nebo 2 atomech uhlíku, fenyl, atom halogenu dialkylaminoskupina o 1 až 2 atomech uhlíku v každé alkylové části a nitroskupina.
39. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvádí do reakce sloučeniny obecného vzorce II, v nichž A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 2 atomech uhlíku.
40. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvádí do reakce sloučeniny obecného vzorce III, v nichž B znamená alkylenovou skupinu o 2 nebo 3 atomech uhlíku.
41. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvádí do reakce sloučeniny obecného vzorce II, v nichž R^1 znamená 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, případně substituovanou fenoxyskupinu nebo případně substituovanou fenylthioskupinu, přičemž substituenty se volí ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxyskupina o 1 až 2 atomech uhlíku, fenyl, atom halogenu, dialkylaminoskupina o 1 až 2 atomech uhlíku a nitroskupina, A znamená alkylenovou skupinu o 1 nebo 2 atomech uhlíku a sloučeniny vzorce III, v nichž B znamená alkylenovou skupinu o 3 nebo 4 atomech uhlíku.
42. Způsob podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce II, v nichž R^1 znamená případně substituovaný furyl, furyloxyskupinu, thienyl, thienyloxyskupinu, isoxazolylyl, isoxazolyloxyskupinu, fenoxyskupinu, fenylthioskupinu nebo 1,4-dibenzodioxanylovou skupinu, přičemž substituenty se volí ze skupiny alkyl o 1 až

- 2 atomech uhlíku, fenyl, atom fluoru, chloru nebo bromu, dimethylaminoskupina nebo nitroskupina.
43. Způsob podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce II, v nichž A znamená methylenovou nebo methylmethylenovou skupinu.
44. Způsob podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce III, v nichž B znamená ethylenovou skupinu.
45. Způsob podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce II, v nichž R^1 a znamená případně substituovaný furyl, furyloxyskupinu, thienyl, thienyloxyskupinu, isoxazolyl, isoxazolyloxyskupinu, fenoxyskupinu, fenylthioskupinu nebo 1,4-dibenzodioxanylovou skupinu, přičemž substituenty se volí ze skupiny alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku, fenyl, atom fluoru, chloru nebo bromu, dimethylaminoskupina nebo nitroskupina, A znamená methylenovou nebo methylmethylenovou skupinu, a sloučeniny vzorce III, v nichž B znamená ethylenovou skupinu.
46. Způsob podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce II, v nichž R^1 a znamená fenoxyskupinu a $n = 0$, nebo R^1 a znamená fenoxyskupinu, chlorfenoxyskupinu, případně substituovanou isoxazol-3-yloxyskupinu, v níž se substituenty volí ze skupiny methyl, fenyl a atom chloru nebo bromu, nebo 1,4-benzodioxanylovou skupinu, $n = 1$ a A znamená methylenovou nebo methylmethylenovou skupinu.
47. Způsob podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce II, v nichž R^1 a znamená fenoxyskupinu a $n = 0$, nebo R^1 a znamená fenoxyskupinu, chlorfenoxyskupinu, případně substituovanou isoxazol-3-yloxyskupinu, kde substituenty se volí ze skupiny methyl, fenyl nebo atom chloru nebo bromu, nebo 1,4-benzodioxanylovou skupinu, $n = 1$, A znamená methylenovou nebo methylmethylenovou skupinu, a sloučeniny vzorce III, v nichž B znamená ethylenovou skupinu.
48. Způsob podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III za vzniku fenyl-N-(2-nitroxyethyl)karbamátu.
49. Způsob podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III za vzniku N-(2-nitroxyethyl)fenoxyacetamidu.
50. Způsob podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-2-chlorfenoxyacetamidu.
51. Způsob podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-2-fenoxypropanamidu.

52. Způsob podle nároku 37, vyznačující se tím, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-5-methyl-4-chlor-3-isoxazolyloxyacetamidu.
53. Způsob podle nároku 37, vyznačující se tím, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-5-fenyl-3-isoxazolyloxyacetamidu.
54. Způsob podle nároku 37, vyznačující se tím, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-5-methyl-3-isoxazolyloxyacetamidu.
55. Způsob podle nároku 37, vyznačující se tím, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-5-methyl-4-brom-3-isoxazolyloxyacetamidu.
56. Způsob podle nároku 37, vyznačující se tím, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-3-isoxazolyloxyacetamidu.
57. Způsob podle nároku 37, vyznačující se tím, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-5-fenyl-4-brom-3-isoxazolyloxyacetamidu.
58. Způsob podle nároku 37, vyznačující se tím, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-4-brom-3-isoxazolyloxyacetamidu.
59. Způsob podle nároku 37, vyznačující se tím, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-4-chlor-3-isoxazolyloxyacetamidu.
60. Způsob podle nároku 37, vyznačující se tím, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-1,4-benzodioxan-2-karboxamidu.
61. Způsob výroby nitroxyalkylamidových derivátů obecného vzorce I



kde R^1 , A, B a n mají význam, uvedený ve vzorci II,

jakož i soli těchto sloučenin, přijatelných z farmaceutického hlediska, vyznačující se tím, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II



kde

R^{1a} znamená 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, případně substituovanou nebo případně kondenzovanou s fenyl-

lovým kruhem a případně obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, případně substituovanou aryloxyskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku nebo případně substituovanou arylthioskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku, přičemž substituenty se volí ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxyskupinou o 1 až 4 atomech uhlíku nebo atomem halogenu, atom halogenu, hydroxyskupinu, případně chráněnou aminoskupinu, případně chráněnou monoalkylaminoskupinu nebo dialkylaminoskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části a nitroskupinu,

A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku

a

n znamená celé číslo 0 nebo 1,

za předpokladu, že i) v případě, že $n = 0$, znamená R^1 a 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny kyslík a síra, s výjimkou chromanylové skupiny, popřípadě substituované, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, případně substituovanou aryloxyskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku nebo popřípadě substituovanou arylthioskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku,

ii) v případě, že $n = 1$, má R^1 a význam, odlišný od případně substituované chromanylové, triazolylové nebo oxazolylové skupiny,

nebo reaktivní derivát této látky, se sloučeninou obecného vzorce IV



kde B znamená alkylenovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

načež se popřípadě odstraní ochranná skupina na aminoskupině nebo monoalkylaminoskupině, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



kde

A, B a n mají svrchu uvedený význam a

R^1 znamená 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadně kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, případně substituovanou aryloxyskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku nebo případně substituovanou arylthioskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku, přičemž substituenty se volí ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxyskupinou o 1 až 4 atomech uhlíku nebo atomem nebo atomy halogenu, atom halogenu, hydroxyskupina, aminoskupina, mono- nebo dialkylaminoskupina vždy o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkylové části a nitroskupina,

za předpokladu, že i) v případě, že $n = 0$, znamená R^1 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny kyslík a síra, s výjimkou chromanylové skupiny, popřípadě substituované, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, případně substituovanou aryloxyskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku nebo případně substituovanou arylthioskupinu o 6 až 10 atomech uhlíku,

ii) v případě, že $n = 1$, R^1 má význam, odlišný od případně substituované chromanylové, thiazolylové nebo oxazolylové skupiny,

načež se výsledná sloučenina obecného vzorce V nechá reagovat s nitračním činidlem.

62. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce II, v nichž R^1 a znamená 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo případně kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, případně substituovanou fenoxyskupinu nebo případně substituovanou fenylthioskupinu, kde substituenty se volí ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxy skupina o 1 až 2 atomech uhlíku, fenyl, atom halogenu, dialkylaminoskupina o 1 až 2 atomech uhlíku a nitroskupina.
63. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce II, v nichž A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 2 atomech uhlíku.

64. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce III, v nichž B znamená alkylenovou skupinu o 2 nebo 3 atomech uhlíku.
65. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce II, v nichž R^1 a znamená 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou oxyskupinu, popřípadě substituovanou nebo popřípadě kondenzovanou s fenylovým kruhem, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, případně substituovanou fenoxyskupinu, nebo případně substituovanou fenylthioskupinu, v nichž se substituenty volí ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxykupina o 1 až 2 atomech uhlíku, fenyl, atom halogenu, dialkylaminoskupina o 1 až 2 atomech uhlíku v každé alkylové části a nitroskupina, A znamená alkylenovou skupinu o 1 nebo 2 atomech uhlíku, a sloučeniny vzorce III, v nichž B znamená alkylenovou skupinu o 2 až 3 atomech uhlíku.
66. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce II, v nichž R^1 a znamená případně substituovaný furyl, furyloxyskupinu, thienyl, thienyloxyskupinu, isoxazolyl, isoxazolyloxyskupinu, fenoxyskupinu, fenylthioskupinu nebo 1,4-dibenzodioxanylovou skupinu, přičemž substituenty se volí ze skupiny alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku, fenyl, atom fluoru, chloru nebo bromu, dimethylaminoskupina a nitroskupina.
67. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce II, v nichž A znamená methylenovou nebo methylmethylenovou skupinu.
68. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce II, v nichž B znamená ethylenovou skupinu.
69. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce II, v nichž R^1 a znamená případně substituovaný furyl, furyloxyskupinu, thienyl, thienyloxyskupinu, isoxazolyl, isoxazolyloxyskupinu, fenoxyskupinu, fenylthioskupinu, nebo 1,4-dibenzodioxazolylovou skupinu, přičemž substituent se volí ze skupiny alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku, fenyl, atom fluoru, chloru nebo bromu, dimethylaminoskupina a nitroskupina, A znamená methylenovou nebo methylmethylenovou skupinu, a sloučeniny vzorce III, v nichž B znamená ethylenovou skupinu.
70. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce II, v nichž R^1 a znamená fenoxyskupinu a $n = 0$, nebo R^1 a znamená fenoxyskupinu, chlorfenoxyskupinu, případně substituovanou isoxazol-3-yloxyskupinu, v níž se substituenty volí ze skupiny methyl, fenyl a atom chloru nebo bromu, nebo 1,4-benzodioxanylovou

skupinu, $n = 1$ a A znamená methylenovou nebo methylnmethylenovou skupinu.

71. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce II, v nichž R^1 a znamená fenoxyskupinu a $n = 0$, nebo R^1 a znamená fenoxyskupinu, chlorfenoxyskupinu, případně substituovanou isoxazol-3-yloxy skupinu, v níž se substituenty volí ze skupiny methyl, fenyl a atom chloru nebo bromu, nebo 1,4-benzodioxanylovou skupinu, $n = 1$, A znamená methylenovou nebo methylnmethylenovou skupinu, a sloučeniny vzorce III, v nichž B znamená ethylenovou skupinu.
72. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku fenyl-N-(2-nitroxyethyl)karbamátu.
73. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)fenoxyacetamidu.
74. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-2-chlorfenoxyacetamidu.
75. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-2-fenoxypropanamidu.
76. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-5-methyl-4-chlor-3-isoxazolyloxyacetamidu.
77. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-5-fenyl-3-isoxazolyloxyacetamidu.
78. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-5-methyl-3-isoxazolyloxyacetamidu.
79. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-5-methyl-4-brom-3-isoxazolyloxyacetamidu.
80. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-3-isoxazolyloxyacetamidu.
81. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-5-fenyl-4-brom-3-isoxazolyloxyacetamidu.

82. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-4-brom-3-isoxazolyloxyacetamidu.
83. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-4-chlor-3-isoxazolyloxyacetamidu.
84. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedou do reakce odpovídající sloučeniny vzorce II a III, za vzniku N-(2-nitroxyethyl)-1,4-benzodioxan-2-karboxamidu.

Konec dokumentu
