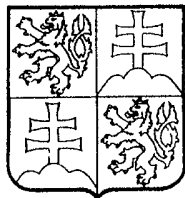


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 00984-91.R

(13) A3

(22) 09.04.91

(32) 10.04.90

(31) 90/4011505

(33) DE

(40) 12.11.91

5(51) C 07 C 229/20,
323/58,
323/59,
327/34,
A 61 K 31/21,
31/195
37/02,
C 07 K 5/06

(71) SCHWARZ Pharma AG, Monheim/Rhld., DE

(72) Sandrock Klaus dr., Langenfeld, DE
Noack Eike prof. dr., Neuss, DE
Fritschi Edgar dr., Schwalmtal-Lüttelfors, DE
Kanzler Ralf, Leverkusen, DE
Feelisch Martin dr., Düsseldorf, DE

(54) Deriváty kyseliny nitrátoalkankarboxylové, způsob jejich výroby, jejich použití a léčivo tyto látky obsahující

(57) Řešení se týká derivátů nitrátoalkankarboxylových kyselin obecného vzorce I. obzvláště N-acylaminokyselin, popřípadě N-acylpeptidů. Způsob přípravy výše uvedených derivátů obecného vzorce I spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce II podrobí thioesterové slučovací reakci s aminokyselinami a/nebo N-acylaminokyselinami, peptidy a/nebo N-acylpeptidy. Substituenty R až R₆ jsou vysvětleny v popise. Výše uvedené deriváty se vyznačují výhodnými fyzikálně chemickými vlastnostmi a dobrou fyziologickou přijatelností ve srovnání se známými účinnými látkami, potlačujícími nitrátovou toleranci a zeslabujícími již nastalou toleranci. Uvedené sloučeniny mají použití v léčivech při aplikaci při onemocněních krevního oběhu, vysokém krevním tlaku a srdečních poruchách a rovněž pro rozšíření periferních cév.

21.984-910

- 1 -

PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	URÁD PRŮMYŠLENÝ VĚSTNÍK	0 1 8 9 2 6	č. j.
PRIL		0 9 . IV . 9 1	

Deriváty kyseliny nitrátoalkankarboxylové, způsob jejich výroby, jejich použití a léčivo tyto látky obsahující

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů kyseliny nitrátoalkankarboxylové, způsobu jejich výroby, jejich použití a léčiva, tyto látky obsahujícího.

Dosavadní stav techniky

Organické nitráty /estery kyseliny dusičné/ se osvědčily v terapii onemocnění srdce.

Svůj účinek rozvíjejí jak odlehčením srdci snížením systolického a diastolického tlaku, tak také zlepšením dodávky kyslíku pro srdce rozšířením koronárních cév.

Ovšem v minulých letech bylo zjištěno, že organické nitráty, dosud používané v terapii, jako je glyceroltrinitrát /GTN/, isosorbid-5-mononitrát nebo isosorbid-dinitrát, vykazují při vysokém a kontinuálním přísunu do organismu během relativně krátké doby podstatné zeslabení účinku, nitrátovou toleranci. Početné experimenty poukazují na to, že přítomnost sulfhydrylových skupin potlačuje nitrátovou toleranci a již nastalou toleranci může zeslabit.

Mechanismus vzniku tolerance je v současné době vysvětlován takto :

Podle současného stupně znalostí je farmakologický účinek organických nitrosloučenin závislý na přítomnosti cysteinu. S tímto tvoří organický nitrát společný předstupen,

při jehož rozkladu se mimo jiné uvolňují NO-radikály, které aktivují cílový enzym, rozpustnou guanylátcyklázu hladkých svalových buněk. Další následné reakce, spuštěné tvorbou cGMP, vedou potom k relaxaci, popřípadě k dilataci cév.

U reaktivních a krátkodobě se vyskytujících, dosud ještě hypotetického intermediárního produktu se může jednat o thioester kyseliny dusičné nebo o thionitrát. Intramolekulárním přesmykem a dalšími následnými reakcemi, které ještě nebyly objasněny, se konečně předpokládá tvorba nitrosothiolu, ze kterého se potom uvolní oxid dusnatý, popřípadě dusitanové ionty. Enzymatické odbourávání za pomoci GSH-reduktázy by mohlo naproti tomu být pro farmakologické působení bez významu, neboť vede výlučně ke tvorbě dusitanových iontů. Neenzymatické odbourávání vyžaduje tedy cystein, jak bylo popsáno, a je tím tedy v závislosti na dávce vyčerpitelné /vyčerpání zásoby SH-skupin/, takže po určité době se již nemůže tvořit dostatek NO jako vlastního aktivátoru guanylcyklázy a dochází tak klinicky k zeslabení účinku.

V EP 89 116 700.9 jsou uvedeny specificky syntetizované sloučeniny, které se skládají z nitrátomastných kyselin /nitrátoalkankarboxylových kyselin/ a síru obsahujících aminokyselin, popřípadě peptidů. Přítomnost sulfhydrylových skupin má nitrátovou toleranci nebo již nastoupenou toleranci potlačit nebo zeslabit.

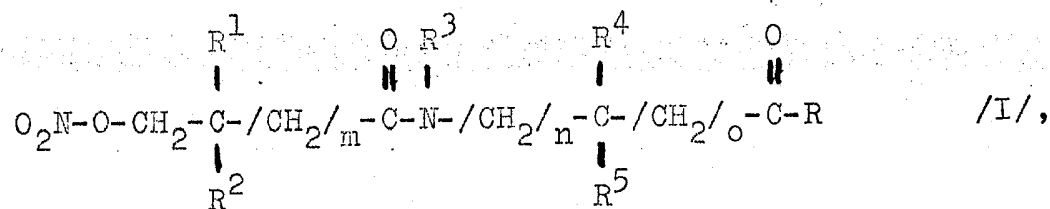
Mimo jiné se uvádějí sloučeniny, které obsahují síru obsahující aminokyseliny, jako je cystein nebo methionin ve formě jejich methylesterů, ethylesterů nebo propylesterů. Konečně mohou být sulfhydrylové skupiny cysteinu esterifikovány nižšími alkankarboxylovými kyselinami se 2 až 8 uhlíkovými atomy.

Ačkoliv uvedené sloučeniny již mají cenné farmakologické vlastnosti s ohledem na odstranění nitrátové tolerance, popřípadě na odstranění ~~tokic~~ nebo zeslabení již nastalé tolerance, jsou zatíženy nevýhodami. Mají nízké teploty tání, mají nepatrnou rozpustnost ve vodě a způsobují těžkosti s ohledem na čistotu.

Podstata vynálezu

Úkolem předloženého vynálezu tedy je vyrobení nových organických sloučenin, které by nevykazovaly výše uvedené nevýhody.

Uvedený úkol byl podle předloženého vynálezu vyřešen přípravou nových derivátů nitrátoalkankarboxylové kyseliny obecného vzorce I



ve kterém značí R hydroxyskupinu, nižší alkoxyskupinu, nižší alkenoxyskupinu, di-/nižší alkyl-/amino-/nižší alkoxy/skupinu, acylamino-/nižší alkoxy/skupinu, acyloxy-/nižší alkoxy/skupinu, aryloxyskupinu, aryl-/nižší alkyl/oxyskupinu, substituovanou aryloxyskupinu nebo substituovanou aryl-/nižší alkoxy/skupinu,

příčemž substituentem je methylová skupina, atom halogenu nebo methoxyskupina ; aminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu, di-nižší alkylaminoskupinu, aryl-/nižší alkylamino/skupinu, hydroxy-/nižší alkylamino/skupinu nebo zbytky aminokyseliny přes peptidovou vazbu ,

- R^1 vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, substituovanou nižší alkylovou skupinu, příčemž substituentem je atom halogenu, hydroxylová skupina, nižší alkoxykupina, aryloxykupina, aminoskupina, nižší alkylaminoskupina, acylaminoskupina, acyloxykupina, arylaminoskupina, merkaptoskupina, nižší alkylthioskupina nebo arylthioskupina, .
- R^2 jako ~~vodíkový~~ R^1 vodíkový atom nebo nižší alkylovou skupinu,
- R^3 vodíkový atom nebo nižší alkylovou skupinu,
- R^4 vodíkový atom, nižší alkylovou skupinu, fenylovou skupinu, methoxyfenylovou skupinu, fenyl-/nižší alkyl/skupinu, methoxy-fenyl-/nižší alkyl/skupinu, hydroxyfenyl-/nižší alkyl/skupinu, nižší hydroxyalkylskupinu, alkoxy-/nižší alkyl/skupinu, nižší alkylaminoskupinu, acyl-amino-/nižší alkyl/skupinu, nižší merkptoalkylovou skupinu nebo nižší alkylthio-/nižší alkyl/skupinu ,
- R^5 S-acylsloučeniny nižšího alkylthiolu, ob

zvláště jejich thioestery aminokyselin, thioestery N-acylamínokyselin, thioestery peptidů nebo thioestery N-acylpeptidů se 2 až 5 peptidovými vazbami zbytků aminokyselin, přičemž

R a R⁴ mohou být navzájem spojeny za tvorby ~~alkylenového můstku~~ esteru nebo amidu a

R³ a R⁴ mohou být navzájem spojeny za tvorby alkylenového můstku se 2 až 4 uhlíkovými atomy, alkylenového můstku se 2 až 3 uhlíkovými atomy a atomu síry, alkylenového můstku se 3 až 4 uhlíkovými atomy, obsahujícího dvojnou vazbu, nebo výše uvedeného alkylenového můstku, substituovaného hydroxylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, nižší alkylovou skupinou nebo di-nižší alkylovou skupinou
a

m, n, o značí číslo 0 až 10 ,

jakož i jejich fyziologicky neškodných solí.

Podle další formy vytvoření vynálezu mají součásti nitrátomastné kyseliny délku řetězce C₂ až C₆; mohou být s přímým řetězcem, rozvětveným řetězcem, racemické nebo opticky isomerní.

Výhodně obsahují deriváty nitrátoalkankarboxylové kyseliny obecného vzorce I z řady síru obsahujících aminokyselin aminokyseliny cystein, methionin nebo homocystein.

Podle další výhodné formy provedení vynálezu mají aminokyseliny stereochemickou formu L .

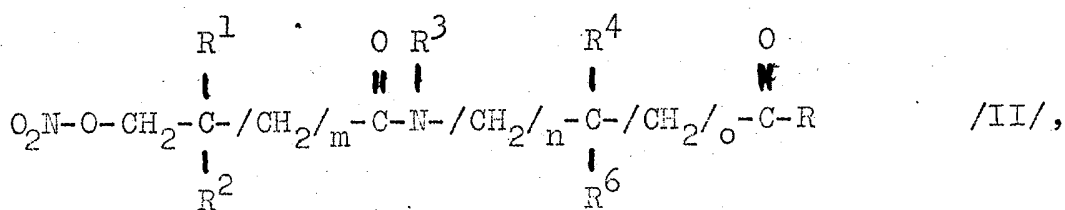
Síru obsahující aminokyseliny mohou být na C-konci esterifikovány.

Podle obzvláště výhodné formy provedení vynálezu se aminokyseliny cystein a/nebo methionin vyskytují ve formě methylesteru, ethylesteru nebo propylesteru.

Obzvláště výhodné jsou ve smyslu předloženého vynálezu

N-nitrátópivaloyl-S-/N-acetylglycyl/-L-cysteinmethylester, N-nitrátópivaloyl-S-/N-acetylalanyl/-L-cysteinethylester a N-nitrátópivaloyl-S-/N-acetylleucyl/-L-cysteinethylester .

Sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I se mohou o sobě známým způsobem vyrobit tak, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém značí R hydroxyskupinu, nižší alkoxyskupinu, nižší alkenoxyskupinu, di-/nižší alkyl/-amino-/nižší alkoxy/skupinu, acyl-amino-/nižší alkoxy/skupinu, acyloxy-/nižší alkoxy/skupinu, aryloxy-skupinu, aryl-/nižší alkoxy/skupinu,

substituovanou aryloxyskupinu nebo substituovanou aryl-/nižší alkoxy/skupinu, kde je substituentem methylová skupina, atom halogenu nebo methoxyskupina ; aminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu, di-/nižší alkyl/aminoskupinu, aryl-/nižší alkylamino/skupinu, hydroxy-/nižší alkylamino/skupinu nebo aminokyselinové zbytky přes peptidovou vazbu,

R¹ vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, nebo substituovanou nižší alkylovou skupinu, přičemž substituentem je atom halogenu, hydroxyskupina, nižší alkoxyskupina, aryloxyskupina, aminoskupina, acylaminoskupina, acyloxyskupina, arylaminoskupina, merkaptoskupina, nižší alkylthioskupina nebo arylthioskupina ,

R² jako R¹ vodíkový atom nebo nižší alkylovou skupinu,

R³ vodíkový atom nebo nižší alkylovou skupinu,

R⁴ vodíkový atom, nižší alkylovou skupinu, fenylovou skupinu, methoxyfenylovou skupinu, fenyl-/nižší alkyl/skupinu , methoxyfenyl-/nižší alkyl/skupinu, hydroxyfenyl-/nižší alkyl/skupinu , hydroxy-/nižší alkyl/skupinu, alkoxy-/nižší alkyl/skupinu, nižší alkylaminoskupinu, nižší acylaminoalkylovou skupinu, nižší merkptoalkylovou skupinu nebo nižší alkylthio-/nižší alkyl/skupinu , přičemž

R a R⁴ mohou být navzájem spojeny za tvorby esteru nebo amidu a

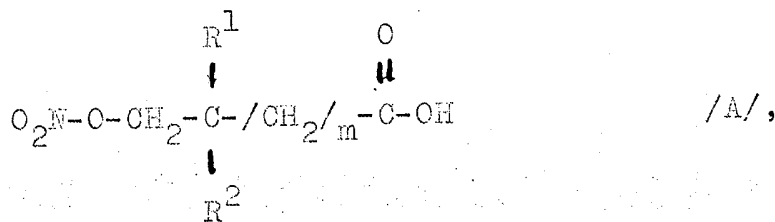
R³ a R⁴ mohou být navzájem spojeny za tvorby alkylenového můstku se 2 až 4 uhlíkovými atomy, alkylenového můstku se 2 až 3 uhlíkovými atomy a atomu síry, alkylenového můstku se 3 až 4 uhlíkovými atomy, obsahujícího dvojnou vazbu, nebo výše uvedeného alkylenového můstku, který je substituován hydroxylovou skupinou, nižší alkoxykupinou nebo di-nižší alkoxykupinou,

R⁶ nižší alkylthiol a

m, n, o mají výše uvedený význam,

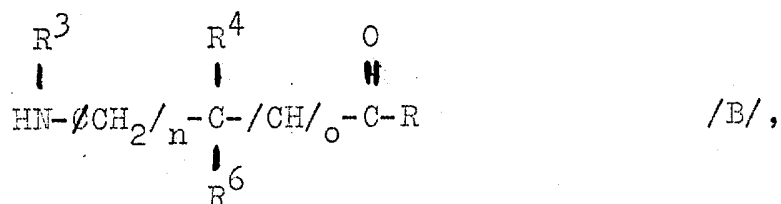
podrobí o sobě známé thioesterové slučovací reakci s aminokyselinami, N-acylamínokyselinami, peptidy nebo N-acylpeptidy se 2 až 5 peptidovými vazbami aminokyselinových zbytků. Sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravit postupem, popsáním v EP 89 116 700.9 .

Podle toho je možno použít nitrátomastné kyseliny obecného vzorce A



ve kterém mají R¹, R² a m výše uvedený význam,

ve formě jejich volných kyselin, reaktivních halogenidů kyselin, azidů, esterů a anhydridů kyselin a nechat je reagovat se sloučeninou obecného vzorce B



ve kterém mají R, R³, R⁴, R⁶, n a o výše uvedený význam, obsahující aminokyseliny a/nebo peptidy, za tvorby sloučenin obecného vzorce II.

Pro převedení sloučenin obecného vzorce I na jejich farmakologicky neškodné soli, se tyto nechají reagovat, výhodně v organickém nebo vodném organickém rozpouštědle, s ekvivalentním množstvím anorganické nebo organické kyseliny. V úvahu přichází kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina oxalová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina jantarová, kyselina adipová, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina O-acetoxibenzoová, kyselina skořicová, kyselina naftoová, kyselina mandlová, kyselina citronová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina asparagová, kyselina glutamová, kyselina methansulfonová nebo kyselina p-toluensulfonová.

Nové sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I a jejich soli se mohou aplikovat v kapalně nebo pevně formě enterálně nebo parenterálně.

Jako injekční medium přichází v úvahu výhodně voda, která obsahuje běžné přísady pro injekční media, jako jsou stabilizační prostředky, látky zprostředkující rozpouštění nebo pufry. Jako takovéto přísady je možno jmenovat například vlnanový a citrátový pufr, ethylalkohol, komplexotvorné látky /jako je kyselina ethylendiamintetraoctová a její netoxické soli/ , vysokomolekulární polymery /jako je kapalný polyethylenoxid/ pro regulaci viskozity a podobně. Jako pevné nosné látky je možno jmenovat například škroby, laktózu, mannitol, methylcelulózu, mastek, vysokodispersní kyselinu křemičitou, vysokomolekulární mastné kyseliny /jako je kyselina stearová/ , želatinu , agar-agar , fosforečnan vápenatý , stearát hořečnatý , živočišné a rostlinné tuky a pevné vysokomolekulární polymery /jako jsou například polyethylenglykoly/ . Přípravky vhodné pro orální aplikaci mohou podle potřeby obsahovat chuťové látky a sladidla.

Podle dalšího vytvoření vynálezu mají léčiva obsah jedné sloučeniny podle předloženého vynálezu a/nebo jejich směs.

Uvedená léčiva se mohou aplikovat při onemocněních krevního oběhu, například jako koronární dilatátory, jako prostředky při vysokém tlaku, srdeční insuficienci a pro rozšíření periferních cév a rovněž mozkových a kardioidních cév.

Farmaceutické přípravky, obsahující předem vypočtené množství jedné nebo několika sloučenin podle předloženého vynálezu, se mohou aplikovat jednou denně ve formě retardovaných přípravků nebo několikrát denně v regulovaných intervalech /dvakrát až třikrát denně/. Množství účinné látky, aplikované denně, činí obvykle 20 až 300 mg na den, vztaženo na tělesnou hmotnost 75 kg . Ve formě injekcí se mohou sloučeniny podle předloženého vynálezu po-

dávat 1 až 8krát denně, popřípadě formou trvalé infuze.
Normálně postačuje množství 5 až 200 mg na den.

Typické tablety mají následující složení :

- | | |
|--|--------|
| 1. N-nitrátopivaloyl-S-/N-acetylglycyl/-
-L-cysteinethylester | 25 mg |
| 2. škrob U.S.P. | 57 mg |
| 3. laktóza U.S.P. | 73 mg |
| 4. mastek U.S.P. | 9 mg |
| 5. kyselina stearová | 6 mg . |

Látky 1 , 2 a 3 se prosejí, granulují, homogenně se smísí s látkami 4 a 5 a potom se směs tabletuje.

Následující příklady provedení vynález blíže objasňují, aniž by jej omezovaly.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

Příprava N-nitrátopivalo~~yl~~yl-S-/N-acetylglycyl/-L-cysteinethylesteru

48 g /0,41 mol/ N-acetylglycinu se za míchání při teplotě místnosti rozmíchá ve 300 ml methylenchloridu /CH₂Cl₂/ a ochladí se na teplotu 10 °C . Za míchání se přidá roztok 109,8 g /0,373 mol/ N-nitrátopivaloyl-L-cysteinethylesteru ve 300 ml methylenchloridu, přičemž probíhá slabě exotermní reakce. Reakční směs se za míchání ochladí na teplotu 5 °C a pomalu se za míchání přikape roztok 84,6 g /0,41 mol/ dicyklohexylkarbodiimidu /DCC/

ve 200 ml methylenchloridu, přičemž se teplota ustálí v rozmezí 5 až 10 °C. Po zahřátí na teplotu místnosti se reakční směs při této teplotě míchá po dobu čtyř dnů. Dicyklohexylkarbodiimid-močovina se odsaje a dvakrát se promyje vždy 100 ml methylenchloridu.

Spojené methylenchloridové fáze se postupně promyjí vždy jednou 200 ml 9% roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 300 ml 1 n kyseliny chlorovodíkové a 300 ml destilované vody. Nakonec se methylenchloridová fáze vysuší bezvodým síranem sodným a na rotační vakuové odparce /Rotavapor^R, Büchi/ se zahustí do konstantní hmotnosti.

Výtěžek činí 162,9 g /teoreticky 146,74 g/
N-nitrátopyvaloyl-S-/N-acetylglycyl/-L-cysteinethylesteru ve formě světle žluté olejovité kapaliny.

162,9 g N-nitrátopyvaloyl-S-/N-acetylglycyl/-L-cysteinethylesteru se při teplotě místnosti rozpustí ve 470 ml ethylacetátu. Po patnáctiminutovém míchání při teplotě místnosti se nerozpuštěná bílá sraženina odfiltruje. Čirý světle žlutý filtrát se při teplotě místnosti za míchání pomalu smísí se 390 ml n-hexanu.

Do získaného roztoku se přidají očkovací krystály a tato směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Vytvořené krystály se odsají a dvakrát se při teplotě místnosti promyjí vždy 100 ml směsí, sestávající ze 20 ml ethylacetátu a 80 ml n-hexanu.

Získané krystály se vysuší ve vakuové sušárně při teplotě místnosti a vakuu 2 Torr až do konstantní hmotnosti.

Výtěžek činí 85,4 g /teoreticky 146,74 g/

N-nitrátopivaloyl-S-/N-acetylglycyl/-L-cysteinethylesteru.

Teplota tání : 71,8 °C

P ř í k l a d 2

Příprava N-nitrátopivaloyl-S-/N-acetylalanyl/-L-cysteinethylesteru

53,8 g /0,41 mol/ N-acetylalaninu se za míchání při teplotě místnosti rozmíchá ve 300 ml methylenchloridu /CH₂Cl₂/ a tato směs se ochladí na 10 °C . Za míchání se přidá roztok 109,8 g /0,373 mol/ N-nitrátopivaloyl-L-cysteinethylesteru ve 300 ml methylenchloridu za slabě exotermní reakce. Reakční směs se za míchání ochladí na teplotu 5 °C a pomalu se přikape roztok 84,6 g /0,41 mol/ dicyklohexylkarbodiimidu /DCC/ ve 200 ml methylenchloridu, přičemž se ustálí teplota reakční směsi v rozmezí 5 až 10 °C . Po zahřátí na teplotu místnosti se reakční směs míchá po dobu čtyř dní. Dicyklohexylkarbodiimid-močovina se odsaje a dvakrát se promyje vždy 100 ml methylenchloridu.

Spojené methylenchloridové fáze se postupně promyjí vždy jednou 200 ml 9% roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 300 ml 1 n kyseliny chlorovodíkové a 300 ml destilované vody. Konečně se methylenchloridová fáze vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a na rotační vakuové odparce /Rotavapor^R, Büchi/ se zahustí až na konstantní hmotnost.

Výtěžek činí 160,5 g /teoreticky 151,84 g/ N-nitrátopivaloyl-S-/N-acetylalanyl/-L-cysteinethylesteru ve formě světle žluté olejovité kapaliny.

160,5 g N-nitrátopivaloyl-S-/N-acetylalanyl/-

L-cysteinethylesteru se rozpustí při teplotě místnosti ve 345 ml ethylacetátu. Po patnáctiminutovém míchání při teplotě místnosti se nerozpuštěná bílá sraženina odfiltruje. Čirý světle žlutý filtrát se potom při teplotě místnosti a za míchání pomalu smísí se 345 ml n-hexanu.

Do uvedeného roztoku se přidají očkovací krystaly a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Vypadlé krystaly se odsají a dvakrát se při teplotě místnosti promyjí vždy 100 ml směsí, sestávající ze 20 ml ethylacetátu a 80 ml n-hexanu.

Získané krystaly se usuší ve vakuové sušárně při teplotě místnosti a vakuu 2 Torr do konstantní hmotnosti.

Výtěžek činí 78,2 g /teoreticky 151,84 g/
N-nitrátopivaloyl-S-(N-acetylalanyl)-L-cysteinethylesteru.
Teplota tání : 76,6 °C .

Příklad 3

Příprava N-nitrátopivaloyl-S-/N-acetylleucyl/-L-cysteinethylesteru

0,02 mol /6 g/ cysteinethylesteru kyseliny nitrátopivalové se rozpustí ve 100 ml dichlormethanu. Při teplotě 10 °C a za přívodu dusíku se pomalu přidá 0,03 mol /5,19 g/ N-acetyl-leucinu a 0,1 g dimethylaminopyridinu /DMAF/. Potom se k reakční směsi přikape 0,03 mol /6,15 g/ dicyklohexylkarbodiimidu (DCC), rozpuštěného v 80 ml dichlormethanu, načež se reakční směs míchá přes noc při teplotě místnosti.

Zpracování :

Usazenina se odsaje a získaný roztok se postup-

ně promyje ekvivalentním množstvím 0,1 n kyseliny chlorovodíkové, nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a destilované vody. .Potom se rozpouštědlo odstraní na rotační odparce /Rotavapor^R, Büchi/ . Získá se takto 10 g olejovitého zbytku.

Krystalizace :

10 g uvedené olejovité látky se za lehkého zahřátí rozpustí ve směsi 45 ml ethylalkoholu a 40 ml destilované vody. Roztok se nechá přes noc v chladničce krystalovat. Krystaly se potom odsají a ve vakuové sušárně se usuší. Hmotovým spektrem byla struktura potvrzena.

Teplota tání : 91,4 °C

HPLC chromatografie : 98,7 %

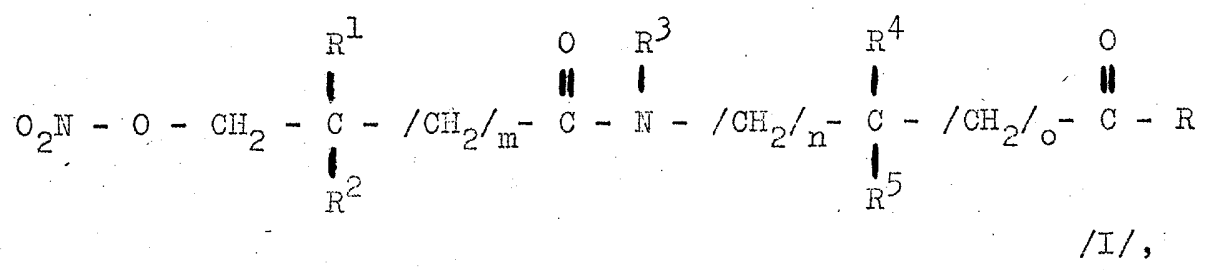
Výtěžek : 5 g = 0,012 mol = 57,4 % teorie.

10. 10. 1978

PRIL	URAD PRO VYNALEZY A OBJEVY	0 1 8 9 2 6
		0 9 . N . 9 1

Patentové nároky

1. Deriváty kyseliny nitrátoalkankarboxylové obecného vzorce I



ve kterém značí R hydroxyskupinu, nižší alkoxykupinu, nižší alkenoxyskupinu, di-/nižší alkyl/-amino-/nižší alkoxy/skupinu, acylamino-/nižší alkoxy/skupinu, acyloxy-/nižší alkoxy/skupinu, aryloxyskupinu, aryl-/nižší alkoxy/skupinu, substituovanou aryloxyskupinu nebo substituovanou aryl-/nižší alkoxy/skupinu, přičemž zde substituentem je methylová skupina, atom halogenu nebo methoxyskupina; aminoskupinu, /nižší alkyl/aminoskupinu, di-/nižší alkyl/aminoskupinu, aryl-/nižší alkyl/aminoskupinu, hydroxy/nižší alkyl/aminoskupinu nebo zbytek aminokyseliny přes peptidovou vazbu,

R¹ vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, substituovanou nižší alkylovou skupinu, ve které je

substituentem atom halogenu, hydroxyskupina, nižší alkoxykupina, aryloxyskupina, aminoskupina, nižší alkylaminoskupina, acylaminoskupina, acyloxyskupina, arylaminoskupina, merkaptoskupina, nižší alkylthioskupina nebo arylthioskupina,

R^2 jako R^1 vodíkový atom nebo nižší alkylovou skupinu,

R^3 vodíkový atom nebo nižší alkylovou skupinu,

R^4 vodíkový atom, nižší alkylovou skupinu, fenylovou skupinu, methoxyfenylovou skupinu, fenyl/nižší alkyl/skupinu, methoxyfenyl-/nižší alkyl/skupinu, hydroxyfenyl-/nižší alkyl/skupinu, hydroxy/nižší alkyl/skupinu, alkoxy/nižší alkyl/skupinu, amino/nižší alkyl/skupinu, acylamino/nižší alkyl/skupinu, merkapto/nižší alkyl/skupinu nebo /nižší alkyl/thio-/nižší alkyl/skupinu ,

R^5 S-acylsloučeniny nižších alkylthiolů, obzvláště jejich thioestery s aminokyselinami, thioestery s N-acylaminokyselinami, peptidthioestery nebo N-acylpeptidthioestery se 2 až 5 peptidovými vazbami esterů aminokyselin, přičemž

R^3 a R^4 mohou být navzájem spojeny za tvorby esteru nebo amidu a

R^3 a R^4 mohou být navzájem spojeny za tvorby alkylenového můstku se 2 až 4 uhlíkovými

mi atomy, alkylenového můstku se 2 až 3 uhlíkovými atomy a atomu síry, alkylenového můstku se 3 až 4 uhlíkovými atomy, obsahujícího dvojnou vazbu, nebo výše uvedeného alkylenového můstku, substituovaného hydroxyskupinou, nižší alkokyskupinou, nižší alkylovou skupinou nebo di-nižší alkylovou skupinou a

m, n, o značí číslo 0 až 10 ,

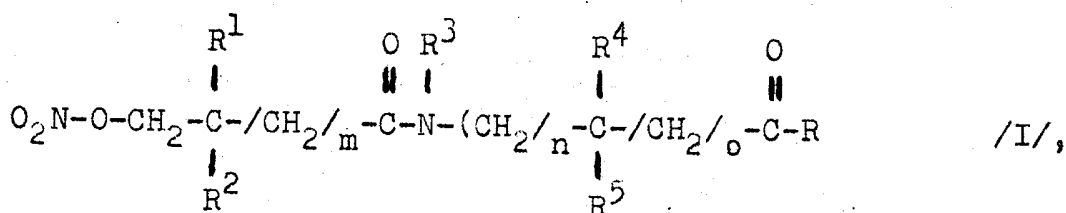
jakož i jejich fyziologicky neškodné soli.

2. Sloučeniny podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že jejich součást nitrátomastná kyselina má délku řetězce 2 až 6 uhlíkových atomů, přičemž tento řetězec je přímý nebo rozvětvený a tato kyselina je racemická nebo opticky isomerní.
3. Sloučeniny podle bodů 1 a 2 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že síru obsahující aminokyseliny jsou výhodně cystein, methionin nebo homocystein.
4. Sloučeniny podle nároků 1 až 3 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že aminokyseliny se vyskytují ve stechiometrické L-formě.
5. Sloučeniny podle ~~xxx~~ nároků 1 až 4 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , síru obsahující aminokyseliny jsou na C-konci esterifikovány.
6. Sloučeniny podle nároků 1 až 5 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se aminokyseliny cystein a/nebo methionin vyskytují jako methylester, ethylester nebo propylester.

7. Sloučeniny podle nároků 1 až 6 ,
v y z n a ě u j í c í s e t í m , že představují

- a) ethylester N-nitrátopivaloyl-S-(N-acetylglycyl)-L-cysteinu ,
- b) ethylester N-nitrátopivaloyl-S-(N-acetylalanyl)-L-cysteinu ,
- c) ethylester N-nitrátopivaloyl-S-(N-acetylleucyl)-L-cysteinu .

8. Způsob výroby/derivátů nitrátoalkankarboxylových
kyselin obecného vzorce I



ve kterém značí R hydroxyskupinu, nižší alkoxyskupinu, nižší alkenoxyskupinu, di-/nižší alkyl-/amino-/nižší alkoxy/skupinu, acylamino-/nižší alkoxy/skupinu, acyloxy-/nižší alkoxy/skupinu, aryloxy-skupinu, aryl-/nižšíalkyloxy/skupinu, substituovanou aryloxyskupinu nebo substituovanou aryl-/nižší alkoxy/skupinu, přičemž substituentem je methylová skupina, atom halogenu nebo methoxyskupina ; aminoskupinu, /nižší alkyl-/aminoskupinu, di-/nižší alkyl/aminoskupinu, aryl-/nižší alkyl/aminosku-

pinu, hydroxy-/nižší alkyl/aminoskupinu nebo aminokyselinový zbytek přes peptidovou vazbu,

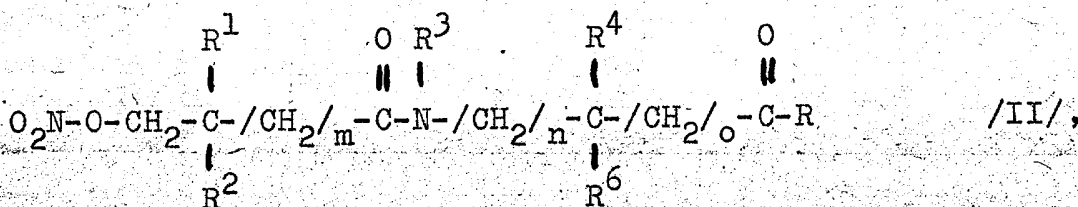
- R¹ vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, substituovanou nižší alkylovou skupinu, přičemž substituentem je atom halogenu, hydroxyskupina, nižší alkoxyskupina, aryloxyskupina, aminoskupina, nižší alkylaminoskupina, acylaminoskupina, acyloxyskupina, arylaminoskupina, merkaptoskupina, nižší alkylthioskupina nebo arylthioskupina,
- R² vodíkový atom nebo nižší alkylovou skupinu,
- R³ vodíkový atom nebo nižší alkylovou skupinu,
- R⁴ vodíkový atom, nižší alkylovou skupinu, fenyllovou skupinu, methoxyfenyllovou skupinu, fenyl-/nižší alkyl/skupinu, methoxy-fenyl-/nižší alkyl/skupinu, hydroxyfenyl-/nižší alkyl/skupinu, hydroxy-/nižší alkyl/skupinu, alkoxy-/nižší alkyl/skupinu, amino-/nižší alkyl/skupinu, arylamino-/nižší alkyl/skupinu, merkapto-/nižší alkyl/~~amin~~skupinu nebo /nižší alkyl/thio-/nižší alkyl/skupinu ,
- R⁵ S-acylsloučeniny nižších alkylthiolů, obzvláště jejich thioestery aminokyselin, thioestery N-acylaminokyselin, thioestery peptidů nebo thioestery N-acylpeptidů se 2 až 5 peptidickými vazbami ~~zbytků~~ aminokyselin , přičemž
- R a R⁴ mohou být navzájem spojeny za tvorby esteru nebo amidu, nebo
- R³ a R⁴ mohou být navzájem spojeny za tvorby alkylenového můstku se 2 až 4 uhlíkovými

alkylenového můstku se 2 až 3 uhlíkovými atomy a atomu síry, alkylenového můstku se 3 až 4 uhlíkovými atomy, obsahujícího dvojnou vazbu nebo výše uvedeného alkylenového můstku, substituovaného hydroxyskupinou, nižší alkoxyskupinou, nižší alkylovou skupinou nebo di-nižší alkylovou skupinou a

m, n, o značí číslo 0 až 10,

jakož i jejich fyziologicky neškodných solí,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se o sobě známým způsobem sloučenina obecného vzorce II



ve kterém značí R hydroxyskupinu, nižší alkoxyskupinu, nižší alkenoxyskupinu, di-/nižší alkyl-/amino-/nižší alkoxy/skupinu, acylamino-/nižší alkoxy/skupinu, acyloxy-/nižší alkoxy/skupinu, aryloxyskupinu, aryl-/nižší alkoxy/skupinu, substituovanou aryloxyskupinu nebo substituovanou aryl/nižší/alkoxyskupinu, kde je substituentem methylová skupina, atom halogenu nebo methoxyskupina; aminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu,

di-/nižší/alkylaminoskupinu, aryl-/nižší/alkylamino/skupinu, hydroxy-/nižší/alkylamino/skupinu nebo aminokyselinové zbytky přes peptidovou vazbu,

R^1 vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo substituovanou nižší alkylovou skupinu, přičemž substituentem je atom halogenu, hydroxyskupina, nižší alkoxyskupina, aryloxyskupina, aminoskupina, acylaminoskupina, acyloxyskupina, arylaminoskupina, merkaptoskupina, nižší alkylthioskupina nebo arylthioskupina,

R^2 jako R^1 vodíkový atom nebo nižší alkylovou skupinu,

R^3 vodíkový atom nebo nižší alkylovou skupinu,

R^4 vodíkový atom, nižší alkylovou skupinu, fenylovou skupinu, methoxyfenylovou skupinu, fenyl-/nižší alkyl/skupinu, methoxyfenyl-/nižší alkyl/skupinu, hydroxyfenyl-/nižší alkyl/skupinu, hydroxy-/nižší alkyl/skupina, alkoxy-/nižší alkyl/skupinu, alkoxy-/nižší alkyl/skupinu, nižší alkylaminoskupinu, nižší acylaminoalkylovou skupinu, nižší merkptoalkylovou skupinu nebo nižší alkylthio-/nižší alkyl/skupinu, přičemž

R a R^4 mohou být navzájem spojeny za tvorby esteru nebo amidu a

R^3 a R^4 mohou být navzájem spojeny za tvorby

alkylenového můstku se 2 až 4 uhlíkovými atomy, alkylenového můstku se 2 až 3 uhlíkovými atomy a atomu síry, alkylenového můstku se 3 až 4 uhlíkovými atomy, obsahujícího dvojnou vazbu nebo výše uvedeného alkylenového můstku, který je substituován hydroxyskupinou, nižší alkoxykupinou nebo di-nižší alkoxykupinou a

R^6 značí nižší alkylthiol

podrobí thioesterové slučovací reakci s aminokyselinami a/nebo N-acylaminokyselinami, peptidy a/nebo N-acylpeptidy se 2 až 5 peptidovými vazbami aminokyselinových zbytků a potom se v případě potřeby získaná sloučenina převede na svoje farmakologicky neškodné soli.

9. Léčivo obsahující jednu nebo několik sloučenin podle nároků 1 až 8, jakož i běžné nosné a pomocné látky.

10. Použití sloučenin podle nároků 1 až 8 pro výrobu léčiv k profylaxi nemocí srdce oběhu.

11. Sloučeniny podle nároků 1 až 7 pro výrobu léčiv k profylaxi onemocnění srdce a oběhu.