(19) **RU** (11) **2 098 406** (13) **C1**

(51) МПК[6] **C 07 C 233/08, 233/13, 235/22, C 07 D 261/08, 307/54**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 94026250/04, 06.05.1994

(30) Приоритет: 07.11.1991 JP 3-291410

(46) Дата публикации: 10.12.1997

(56) Ссылки: US, патент, 4200640, кл.A 61K 31/455, 1980.

(86) Заявка PCT:
JP 92/01419 (02.11.92)

(71) Заявитель:
Санкио Компани Лимитед (JP)

(72) Изобретатель: **Садао Исихара[JP], Фудзио Сайто[JP], Митсуру Катаока[JP], Хироюки Койке[JP], Сигеки Мийаке[JP], Хироси Мизуно[JP]**

(73) Патентообладатель:
Санкио Компани Лимитед (JP)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОКСИАЛКИЛАМИДА И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Производные нитроксиалкиламида, имеющие общую формулу: R^1 -$(A)_n$ - CONH-B-ONO_2 (I), где R^1 необязательно замещенная гетероциклическая, гетероциклическая окси, арилокси- или арилтио группа, A-C_1-C_4 алкиленовая группа, B-C_1-C_4 алкиленовая группа, n - равно 0 или 1. Соединения изобретения обладают превосходным сосудорасширяющим действием для коллатеральных сосудов и противостенокардическим действием и являются полезными в качестве терапевтических агентов от стенокардии. 2 с. и 22 з.п. ф-лы, 2 табл.

RU 2098406 C1

RU 2098406 C1

(19) **RU** (11) **2 098 406** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **C 07 C 233/08, 233/13, 235/22, C 07 D 261/08, 307/54**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 94026250/04, 06.05.1994

(30) Priority: 07.11.1991 JP 3-291410

(46) Date of publication: 10.12.1997

(86) PCT application:
JP 92/01419 (02.11.92)

(71) Applicant:
Sankio Kompani Limited (JP)

(72) Inventor: Sadao Isikhara[JP], Fudzio Sajto[JP], Mitsuru Kataoka[JP], Khirojuki Kojke[JP], Sigeki Mijake[JP], Khirosi Mizuno[JP]

(73) Proprietor:
Sankio Kompani Limited (JP)

(54) DERIVATIVES OF NITROXYALKYLAMIDE AND A METHOD OF THEIR SYNTHESIS

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: product: derivatives of nitroxyalkylamide of the general formula: R^1-$(A)_n$-CONH-B-ONO_2 (I) where R^1 - optionally substituted heterocyclic, hydroxy-heterocyclic, arylhydroxy or arylthio-group; A - C_1-C_4-alkylene group; B - C_1-C_4-alkylene group; n = 0 or 1. The compounds show effective vessel-dilating effect for collateral vessels and antistenocardia action and can be used as therapeutic agents for stenocardia treatment. EFFECT: improved method of synthesis, enhanced effectiveness of treatment. 44 cl, 2 tbl

RU 2098406 C1

RU 2098406 C1

Изобретение относится к производным нитроксиалкиламида и их фармацевтически приемлемым солям, имеющим превосходную сосудорасширяющую активность для коллатеральных сосудов и антиангинальное действие.

В настоящее время наиболее часто используют клинически нитроглицерин в качестве терапевтического агента для сердечно-сосудистых заболеваний, в частности для стенокардии.

Этот агент, однако, имеет некоторые недостатки, такие как восприимчивость к перенесению эффекта (first pass effect) и короткую продолжительность действия. Кроме того, имеют место побочные эффекты, такие как головная боль, головокружение и тахикардия, вызванная гипотензией. Относительно этого опыта желательно создание терапевтических агентов от стенокардии, которые не обладали бы быстро проходящим эффектом и не обладали побочными эффектами в процессе клинического лечения.

Производные нитроксиалкиламида, имеющие противостенокардитическое действие, раскрыты, например, в патенте США N 4200640 и Японии Kokai Hei 2-1344316. Однако в последнем (Kokai) нет специфического описания.

Авторы изобретения интенсивно изучали в течение многих лет получение нитроксисоединений и их фармакологическое действие.

В результате найдено, что соединения, имеющие нитроксиалкиламидную группу, обладают превосходным сосудорасширяющим действием на коллатеральные сосуды, имеют незначительные побочные эффекты и являются полезными в качестве терапевтических агентов от стенокардии, таким образом, они завершают изобретение.

Изобретение относится к производным нитроксиалкиламида, имеющим общую формулу:

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

где R^1 представляет 5- или 6-членную гетероциклическую группу (которая может быть необязательно замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из атомов галогена, алкильных групп, содержащих 1-4 атомов углерода и нитрогрупп; или необязательно сконденсирована с фенильным кольцом), содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из атомов кислорода или серы, исключая необязательно замещенную хроманильную группу, 5- или 6-членную гетероциклическую оксигруппу (которая может быть необязательно замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из алкильных групп с 1-4 атомами углерода, атомов галогена и фенильных групп), содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода; фенилокси-группу, необязательно замещенную по крайней мере одним заместителем, выбранным из C_1-C_4 алкильных групп, C_1-C_4 алкокси-групп, нитро-групп, атомов галогена и диалкиламино-групп, где каждая алкильная группа имеет 1-4 атомов углерода, или фенилтиогруппу; A представляет C_1-C_4 алкиленовую группу; B представляет C_1-C_4 алкиленовую группу; n равно 0 или 1; при условии, что, если n равно 0, R^1 представляет 5- или 6-членную гетероциклическую группу (которая может быть необязательно замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из атомов галогена, C_1-C_4 алкильных групп и нитрогрупп, или необязательно сконденсирована с фенильным кольцом), содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из групп, состоящих из атомов кислорода и серы, 5- или 6-членную гетероциклическую окси-группу, которая определена выше, или необязательно замещенную фенилоксигруппу, как определено выше.

Если соединение I является основанием, оно может быть превращено в его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты любым обычным способом. В качестве примера таких солей присоединения кислоты могут быть упомянуты соли с минеральными кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная или фосфорная кислота, соли с карбоновой кислотой, такой как уксусная, бензойная, щавелевая, малеиновая, фумаровая, винная или лимонная кислота, и соли с сульфоновой кислотой, такой как метансульфоновая, бензолсульфоновая или п-толуолсульфоновая кислота.

Кроме того, если в молекуле соединения (I) присутствует асимметрический атом(мы) углерода, изобретение включает его рацематы и оптические изомеры.

Предпочтительными соединениями являются соединения, представленные в табл.1.

В табл.1 аббревиатура групп является следующей: Bezdiox бензодиоксанил, Et этил, Fur фурил, Isox изоксазолил, Me метил, Ph фенил, Pr - пропил, Thi тиенил.

В табл.1 как предпочтительные могут быть упомянуты соединения с номерами 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 и 72 и как более предпочтительные соединения могут быть упомянуты следующие соединения:

Соединение N 1: фенил N-/2-нитроксиэтил/карбамат.

Соединение N 9: N-/2-нитроксиэтил/феноксиацетамид.

Соединение N 14: N-/2-нитроксиэтил/-2-хлорфеноксиацетамид.

Соединение N 19: N-/2-нитроксиэтил/-2-феноксипропанамид.

Соединение N 28: N-/2-нитроксиэтил/-5-метил-4-хлор-3-изоксазолилоксиацетамид.

Соединение N 29: N-/2-нитроксиэтил/-5-фенил-3-изоксазолилоксиацетамид.

Соединение N 30: N-/2-нитроксиэтил/-5-метил-3-изоксазолилоксиацетамид.

Соединение N 31: N-/2-нитроксиэтил/-5-метил-4-бром-3-изоксазолилоксиацетамид.

Соединение N 32: N-/2-нитроксиэтил/-3-изоксазолилоксиацетамид.

RU 2098406 C1

RU 2098406 C1

Соединение N 33: N-/2-нитроксиэтил/-5-фенил-4-бром-3-изоксазолилоксиацетамид.

Соединение N 34: N-2/-нитроксиэтил/-4-бром-3-изоксазолилоксиацетамид.

Соединение N 35: N-/2-нитроксиэтил/-4-хлор-3-изоксазолилоксиацетамид и

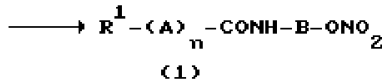
Соединение N 42: N-/2-нитроксиэтил/-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид.

Соединения, имеющие общую формулу (I) изобретения, могут быть легко получены следующими методами.

Способ А

$R^1a\text{-}(A)_n\text{-}CO_2H + H_2N\text{-}B\text{-}ONO_2$ (II) (III)

Стадия А 1



(I)

В приведенной выше формуле R^1, A, B и n имеют те же самые значения, как они уже упомянуты выше, и R^1 представляет те же значения, как R^1, за исключением того, что амино или алкиламино группа в R^1 является необязательно защищенной.

Амино- или моноалкиламино-защищающая группа не является особенно ограничивающей при условии, что она является одной из групп, обычно применяемых в области органического синтеза. Например, могут быть упомянуты т-бутоксикарбонильная или галоидацетильная (такая как хлорацетильная, бромацетильная или йодацетильная) группы.

Стадия А1 служит для получения соединения, имеющего общую формулу (I), и проводится взаимодействием соединения имеющего общую формулу (II) или его реакционноспособного производного с соединением, имеющим общую формулу (III) в инертном растворителе и затем, если желательно, удалением амино- или моноалкиламино-защищающей группы. Например, реакцию проводят по способу галоида кислоты, по способу смешанного ангидрида кислоты, способу активного эфира или конденсационному способу.

Способ с участием галоида кислоты проводят взаимодействием соединения, имеющего общую формулу (II) с галоидирующим агентом и затем взаимодействием и затем взаимодействием полученного галоида кислоты с соединением, имеющим общую формулу (III) в инертном растворителе и в присутствии или отсутствии основания.

Основание, которое может быть применено, может быть, например, органическим амином, таким как триэтиламин, П-метилморфолин, или 4-диметиламинопиридин, гидрокарбонатом щелочного металла, таким как гидрокарбонат натрия или карбонат калия, предпочтительно органическим амином.

Инертный растворитель, который может быть применен, не особенно важен при условии, что он не принимает участия в реакции, и это может быть, например, углеводород, такой как гексан, циклогексан, бензол, толуол или ксилол, галоидуглеводород, такой как гексан, циклогексан, бензол, толуол или ксилол, галоидуглеводород, такой как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан или четыреххлористый углерод, эфир, такой как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан, кетон, такой как ацетон, амид, такой как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидон или гексаметилфосфорамид, или сульфоксид, такой как диметилсульфоксид, предпочтительно углеводород, галоидуглеводород, эфир или амид.

Температура реакции меняется в зависимости от исходных соединений (II) и (III) и типа применяемого растворителя, но обычно она находится в пределах от -20 до 150°С для обеих реакций галоидирующего агента с соединением (II) и галоида кислоты с соединением (III), предпочтительно находится в области комнатной температуры для реакции галоидирующего агента с соединением (II) и от 0 до 100°С для реакции галоида кислоты с соединением (III). Время реакции меняется в зависимости от температуры реакции и т.д. но оно составляет от 30 мин до 24 ч (предпочтительно от 1 до 16 ч).

Способ смешанного ангидрида кислоты проводят взаимодействием С $_1$-C_4 алкил галоидкарбоната или ди-C_1-C_4 алкил цианфосфата с соединением (II) и затем взаимодействием полученного ангидрида кислоты с соединением (III).

Реакцию получения ангидрида кислоты проводят взаимодействием С $_1$-C_4алкил галоидкарбоната, такого как этилхлоркарбонат или изобутил-хлоркарбонат, или ди-C_1-C_4алкил цианфосфата, такого как диэтилцианфосфат, с соединением (II). Реакцию предпочтительно проводят в инертном растворителе и в присутствии основания.

Основание и инертный растворитель, которые могут быть применены, представляют те же самые, которые использовали в способе с галоидом кислоты, упомянутым выше.

Температура реакции меняется в зависимости от исходного соединения (II) и типа применяемого растворителя, но обычно она находится в пределах от -20 до 50 °С (предпочтительно от 0 до 30°С). Время реакции меняется в зависимости от температуры реакции и т.д. но оно обычно составляет от 30 мин до 24 ч (предпочтительно от 1 до 16 ч).

Реакцию полученного ангидрида кислоты с соединением (II) предпочтительно проводят в инертном растворителе и в присутствии или отсутствии основания. Основание и инертный растворитель, которые могут быть применены, представляют те же самые, которые были использованы в способе с галоидом кислоты, упомянутым выше.

Температура реакции меняется в зависимости от исходного соединения (III) и типа применяемого растворителя, но она обычно находится в пределах от -20 до 100 °С (предпочтительно от 0°С до температуры, близкой к комнатной). Время реакции меняется в зависимости от температуры реакции и т.д. но обычно составляет от 30 мин до 24 ч (предпочтительно от 1 до 16 ч).

С другой стороны, использованием

RU 2098406 C1

RU 2098406 C1

ангидрида кислоты соединения (II), который может быть получен из соединения (II) и/или любого реакционноспособного производного соединения (II). Соединение (I) может быть получено использованием реакции, подобной той, которая упомянута выше. Соединение (I) может быть также получено одновременным присутствием соединения (II) с соединением (III) в присутствии ди-/C_1-C_4/алкил цианфосфата.

Способ с активным эфиром проводят взаимодействием соединения (II) непосредственно с соединением (III) в присутствии конденсирующего агента (например, дициклогексил карбодиимида, карбонилдиимидазола или 1-/N,N-диметиламинопропил/-3-этилкарбодиимида гидрохлорида). Эту реакцию проводят аналогично реакции для получения активного эфира, упомянутого выше.

После окончания реакции желаемый продукт реакции может быть выделен из реакционной смеси обычным способом. Например, кристаллы, которые выпали, собирают фильтрованием или после добавления воды реакционную смесь экстрагируют органическим растворителем, не смешивающимся с водой, таким как этилацетат, и сушат, и затем отгоняют растворитель до получения желаемого соединения. Если необходимо, оно может быть далее очищено обычным способом, таким как перекристаллизация или хроматография на колонке.

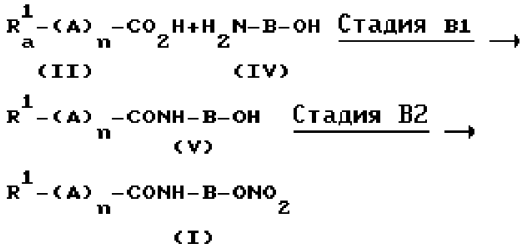
Удаление амино- или моноалкиламино-защищающей группы, которое проводят, если желательно, после проведения указанной выше реакции, согласно любому способу, применяемому обычно в области органического синтеза.

Если защищающая группа представляет т-бутоксикарбонил, она может быть удалена взаимодействием соответствующего соединения с кислотой (например, минеральной кислотой, такой как хлористоводородная, серная, азотная, или органической кислотой, такой как уксусная, трифторуксусная, метансульфоновая или п-толуолсульфоновая) в инертном растворителе (например, эфире, таком как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; галоидуглеводороде, таком как дихлорметан или 1,2-дихлорэтан; или ароматическом углеводороде, таком как бензол, толуол или ксилол) при температуре от 0 до 50°С (предпочтительно при температуре, близкой к комнатной) в течение от 30 мин до 5 ч (предпочтительно от 1 до 2 ч). Если защищающая группа представляет галоидацетильную группу, она может быть удалена взаимодействием соответствующего соединения с тиомочевиной в инертном растворителе (например, амиде, таком как диметилформамид или диметилацетамид; или сульфоксиде, таком как диметилсульфоксид, при температуре от 0 до 50°С (предпочтительно при температуре, близкой к комнатной) в течение 30 мин до 5 ч (предпочтительно от 1 до 2 ч).

После окончания реакции желаемый продукт каждой реакции может быть выделен из реакционной смеси обычным способом. Например, после нейтрализации реакционной смеси, если необходимо, кристаллы, которые отделяют, собирают фильтрованием; или после добавления воды реакционную смесь экстрагируют органическим растворителем, не смешивающимся с водой, таким как этилацетат и сушат, и затем растворитель отгоняют до получения желаемого соединения. Если необходимо, он может быть очищен обычным способом, таким как перекристаллизация или хроматография на колонке.

Исходное соединение (II) способа А является известным или легко получается известным способом (например, Y. Prakt. Chem. /2/, 19, 396 (1979)).

Способ В



В приведенной выше формуле R^1, R^1a, A, B и n имеют те же значения, как они уже упомянуты.

Способ В является альтернативным способом получения соединения (I).

Стадия В1 является стадией для получения соединения, имеющего общую формулу (V) и она проводится взаимодействием соединения, имеющего общую формулу (II) или его реакционноспособного производного с соединением, имеющим общую формулу (IV) в инертном растворителе. Например, реакцию проводят по способу галоида кислоты, по способу смешанного ангидрида кислоты, способу активного эфира или способу конденсации способом, аналогичным стадии А1.

Стадия В2 является стадией для получения соединения, имеющего общую формулу (I), и она проводится взаимодействием соединения, имеющего общую формулу (V) с нитрующим агентом в присутствии или отсутствии инертного растворителя.

Нитрующий агент, который может быть применен, может быть, например, дымящей азотной кислотой, нитроколлидиний тетрафторбором, нитратом тионилхлорида, тионилнитратом или нитроний тетрафторбором, предпочтительно дымящей азотной кислотой, нитроколлидиниум тетрафторбора или нитратом тионилхлорида.

Инертный растворитель, который может быть применен, не является особенно важным, при условии, что он не принимает участия в реакции и он может быть, например, углеводородом, таким как гексан, циклогексан, бензол, толуол или ксилол, галоидуглеводородом, таким как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан или четыреххлористый углерод; эфиром, таким как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; кетоном, таким как ацетон; полярным растворителем, таким как ацетонитрил, N, N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидон, гексаметилфосфорамид или диметилсульфоксид; предпочтительно

RU 2098406 C1

RU 2098406 C1

галоидуглеводородом, эфиром или полярным растворителем.

Температура реакции меняется в зависимости от исходного соединения (V) и типа применяемого нитрующего агента, но она обычно находится в области от -20 до 50 °C, предпочтительно около комнатной температуры. Время реакции меняется в зависимости от температуры реакции и т.д. но оно составляет от 30 мин до 24 ч (предпочтительно от 1 до 16 ч).

После окончания реакции желаемый продукт реакции может быть получен из реакционной смеси обычным способом. Например, кристаллы, которые выделились, собирают фильтрованием; или после добавления воды, реакционную смесь экстрагировали органическим растворителем, не смешивающимся с водой, таким как этилацетат, и сушили, а затем растворитель отгоняли до получения желаемого соединения. Если необходимо, оно может быть далее очищено обычным способом, таким как перекристаллизация или хроматография на колонке.

Соединения, имеющие общую формулу (I) изобретения, упомянутые выше, обладают гораздо более сильной сосудорасширяющей активностью для коллатеральных сосудов, чем никорандил (патент США 4200640) на тестах, выполненных с использованием системы каротидного коллатерального сосуда в анестезированной собаке. Кроме того, соединения являются очень полезными в качестве превентивного и терапевтического агента от стенокардии.

Тест-пример 1. (Способ испытаний сосудорасширяющей активности для коллатеральных сосудов).

Гончие собаки (самцы) весом от 9 до 13 кг были подвергнуты анестезии внутривенно дозой 30 мг/кг пентобарбитала, и опыт проводили в условиях искусственного дыхания. Для измерения давления левой каротидной артерии полиэтиленовую канюлю вводили (atom venous catheter 2F) традиционным способом в одну ветвь левой тироидальной артерии. Левая тироидальная артерия, место измерения верхнего давления, пережималась артериальным зажимом в течение 1 мин для измерения давления тотчас до окклюзии (P) и восстановления давления в переферальных сосудах ΔP Затем испытываемый образец вводили через полиэтиленовую канюлю, которую вводили в бедренную вену, и левую каротидную артерию вновь зажимали на 1 мин через 5, 15, 30, 45 и 60 мин соответственно для измерения давления тотчас до окклюзии (P') и восстановления давления в переферальных сосудах ($\Delta P'$). Сосудорасширяющую активность для коллатеральных сосудов (Коллатеральный индекс CI) определяли следующим уравнением. Результаты показаны в табл.2.

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

Как упоминалось выше, соединения, имеющие формулу (I) изобретения, обладают превосходной сосудорасширяющей активностью для коллатеральных сосудов и являются очень полезными в качестве превентивного и терапевтического агентов (в особенности в качестве терапевтического агента) от стенокардии.

Если соединение (I) используют в качестве терапевтического агента от стенокардии, оно может быть введено орально или парентерально per se или в качестве фармацевтической композиции в форме порошков, гранул, таблеток, капсул, инъекций и т.д. которые могут быть получены смешением соединения с соответствующим фармацевтически приемлемым носителем, наполнителем или разбавителем и т.д. Доза меняется в зависимости от природы заболевания, требующего лечения и способа введения, но она обычно составляет от 1 до 1000 мг, предпочтительно от 5 до 300 мг для орального введения, и от 0,1 до 100 мг, предпочтительно от 0,5 до 50 мг для внутривенного введения, и такую дозу лекарства желательно вводить от 1 до 3 раз в день зависимости от условий.

Пример 1. Фенил N-(2-нитроксиэтил)карбамат (служит примером соединения N 1)

0,4 мл триэтиламина добавляли к суспензии 0,5 г дифенил-карбоната и 0,4 г нитрата 2-нитроксиэтиламина в 10 мл ацетонитрила. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и позволяли оставаться при комнатной температуре в течение ночи. Отгоняли растворитель при пониженном давлении, добавляли воду к остатку и трижды экстрагировали этилацетатом. Экстракты сушили над сульфатом магния и отгоняли растворитель при пониженном давлении. Остаток чистили хроматографически на колонке с силикагелем (элюент, гексан, этилацетат 5:1), получая 0,22 г указанного в названии соединения в виде бесцветных порошкообразных кристаллов, т.пл. 61-62°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) δ (м.д.): 3,45-3,80 (2H,m), 4,60 (2H, t, J 6 Hz), 5,10-5,70 (1H, br, S), 7,00-7,50 (5H, m) (здесь и далее m - мультиплет, t триплет, S синглет; br широкий).

Пример 2.

N-/2-нитроксиэтил/феноксиацетамид (служит примером соединения N II).

1,5 мл триэтиламина и 0,7 мл диэтилцианфосфата добавляли к суспензии 0,65 г феноксиуксусной кислоты и 0,6 г нитрата 2-нитроксиэтиламина в 20 мл тетрагидрофурана при охлаждении льдом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и отгоняли растворитель при пониженном давлении. Остаток чистили хроматографически на колонке с силикагелем (элюент, гексан; этилацетат 1: 1) и затем перекристаллизовывали из диизопропилового эфира, получая 0,27 г указанного в названии соединения в виде бесцветного игольчатого продукта, т.пл. 61-62°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 3,58-3,82 (2H, m), 4,45-4,70 (4H, m), 6,80-7,50 (6H, m).

Пример 3.

N-/2-нитроксиэтил/-3-метилфеноксиацетамид (служит примером соединения N 2)

Следуя процедуре, приведенной в примере 2 и используя 0,71 г 3-метилфеноксиуксусной кислоты и 0,6 г нитрата 2-нитроксиэтиламина, получали 0,50 г указанного в названии соединения в виде бесцветных порошкообразных кристаллов (растворитель для перекристаллизации: гексан), т.пл. 40-42°C.

RU 2098406 C1

RU 2098406 C1

Данные ЯМР спектра (ДМСО d_6) d (м.д.): 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, br, S).

Пример 4.

N-/2-нитроксиэтил/-2-хлорфеноксиацетамид (служит примером соединения N 14).

Следуя процедуре, приведенной в примере 2 и используя 0,79 г 2-хлорфеноксиуксусной кислоты и 0,6 г нитрата 2-нитроксиэтиламина, получали 0,31 г указанного в названии соединения в виде бесцветных игольчатых призм (растворитель для перекристаллизации, диизопропиловый эфир), т.пл. 57-58°C.

Данные ЯМР спектра (ДМСО d_6) d (м.д.): 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, br, S).

Пример 5.

N-/2-нитроксиэтил/-3-хлорфеноксиацетамид (служит примером соединения N 15).

Следуя процедуре, приведенной в примере 2 и используя 0,79 г 3-хлорфеноксиуксусной кислоты и 0,6 г нитрата 2-нитроксиэтиламина, получали 0,28 г указанного в названии соединения в виде бесцветного игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации, диизопропиловый эфир), т.пл. 62-64°C.

Данные ЯМР спектра (DMSO-d_6) d (м.д.): 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, br. S).

Пример 6.

N-/2-нитроксиэтил/-4-хлорфеноксиацетамид (служит примером соединения N 16).

Следуя процедуре, приведенной в примере 2 и используя 0,79 г 4-хлорфеноксиуксусной кислоты и 0,6 г нитрата 2-нитроксиэтиламина, получали 0,16 г указанного в названии соединения в виде бесцветных пластин (растворитель для перекристаллизации, диизопропиловый эфир), т.пл. 86-88°C.

Данные ЯМР спектра (ДСМСО d_6) d (м.д.): 3,38-3,65 (2H, m), 4,53 (2H, S), 4,60 (2H, t, J=6 Hz), 7,05 (2H, d, J=9Hz), 7,35 (2H, d, J=9 Hz), 8,15-8,55 (1H, br, S).

Пример 7.

N-/2-нитроксиэтил/-2-/2-нитрофенокси//пропанамид (служит примером соединения N 18).

Следуя процедуре, приведенной в примере 2 и используя 0,75 г 2-/2-нитрофенокси/пропионовой кислоты и 0,6 г нитрата 2-нитроксиэтиламина, получали 0,45 г указанного в названии соединения в виде бледно-желтого игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 65-67°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 1,67 (3H, d, J=6 Hz), 3,55-3,85 (2H, m), 4,57 (2H, t J=6 Hz), 4,97 (1H, q, J=6 Hz), 7,00-8,10 (5H, m).

Пример 8.

N-/2-нитроксиэтил/-2-/2-хлорфенокси/пропанамид (служит примером соединения N 43).

Следуя процедуре, приведенной в примере 2 и используя 0,71 г 2-/2-хлорфенокси/пропионовой кислоты и 0,6 г нитрата 2-нитроксиэтиламина, получали 0,43 г указанного в названии соединения в виде бесцветного игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 56-58°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 1,63 (3H, d, J=6Hz), 3,53-3,80 (2H, m), 4,57 (2H, t, J=6 Hz), 4,75 (1H, q, J=6 Hz), 6,85-7,52 (5H, m).

Пример 9.

N-/2-нитроксиэтил/-2-/3-хлорфенокси/пропанамид/ (служит примером соединения N 44).

Следуя процедуре, приведенной в примере 2 и используя 0.71 г 2-/3-хлорфенокси/пропионовой кислоты и 0,6 г нитрата 2-нитроксиэтиламина, получали 0,58 г указанного в названии соединения в виде бесцветных игольчатых призм (растворитель для перекристаллизации, диизопропиловый эфир), т.пл. 67-69°C.

Данные ЯРМ спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 1,57 (3H, d, J=6 Hz), 3,50-3,78 (2H, m), 4,53 (2H, t, J=6 Hz), 4,70 (1H, q, J=6 Hz), 6,70-7,40 (5H, m).

Пример 10.

N-/2-нитроксиэтил/-2-/4-хлорфенокси/пропанамид (служит примером соединения N 45).

Следуя процедуре, приведенной в примере 2 и используя 0,71 г 2-/4-хлорфенокси/пропионовой кислоты и 0,60 г нитрата 2-нитроксиэтиламина, получали 0,51 г указанного в названии соединения в виде бесцветного игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 69-71°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 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).

Пример 11.

N-/2-нитроксиэтил/-2-фенокси-3-метилбутанамид (служит примером соединения N 46).

Следуя процедуре примера 2 и используя 0,47 г 2-фенокси-3-метилмасляной кислоты и 0,40 г нитрата 2-нитроксиэтиламина, получали 0,46 г указанного выше в названии соединения в виде бесцветных порошкообразных кристаллов (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 76-77°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 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, br, S), 6,8 -7,48 (5H, m).

Пример 12.

N-/2-нитроксиэтил/-2-феноксипентанамид (служит примером соединения N 22).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,69 г 2-феноксивалерьяновой кислоты и 0,60 г нитрата 2-нитроксиэтиламида, получали 0,55 г указанного в названии соединения в виде бесцветных игольчатых призм (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 68-70°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 0,80-2,10 (7H, m), 3,45-3,73 (2H, m), 4,30-4,70 (3H, m), 6,50-7,45 (6H, m).

Пример 13.

N-/2-нитроксиэтил/-2-феноксибутанамид (служит примером соединения N 21).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,64 г 2-феноксимасляной кислоты и 0,60 г нитрата 2-нитроксиэтиламина, получали 0,55 г указанного в названии соединения в виде бесцветных игольчатых призм (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 59-61°C.

RU 2098406 C1

RU 2098406 C1

Данные ЯРМ спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 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).

Пример 14.

N-/2-нитроксиэтил/-2-феноксипропанамид (служит примером соединения N 19).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,71 г 2-феноксипропионовой кислоты и 0,60 г нитрата 2-нитроксиэтиламина, получали 0,49 г указанного в названии соединения в виде бесцветного игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 74-75°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 1,45 (3H, d, J=6 Hz), 3,25-3,63 (2H, m), 4,54 (2H, t, J=6 Hz), 4,70 (1H, q, J=6 Hz), 6,80-7,50 (5H, m), 8,08-8,55 (1H, br, S).

Пример 15.

N-/2-нитроксиэтил/фенилтиоацетамид (служит примером соединения N 36).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,72 г фенилтиоуксусной кислоты и 0,60 г нитрата 2-нитроксиэтиламина, получали 0,57 г указанного в названии соединения в виде бесцветных порошкообразных кристаллов (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 63-65°C.

Данные ЯМР спектра (DMCO-d_6 d (м.д.): 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, br, S).

Пример 16.

N-/2-нитроксиэтил/-2-метил-2-/4-хлорфенокси/ пропанамид (служит примером соединения N 47).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,91 г 2-метил-2-/4-хлорфенокси/пропионовой кислоты и 0,60 г нитрата нитроксиэтиламина, получали 0,21 г указанного в названии соединения в виде бесцветного игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации, диизопропиловый эфир), т.пл. 81-82°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 1,50 (6H, S), 3,52-3,80 (2H, m), 4,57 (2H, t, J=6 Hz), 6,80-7,32 (5H, m).

Пример 17.

N-/2-нитроксиэтил/-2-метоксифеноксиацетамид (служит примером соединения N 48).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,77 г 2- метоксифеноксиуксусной кислоты и 0,60 г нитрата нитроксиэтиламина, получали 0,27 г указанного в названии соединения в виде бесцветного игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 63-64°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 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).

Пример 18.

N-/2-нитроксиэтил/-3-диметиламинофеноксиацетамид (служит примером соединения N 38).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,83 г 3-диметиламинофеноксиуксусной кислоты и 0,60 г нитрата нитроксиэтиламина, получали 0,50 г указанного в названии соединения в виде бледно-желтых игольчатых призм (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 62-63°C.

Данные ЯМР спектра (DMCO d_6) d (м.д.): 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, br, S).

Пример 19.

N-/2-нитроксиэтил/-5-метил-3-изоксазолилоксиацетамид (служит примером соединения N 30).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,40 г 5-метил-3-изоксазолилоксиуксусной кислоты и 0,43 г нитрата нитроксиэтиламина, получали 0,23 г, указанного в названии соединения в виде игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 93-94°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 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), 6,50-7,00 (1H, br, S).

Пример 20.

N-/2-нитроксиэтил/-5-метил-4-хлор-3-изоксазолилоксиацетамид (служит примером соединения N 28).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,68 г 5-метил-4-хлор-3-изоксазолилоксиуксусной кислоты и 0,63 г указанного в названии соединения в виде бесцветного игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации, диизопропиловый эфир), т.пл. 88-89°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 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, br, S).

Пример 21.

N-/2-нитроксиэтил/-5-фенил-3-изоксазолилоксиацетамид (служит примером соединения N 29).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,78 г 5-фенил-3-изоксазолилоксиуксусной кислоты и 0,60 г нитрата нитроксиэтиламина, получали 0,58 г указанного в названии соединения в виде бесцветного игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации, диизопропиловый эфир), т.пл. 113-114°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 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, br, S), 7,35-7,85 (1H, m).

Пример 22.

N-/2-нитроксиэтил/-4-хлор-3-изоксазолилоксиацетамид (служит примером соединения N 35).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,43 г 4-хлор-3-изоксазолилоксиуксусной кислоты и 0,41 г нитрата нитроксиэтиламина, получали 0,21 г указанного в названии соединения в виде бесцветного игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 88-89°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 3,55- 3,83 (2H, m), 4,58 (2H, t, J= 6 Hz), 4,80 (2H, S), 6,50-7,00 (1H, br, S), 8,23 (1H, S).

Пример 23.

N-/2-нитроксиэтил/-4-бром-3-изоксазолилоксиацетамид (служит примером соединения N 34).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,78 г 4-бром-3-изоксазолилоксиуксусной кислоты и 0,60 г нитрата нитроксиэтиламина, получали

RU 2098406 C1

RU 2098406 C1

0,44 г указанного в названии соединения в виде бесцветного игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 98-99°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 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, S).

Пример 24.

N-/2-нитроксиэтил/-5-фенил-4-хлор-3-изоксазолилоксиацетамид (служит примером соединения N 39).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,70 г 5-фенил-4-хлор-3-изоксозолилоксиуксусной кислоты и 0,46 г нитрата нитроксиэтиламина, получали 0,42 г указанного в названии соединения в виде бесцветного игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 138-139°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 3,60-3,90 (2H, m), 4,62 (2H, t, J=6 Hz), 4,87 (2H, S), 6,60-7,00 (1H, br, S), 7,40-8,10 (5H, m).

Пример 25.

N-/2-нитроксиэтил/-5-метил-4-бром-3-изоксазолилоксиацетамид (служит примером соединения N 31).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 472 мг 5-метил-4-бром-3-изоксазолилоксиуксусной кислоты и 338 мг нитрата нитроксиэтиламина, получали 265 мг указанного в названии соединения в виде бесцветного игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 87-88°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 2,38 (3H, S), 3,73 (2H, dd, J=6, 11 Hz), 4,61 (2H, t, J=6Hz), 4,79 (2H, S), 6,68 (1H, br, S).

Пример 26.

N-/2-нитроксиэтил/-3-изоксазолилоксиацетамид (служит примером соединения N 32).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 286 мг 3-изоксазолилоксиуксусной кислоты и 338 мг нитрата нитроксиэтиламина, получали 250 мг указанного в названии соединения в виде бесцветного игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 67-69°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 3,72 (2H, dd, J=6, 11Hz), 4,60 (2H, t, J=6 Hz), 4,79 (2H, S), 6,08 (1H, d, J=2 Hz), 6,71 (1H, br, S), 8,20 (1H, d, J=2 Hz).

Пример 27.

N-/2-нитроксиэтил/-3-фуранкарбоксамид (служит примером соединения N 40).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,48 г 3-фуранкарбоновой кислоты и 0,60 г нитрата нитроксиэтиламина, получали 0,30 г указанного в названии соединения в виде бесцветных пластин (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 80-82°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 3,73 (2H, dd, J=6, 11 Hz), 4,63 (2H, t, J=6 Hz), 6,52 (1H, br, S), 6,69 (1H, S), 7,46 (1H, S), 8,00 (1H, S).

Пример 28.

N-/2-нитроксиэтил/-3-тиофенкарбоксамид (служит примером соединения N 41).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,55 г 3-тиофенкарбоновой кислоты и 0,60 г нитрата нитроксиэтиламина, получали 0,27 указанного в названии соединения в виде бесцветных цветных пластин (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 100-102°C.

Данные ЯМР спектра (DMCO d_6) d (м.д.): 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, br, S).

Пример 29.

N-/2-нитроксиэтил/-5-бром-2-фуранкарбоксамид/ (служит примером соединения N 24).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,68 г 5-бром-2-фуранкарбоновой кислоты и 0,60 г нитрата нитроксиэтиламина, получали 0,22 г указанного в названии соединения в виде бледно-желтых игольчатых призм (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 61-63°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 3,77 (2H, dd, J=6, 11Hz), 4,63 (2H, t, J=6 Hz), 6,46 (1H, d, J=4 Hz), 6,63 (1H, br, S), 7,10 (1H, d, J=4 Hz).

Пример 30.

N-/2-нитроксиэтил/-5-нитро-2-фуранкарбоксамид (служит примером соединения N 25).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,56 г 5-нитро-2-фуранкарбоновой кислоты и 0,60 г нитрата нитроксиэтиламина, получали 0,25 г указанного в названии соединения в виде желтых пластин (растворитель для перекристаллизации, диизопропиловый эфир), т.пл. 102-104°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 3,83 (2H, dd, J=6, 11 Hz), 4,67 (2H, t, J=6 Hz), 7,00 (1H, br, S), 7,20-7,48 (2H, m).

Пример 31.

N-/2-нитроксиэтил/-3-метил-2-тиофенкарбоксамид (служит примером соединения N 27).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,60 г 3-метил-2-тиофенкарбоновой кислоты и 0,60 г нитрата нитроксиэтиламина, получали 0,35 г указанного в названии соединения в виде бесцветного игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 74-76°C.

Данные ЯМР спектра (DMCO d_6) d (м.д.): 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, br, S).

Пример 32.

N-/2-нитроксиэтил/-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (служит примером соединения N 42).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,91 г 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты и 0,85 г нитрата нитроксиэтиламина, получали 0,45 г указанного в названии соединения в виде бесцветного игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации, диизопропиловый эфир), т.пл. 69-71°C.

Данные ЯМР спектра ($CDCl_3$) d (м.д.): 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).

Пример 33.

N-/2-нитроксиэтил/-2-фуранкарбоксамид (служит примером соединения N 23).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,34 г 2-фуранкарбоновой

RU 2098406 C1

RU 2098406 C1

кислоты и 0,50 г нитрата нитроксиэтиламина и используя дифенилфосфорилазид вместо этилцианфосфата, получали 0,35 г указанного в названии соединения в виде бесцветного игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 88-89°C.

Данные ЯМР спектра (DMCO d_6) d (м.д.): 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, br, S).

Пример 34.

N-/2-нитроксиэтил/-2-тиофенкарбоксамид (служит примером соединения N 26).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,38 г 2-тиофенкрбоновой кислоты и 0,50 г нитрата нитроксиэтиламина, получали 0,27 г указанного в названии соединения в виде бесцветных пластин (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 102-103°C.

Данные ЯМР спектра (DMCO d_6) d (м.д.): 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, br, S).

Пример 35.

N-/2-нитроксиэтил/-5-фенил-4-бром-3-изоксазолилоксиацетамид (служит примером соединения N 33).

Следуя процедуре, описанной в примере 2 и используя 0,53 г 5-фенил-4-бром-3-изоксазолилоксиуксусной кислоты и 0,30 г нитрата нитроксиэтиламина, получали 0,44 г указанного в названии соединения в виде бесцветного игольчатого продукта (растворитель для перекристаллизации диизопропиловый эфир), т.пл. 145-146°C.

Данные ЯМР спектра (DMCO d_6) d (м.д.): 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, br, S).

Формула изобретения:

1. Производные нитроксиалкиламида общей формулы

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

где R^1 представляет 5- или 6-членную гетероциклическую группу (которая может быть необязательно замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из атомов галогена, алкильных групп, содержащих 1 4 атомов углерода и нитрогрупп, или необязательно сконденсирована с фенильным кольцом), содержащую 1 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из атомов кислорода или серы, исключая необязательно замещенную хроманильную группу, 5- или 6-членную гетероциклическую оксигруппу (которая может быть необязательно замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из алкильных групп с 1 4 атомами углерода, атомов галогена и фенильных групп), содержащую 1 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, фенилоксигруппу, необязательно замещенную по крайней мере одним заместителем, выбранным из C_1 C_4-алкильных групп, C_1 - C_4-алкоксигрупп, нитрогрупп, атомов галогена и диалкиламиногрупп, где каждая алкильная группа имеет 1 4 атомов углерода, или фенилтиогруппу;

A представляет C_1 C_4-алкиленовую группу;

B представляет C_1 C_4-алкиленовую группу;

n 0 или 1, при условии, что если n 0, R^1 представляет 5- или 6-членную гетероциклическую группу (которая может быть необязательно замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из атомов галогена, C_1 - C_4-алкильных групп и нитрогрупп, или необязательно сконденсирована с фенильным кольцом), содержащую 1 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов кислорода и серы, 5- или 6-членную гетероциклическую оксигруппу, которая определена выше, или необязательно замещенную фенилоксигруппу, как определено выше.

2. Соединения по п.1, где R^1 представляет 5- или 6-членную гетероциклическую группу (которая может быть необязательно замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из атомов галогена, C_1 - C_4-алкильных групп и нитрогрупп, или необязательно сконденсирована с фенильным кольцом), содержащую 1 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов кислорода и серы, 5- или 6-членную гетероциклическую оксигруппу (которая может быть необязательно замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из C_1 C_4-алкильных групп, атомов галогена и фенильных групп), содержащую 1 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, феноксигруппу, необязательно замещенную по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1 C_4-алкильных групп, C_1 C_2-алкоксигрупп, атомов галоида, ди-C_1 C_2-алкиламиногрупп и нитрогрупп, или фенилтиогруппу.

3. Соединения по п.1, где A C_1 C_2-алкиленовая группа.

4. Соединения по п.1, где B C_2 C_3-алкиленовая группа.

5. Соединения по п.1, отличающиеся тем, что R^1 представляет 5- или 6-членную гетероциклическую группу (которая может быть необязательно замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из атомов галогена, C_1 - C_4-алкильных групп и нитрогрупп, или необязательно сконденсирована с фенильным кольцом), содержащую 1 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов кислорода и серы, 5- или 6-членную гетероциклическую оксигруппу (которая может быть необязательно замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из C_1 C_4-алкильных групп, атомов галогена и фенильных групп), содержащую 1 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, феноксигруппу, необязательно замещенную по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1 C_4-алкильных групп, C_1 C_2-алкоксигрупп, атомов галоида, ди-C_1 C_2-алкиламиногрупп и нитрогрупп, или фенилтиогруппу, и B C_2 C_3-алкиленовая группа.

6. Соединения по п.1, где R^1 представляет необязательно замещенную фурильную или тиенильную группу (заместители выбраны из группы, состоящей из C_1 C_2-алкильной

RU 2098406 C1

RU 2098406 C1

группы, атомов фтора, хлора и брома и нитрогрупп), изоксазолилоксигруппу, необязательно замещенную по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1 - C_2-алкила, фенила, фтора, хлора и брома, 1,4-дибензодиоксанильную группу, фенилоксигруппу, необязательно замещенную по крайней мере одним заместителем, выбранным из C_1 C_2-алкила, фтора, хлора и брома, диметиламино и нитрогрупп, или фенилтиогруппу.

7. Соединения по п.1, где А метиленовая или этилиденовая группа.

8. Соединения по п.1, где В этиленовая группа.

9. Соединения по п.1, где R^1 представляет необязательно замещенную фурильную или тиенильную группу (заместители выбраны из группы, состоящей из C_1 C_2-алкильной группы, атомов фтора, хлора и брома и нитрогрупп), изоксазолилоксигруппу, необязательно замещенную по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1 - C_2-алкила, фенила, фтора, хлора и брома, 1,4-дибензодиоксанильную группу, фенилоксигруппу, необязательно замещенную по крайней мере одним заместителем, выбраным из C_1 C_2-алкила, фтора, хлора и брома, диметиламино и нитрогрупп, или фенилтиогруппу, А метиленовая или этилиденовая группа, В этиленовая группа.

10. Соединения по п.1, где R^1 феноксигруппа, n 0 или R^1 представляет феноксигруппу, хлорфеноксигруппу, необязательно замещенную изоксазолил-3-илоксигруппу (заместители выбраны из группы, состоящей из метила, фенила, хлора и брома) или 1,4-бензодиоксанильную группу, n 1, А - метиленовая или этилиденовая группа.

11. Соединения по п.1, где R^1 феноксигруппа, n 0 или R^1 представляет фениксигруппу, хлорфеноксигруппу, необязательно замещенную изоксазол-3-илоксигруппу (заместители выбраны из группы, состоящей из метила, фенила, хлора и брома) или 1,4-бензодиоксанильную группу, n 1, А - метиленовая или этилиденовая группа и В этиленовая группа.

12. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей
фенил-N-(2-нитроксиэтил)-карбамат,
N-(2-нитроксиэтил)-феноксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-2-хлорфеноксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-2- феноксипропанамид,
N-(2-нитроксиэтил)-5-метил-4-хлор-3-изоксазолилоксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-5-фенил-3-изоксазолилоксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-5-метил-3-изоксазолилоксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-5-метил-4-бром-3-изоксазолилоксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-3-изоксазолилоксиацетамид, N-(2-нитроксиэтил)-5-фенил-4-бром-3-изоксазолилоксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-4-бром-3-изоксазолилоксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-4-хлор-3-изоксазолилоксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид.

13. Способ получения производного нитроксиалкиламида общей формулы I

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

где R^1 представляет 5- или 6-членную гетероциклическую группу (которая может быть необязательно замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из атомов галогена, алкильных групп C_1 C_4 и нитрогрупп, или необязательно конденсирована с фенильным кольцом), содержащую 1 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из атомов кислорода и серы, 5- или 6-членную гетероциклическую оксигруппу (которая может быть необязательно замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из C_1 C_4-алкильных групп, атомов галогена и фенильных групп), содержащую 1 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, фенилоксигруппу, необязательно замещенную по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1 C_4-алкильной группы, C_1 C_4-алкоксигруппы, нитрогруппы, атомов галогена и диалкиламиногруппы, в которой каждая алкильная группа имеет 1 4 атома углерода, или фенилтиогруппу, А C_1 C_4-алкилен, В C_1 C_4-алкилен, n 0 или 1 при условии, что если n 0, R^1 представляет 5- или 6-членную гетероциклическую группу (которая может быть необязательно замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из атомов галогена, C_1 C_4-алкильных групп и нитрогрупп, или необязательно конденсирована с фенильным кольцом), содержащую 1 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов кислорода и серы, 5- или 6-членную гетероциклическую оксигруппу, которая определена выше, или необязательно замещенную фенилоксигруппу, как она определена выше, отличающийся тем, что осуществляют взаимодействие соединения общей формулы II

R^1-$(A)_n$-CO_2H,

где R^1, А и n указаны выше,

или его реакционноспособного производного с соединением общей формулы

H_2N-B-ONO_2,

где В C_1 C_4-алкиленовая группа.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что представляет 5- или 6-членную гетероциклическую группу (которая может быть необязательно замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из атомов галогена, C_1 - C_4-алкильных групп и нитрогрупп, или необязательно сконденсирована с фенильным кольцом), содержащую 1 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов кислорода и серы, 5- или 6-членную гетероциклическую оксигруппу (которая может быть необязательно замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из C_1 C_4-алкильных групп, атомов галогена и фенильных групп), содержащую 1 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, феноксигруппы, необязательно замещенной по крайней мере одним заместителем, выбранным из C_1 - C_4-алкильной группы,

RU 2098406 C1

RU 2098406 C1

C_1 C_2-алкоксигруппы, атома галоида, ди-C_1 C_2-алкиламиногруппы и нитрогруппы, или фенилтиогруппу.

15. Способ по п.13, отличающийся тем, что A C_1 - C_2-алкиленовая группа.

16. Способ по п.13, отличающийся тем, что B C_2 - C_3-алкиленовая группа.

17. Способ по п.13, отличающийся тем, что R^1 представляет 5- или 6-членную гетероциклическую группу (которая может быть необязательно замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из атомов галогена, C_1 - C_4-алкильных групп и нитрогрупп, или необязательно сконденсирована с фенильным кольцом), содержащую 1 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов кислорода и серы, 5- или 6-членную гетероциклическую оксигруппу (которая может быть необязательно замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из C_1 C_4-алкильных групп, атомов галогена и фенильных групп), содержащую 1 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, феноксигруппу, необязательно замещенную по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1 C_4-алкильной группы, C_1 C_2-алкоксигруппы, атомов галогена, ди-C_1-C_2-алкиламиногруппы, и нитрогруппы, или фенилтиогруппу, и B C_2 C_3-алкилен.

18. Способ по п.13, отличающийся тем, что R^1 представляет необязательно замещенную фурильную или тиенильную группу (заместители выбраны из группы, включающей C_1 C_2-алкил, атомы фтора, хлора и брома и нитрогруппы), изоксазолилоксигруппу, необязательно замещенную по крайней мере одним заместителем, выбранным из C_1 C_2-алкила, фенила и атомов фтора, хлора и брома, 1,4-дибензодиоксанильную группу, фенилоксигруппу, необязательно замещенную по крайней мере одним заместителем, выбранным из C_1 C_2-алкила, атомов фтора, хлора и брома, диметиламино и нитрогрупп, или фенилтиогруппу.

19. Способ по п.13, отличающийся тем, что A метиленовая или этилиденовая группа.

20. Способ по п.13, отличающийся тем, что B этиленовая группа.

21. Способ по п.13, отличающийся тем, что R^1 представляет необязательно замещенную фурильную или тиенильную группу (заместители выбраны из группы, включающей C_1 C_2-алкил, атомы фтора, хлора и брома и нитрогруппы), изоксазолилоксигруппу, необязательно замещенную по крайней мере одним заместителем, выбранным из C_1 C_2-алкила, фенила и атомов фтора, хлора и брома, 1,4-дибензодиоксанильную группу, фенилоксигруппу, необязательно замещенную по крайней мере одним заместителем, выбранным из C_1 C_2-алкила, атомов фтора, хлора и брома, диметиламино и нитрогрупп, или фенилтиогрупп; A метиленовая или метилметиленовая группа, B этиленовая группа.

22. Способ по п.13, отличающийся тем, что R^1 феноксигруппа, n 0 или R^1 представляет феноксигруппу, хлорфеноксигруппу, необязательно замещенную изоксазол-3-илоксигруппу (заместители выбраны из группы, состоящей из метила, фенила, хлора и брома) или 1,4-бензодиоксанильную группу, n 1, A метилен или этилиден.

23. Способ по п.13, отличающийся тем, что R^1 феноксигруппа, n 0 или R^1 представляет феноксигруппу, хлорфеноксигруппу, необязательно замещенную изоксазол-3-илоксигруппу (заместители выбраны из группы, состоящей из метила, фенила, хлора и брома) или 1,4-бензодиоксанильную группу, n 1, A метилен или этилиден, B этиленовая группа.

24. Способ по п.13, отличающийся тем, что полученное соединение I представляет собой фенил-N-(2- нитроксиэтил)-карбамат,
N-(2-нитроксиэтил)-феноксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-2-хлорфеноксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-2-феноксипропанамид,
N-(2-нитроксиэтил)-5-метил-4-хлор-3-изоксазолилоксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-5-фенил-3-изоксазолилоксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-5-метил-3-изоксазолилоксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-5-метил-4-бром-3-изоксазолилоксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-3-изоксазолилоксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-5-фенил-4-бром-3-изоксазолилоксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-4-бром-3-изоксазолилоксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-4-хлор-3-озоксазолилоксиацетамид,
N-(2-нитроксиэтил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид.

RU 2098406 C1

RU 2098406 C1

Таблица 1

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

Cpd. No.	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	$(CH_2)_2$

RU 2098406 C1

RU 2098406 C1

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	$(CH_2)_2$

RU 2098406 C1

RU 2098406 C1

Продолжение таблицы 1

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-Mc-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	$(CH_2)_2$

Таблица 2

Соединение	CI(60)[X] (%) 0.I мг/кг IV
Соединение примера I	3I
Соединение примера 20	36
Соединение примера 23	I9
Соединение примера 26	2I
Соединение примера 32	20
Соединение примера 35	20
Никорандил[XX]	7.2[XXX]

[X] Значение величины CI в течение 60 минут

[XX] Соединение патента США 4200640

[XXX] Внутривенное введение при дозе 0.3 мг/кг

RU 2098406 C1

RU 2098406 C1