



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

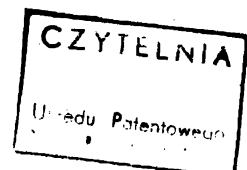
Zgłoszono: 18.01.78 (P. 204 063)

Pierwszeństwo: 10.03.77 dla zastrz. 1—3 i
07.06.77 dla zastrz. 4—6
Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 30.07.79

Opis patentowy opublikowano: 10.08.1984

Int. Cl.³ C07C 143/78



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Mitsubishi Chemical Industries Limited, Tokio
(Japonia) oraz Shosuke Okamoto, Hyogo (Japonia)

Sposób wytwarzania nowych amidów N²-arylosulfonylo-L-argininy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych amidów N²-arylosulfonylo-L-argininy lub ich farmakologicznie dopuszczalnych soli.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają zdolność zapobiegania i tłumienia zakrzepicy u ssaków.

Czyniono już wiele wysiłków w celu wytworzenia nowych, ulepszonych środków do leczenia zakrzepicy. Stwierdzono, że można do tego celu stosować estry N²-p-tolilosulfonylo-L-argininy, które mają zdolność rozpuszczania skrzepów krwi (opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 622 615).

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 978 045 znane są estry i amidy N²-dansylo-L-argininy otrzymywane drogą estryfikacji N²-dansylo-L-argininy alkoholem lub alkoholem i halogenkiem tionylu, drogą reakcji estru L-argininy z halogenkiem dansylu lub I-rz. aminą albo drogą reakcji odszczepienia podstawników w N^G-podstawionym amidzie N²-dansylo-L-argininy. Skuteczność zwalczania zakrzepicy przy użyciu omawianych związków jest stosunkowo wysoka, jednak są one dość toksyczne.

Stwierdzono, że nowe amidy N²-arylosulfonylo-L-argininy wytwarzane sposobem według wynalazku przeciwdziałają zakrzepicy tak samo skutecznie, jak znane estry lub amidy N²-dansylo-L-argininy, ale toksyczność ich jest znacznie mniejsza.

Sposobem według wynalazku wytwarza się związki o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę

2

o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ oznacza rodnik alkilowy, alkoksyalilowy, alkilotioalkilowy lub alkilosulfinyloalkilowy o 2—10 atomach węgla, rodnik aryloalkilowy o 7—15 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o 3—10 atomach węgla, lub rodnik cykloalkiloalkilowy o 4—10 atomach węgla, rodnik furfurylowy, rodnik tetrahydrofurfurylowy lub rodnik tetrahydro-4-piranylometylowy, R₂ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, R₃ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, a n oznacza zero lub 1, względnie R oznacza grupę o wzorze 3, w którym R₄ oznacza grupę o wzorze 4, w którym R₅ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, każdy z podstawników R₅ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, a m oznacza zero, 1 lub 2, przy czym R₄ przyłączony jest w pozycji 2 lub 3 pierścienia, a R₅ może być przyłączony w pozycji 2, 3, 4, 5 lub 6 pierścienia, względnie R oznacza grupę o wzorze 5, w którym p oznacza 1 lub 2, względnie R oznacza grupę o wzorze 6 lub grupę o wzorze 7, a Ar oznacza grupę fenyłową podstawioną co najmniej jednym podstawnikiem takim jak rodnik aminowy, rodnik alkloaminowy, acyloaminowy lub hydroksyalilowy o 1—10 atomach węgla, lub rodnik fenyloalkilowy o 7—10 atomach węgla, lub też Ar oznacza grupę fenyłową podstawioną co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak rodnik hydroksylowy, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla lub rodnik alkoksylowy o 1—10

atomach węgla oraz co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak rodnik aryloalkilowy o 7—12 atomach węgla, rodnik alkilokarbonylowy o 2—6 atomach węgla lub rodnik fenylowy, lub też Ar oznacza grupę fenoksyfenylową, dwubenzotienylową, 9,9-dwuketobenzotienylową, fenoksatiinylową, chinolilową, chinoksalinylową, ftalazynylową, 1,2,3,4-tetrahydrochinolilową lub akrydynylową, które to grupy są ewentualnie podstawione jednym lub większą liczbą takich podstawników, jak rodnik hydroksylowy, rodnik alkoksylowy o 1—10 atomach węgla lub rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, lub też Ar oznacza grupę cykloalkilofenylną o 9—14 atomach węgla, grupę fluorenylną, grupę tiokantenylową lub grupę 2H-chromenylową, które to grupy są ewentualnie podstawione jednym lub większą liczbą takich podstawników, jak rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, rodnik alkoksylowy o 1—10 atomach węgla lub grupa keto, lub też Ar oznacza grupę fenylną podstawioną co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak rodnik alkilowy, alkoksylowy, chlorowcoalkoksylowy, alkoksyaloksylowy lub alkoksykarbonyloalkoksylowy o 3—7 atomach węgla, i ewentualnie podstawioną jeszcze co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak rodnik metylowy, etylowy, metoksylowy, etoksylowy lub hydroksylowy lub atom chlorowca, a także farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków.

Cechą sposobu według wynalazku jest to, że z podstawionego przy atomie azotu NG amidu N²-arylosulfonylo-L-argininy o ogólnym wzorze 8, w którym R i Ar mają wyżej podane znaczenie, a R' i R'' oznaczają atomy wodoru lub grupy zabezpieczające grupę guanidynową, przy czym co najmniej jeden z podstawników R' i R'' oznacza grupę zabezpieczającą grupę guanidynową, za pomocą acydolizy lub hydrogenolizy odszczepia się podstawnik przy guanidynowym atomie azotu NG i otrzymany produkt ewentualnie poddaje hydrolizie.

Ze związków o wzorze 1, w którym R oznacza grupę o wzorze 2, korzystne są te, w których we wzorze 2 podstawnik R₁ oznacza rodnik alkilowy o 2—10 atomach węgla, rodnik alkoksyalkilowy lub alkilotioalkilowy albo alkilosulfinyloalkilowy o 2—10 atomach węgla, rodnik aralkilowy o 7—15 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o 3—10 atomach węgla, rodnik cykloalkiloalkilowy o 4—10 atomach węgla, rodnik furfurylowy, czterowodorofurfurylowy lub czterowodoro-4-piranylometylowy, R₂ oznacza rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, R₃ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, a n oznacza liczbę całkowitą zero lub 1, a zwłaszcza R₁ oznacza rodnik alkilowy o 2—10 atomach węgla, rodnik alkoksyalkilowy albo alkilotioalkilowy o 2—6 atomach węgla, rodnik aralkilowy o 7—10 atomach węgla, rodnik cykloalkiloalkilowy o 4—10 atomach węgla, rodnik furfurylowy lub czterowodorofurfurylowy, R₂ oznacza rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, R₃ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, a n ma wyżej podane znaczenie.

Jeżeli w związkach o wzorze 1 R oznacza grupę o wzorze 3, wówczas korzystnie we wzorze 3 R₄ oznacza grupę o wzorze 4, w którym R₅ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—10 atomach

węgla, podstawniki R₅ są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1—10 atomach węgla, m oznacza liczbę całkowitą 1—2, przy czym R₄ znajduje się w pozycji 2 albo 3, a R₅ w pozycji 2, 3, 4, 5, albo 6, a zwłaszcza korzystnie R₅ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, podstawniki R₅ są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru albo rodniki alkilowe o 1—6 atomach węgla, m ma wyżej podane znaczenie i podstawniki R₄ i R₅ znajdują się w wyżej podanych pozycjach.

Podstawnik Ar korzystnie oznacza rodnik fenylny zawierający jeden lub większą liczbę podstawników, takich, jak grupa aminowa o 1—10 atomach węgla, grupa alkiloaminowa o 1—10 atomach węgla, lub grupa acyloaminowa o 1—10 atomach węgla, albo rodnik fenylny ewentualnie zawierający taki podstawnik, jak grupa hydroksylowa lub grupa alkoksylowa o 1—5 atomach węgla lub oba te podstawniki.

Ar korzystnie oznacza również rodnik fenylny zawierający co najmniej jeden podstawnik taki, jak grupa hydroksylowa, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla lub rodnik alkoksylowy o 1—10 atomach węgla, jak również co najmniej jeden podstawnik taki, jak grupa aralkilowa o 7—12 atomach węgla albo rodnik fenylny.

Ar oznacza także korzystnie grupę dwubenzotienylową, fenoksatiinylową, chinolilową lub akrydynylową, przy czym każda z tych grup może ewentualnie zawierać jeden albo większą liczbę podstawników, takich jak grupa hydroksylowa, grupa alkilowa lub grupa alkoksylowa o 1—10 atomach węgla.

Ar oznacza też korzystnie rodnik cykloalkilofenylny o 9—14 atomach węgla, fluorenylny, tioksantenylowy, 2H-chromenylowy albo 1, 2, 3, 4-czterowodorochinolilowy, przy czym każdy z tych rodników może zawierać jeden lub większą liczbę podstawników, takich jak grupa hydroksylowa, rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1—10 atomach węgla, a także grupa ketonowa, przy czym grupa ketonowa nie może stanowić podstawnika grupy 1, 2, 3, 4-czterowodorochinolilowej.

Ar korzystnie oznacza też rodnik fenylny zawierający co najmniej jeden podstawnik, taki jak rodnik alkilowy, alkoksylowy, chlorowcoalkoksylowy, alkoksyaloksylowy i alkoksykarbonyloalkoksylowy o 3—7 atomach węgla, przy czym tak podstawiony rodnik fenylny może oprócz tego zawierać jeden lub większą liczbę podstawników takich, jak rodnik metylowy, etylowy, metoksylowy i etoksylowy, grupa hydroksylowa i atom chlorowca.

Bardzo korzystne właściwości mają związki o wzorze 1, w którym Ar oznacza rodnik fenylny zawierający co najmniej jeden podstawnik, taki jak grupa aminowa, grupa acyloaminowa lub grupa alkiloaminowa o 1—10 atomach węgla, albo Ar oznacza rodnik fenylny zawierający co najmniej jeden podstawnik, taki jak rodnik aralkilowy o 7—12 atomach węgla lub grupa alkilokarbonylowa o 2—6 atomach węgla, i rodnik fenylny, a oprócz tego co najmniej jeden podstawnik taki, jak grupa hydroksylowa, grupa alkilowa lub alkoksylowa o 1—6 atomach węgla.

Bardzo korzystne właściwości wykazują również związki o wzorze 1, w którym Ar oznacza rodnik dwubenzotienylowy, fenoksatiinylowy, chinolilowy lub akrydynylowy, przy czym rodniki te mogą ewentualnie zawierać jeden lub większą liczbę podstawników, takich jak grupa hydroksylowa lub rodnik alkilowy, albo alkoksylowy o 1—10 atomach węgla, albo też w którym Ar oznacza rodnik cykloalkilofenylowy o 9—14 atomach węgla, rodnik fluorenylowy, tioksantenylowy, 2H-chromenylowy albo 1, 2, 3, 4-czterowodorochinolilowy, przy czym rodniki te mogą ewentualnie zawierać jeden albo większą liczbę podstawników, takich, jak rodniki alkilowe lub alkoksylowe o 1—10 atomach węgla i grupa ketonowa, przy czym w przypadku grupy 1, 2, 3, 4-czterowodorochinolilowej podstawnikiem nie może być grupa ketonowa.

Bardzo korzystne właściwości mają i te związki o wzorze 1, w którym Ar oznacza rodnik fenyłowy zawierający co najmniej jeden podstawnik, taki jak rodnik alkilowy, alkoksylowy, chorowcoalkoksylowy, alkoksylalkoksylowy, i alkoksylkarbonyloalkoksylowy o 3—7 atomach węgla, przy czym ten rodnik fenyłowy może ewentualnie zawierać dodatkowo jeden lub większą liczbę podstawników, takich jak rodnik metylowy, etylowy, metoksylowy, etoksylowy, grupa hydroksylowa i atom chlorowca.

Najkorzystniejsze właściwości mają te związki o wzorze 1, w którym Ar oznacza rodnik fenyłowy zawierający co najmniej jeden podstawnik, taki jak grupa aminowa, grupa alkiloaminowa lub acyloaminowa o 1—10 atomach węgla, albo Ar oznacza rodnik fenyłowy zawierający co najmniej jeden podstawnik taki, jak grupa aminowa, grupa alkiloaminowa lub acyloaminowa o 1—10 atomach węgla, albo Ar oznacza rodnik aralkilowy o 7—12 atomach węgla oraz co najmniej jeden taki podstawnik, jak grupa hydroksylowa lub rodnik alkilowy albo alkoksylowy o 1—6 atomach węgla, albo Ar oznacza grupę dwubenzotienylową, fenoksatiinylową, chinolilową lub chinoksalinylową, przy czym grupy te mogą być ewentualnie podstawione jedną lub większą liczbą grup hydroksylowych i rodników alkilowych o 1—10 atomach węgla, albo też Ar oznacza rodnik cykloalkilofenylowy o 9—14 atomach węgla, rodnik fluorenylowy albo 2H-chromenylowy, przy czym rodniki te mogą ewentualnie zawierać jeden lub większą liczbę podstawników, takich jak rodniki alkilowe i alkoksylowe o 1—10 atomach węgla i grupy ketonowe, albo też Ar oznacza rodnik fenyłowy mający co najmniej jeden podstawnik, taki jak rodnik alkilowy, alkoksylowy, chlorowcoalkoksylowy, alkoksylalkoksylowy, lub alkoksylkarbonyloalkoksylowy o 3—7 atomach węgla, a oprócz tego rodnik fenyłowy może zawierać ewentualnie jeden lub większą liczbę podstawników, takich jak rodnik metylowy, etylowy, metoksylowy i etoksylowy, grupa hydroksylowa i atom chlorowca.

Sposób według wynalazku polega na usuwaniu podstawnika przy guanidynowym atomie azotu w amidzie NG-podstawionej-N²-arylosulfonylo-L-argininy o wzorze 8, jak to przedstawia schemat 1. We wzorach występujących w tym schemacie R i Ar mają wyżej podane znaczenie, X oznacza atom chlorowca, R'' oznacza grupę zabezpieczającą grupę

α-aminową, np. grupę benzyloksylkarbonylową lub III-rzęd. butoksykarbonylową a R' i R'' oznaczają atomy wodoru lub grupy zabezpieczające grupę guanidynową, takie jak grupa nitrowa, tosyłowa, trityłowa, oksykarbonyłowa lub acyłowa, taka jak niższa grupa alkilokarbonyłowa lub niższa grupa arylokarbonyłowa, przy czym najwyżej jeden z podstawników R' i R'' oznacza atom wodoru.

Odszczepianie tego podstawnika prowadzi się drogą acydolizy lub hydrogenolizy, działając na amid NG-podstawionej-N²-podstawionej-L-argininy o wzorze 8 nadmiarem kwasu, takiego jak kwas fluorowodorowy, solny, bromowodorowy lub octowy, ewentualnie w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak eter, np. czterowodorofuran lub dioksan, alkohol, np. metanol lub etanol, albo kwas octowy, w temperaturze 10—60°C, korzystnie w temperaturze pokojowej, w ciągu 1/2—24 godzin. Produkt wyosobnia się przez odparowanie rozpuszczalnika i nadmiaru kwasu, albo przez rozcieranie z odpowiednim rozpuszczalnikiem i odsączenie. Ponieważ w reakcji tej stosuje się nadmiar kwasu, przeto produkt stanowi zwykle sól addycyjna związku o wzorze 1 z kwasem, ale sól tę można łatwo przeprowadzić w wolny amid drogą zobojętnienia.

Grupę zabezpieczającą, taką jak grupa nitrowa lub oksykarbonyłowa, np. grupę benzyloksylkarbonylową lub p-nitrobenzyloksylkarbonylową, usuwa się łatwo przez hydrogenolizę, przy czym równocześnie drogą hydrogenolizy estrową grupę benzyłową, ewentualnie znajdującą się w grupie R, przeprowadza się w grupę karboksylową.

Hydrogenolizę prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, np. takim jak metanol, etanol, czterowodorofuran lub dioksan, w obecności katalizatora, takiego jak nikiel Raney'a, pallad lub platyna, w atmosferze wodoru, w temperaturze od 0°C do temperatury 10—80°C, w ciągu 2—120 godzin. Ciśnienie wodoru nie ma istotnego znaczenia i można stosować ciśnienie atmosferyczne. Po zakończeniu reakcji odsącza się katalizator i z przesączu odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując związek o wzorze 1, który ewentualnie oczyszcza się w wyżej opisany sposób.

Jak uwidoczniło na schemacie 1, związki wyjściowe o wzorze 8 wytwarza się przez odszczepianie za pomocą katalitycznej hydrogenolizy lub acydolizy podstawnika przy atomie azotu N² w związkach o wzorze 9 i następnie kondensację otrzymanego amidu NG-podstawionej-L-argininy o wzorze 10 z halogenkiem arylosulfonylu o wzorze ArSO₂X, korzystnie z chlorkiem, w obecności zasady i rozpuszczalnika. Reakcję tę prowadzi się w warunkach takich, jak kondensację amidu L-argininy z halogenkiem arylosulfonylu.

Należy podkreślić, że związki o wzorze 1, w którym R₂, R₅, R₈, R₉, R₁₀ lub R₁₁ oznaczają rodniki alkilowe, aralkilowe lub aryłowe, można wytwarzać ze związków o wzorze 1, w którym R₂, R₅, R₈, R₉, R₁₀, lub R₁₁ oznaczają atomy wodoru, przez estryfikację i odwrotnie, z estrów o wzorze 1 można znanymi sposobami przez hydrolizę wytwarzać wolne kwasy karboksylowe o wzorze 1. Te procesy estryfikacji, hydrolizy lub acydolizy prowadzi się sposobami analogicznymi do znanych reakcji tego typu.

Związki o wzorze 1 tworzą sole addycyjne z różnymi kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, a związki o wzorze 1 mające wolną grupę karboksylową, to jest gdy R_2 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} albo R_{11} oznaczają atomy wodoru, tworzą sole z zasadami nieorganicznymi lub organicznymi.

Wytworzone związki o wzorze 1 można wyosobniać w postaci wolnej lub w postaci soli, jak również w postaci farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami takimi jak kwas solny, bromowodorowy, jednowodorowy, azotowy, siarkowy, fosforowy, octowy, cytrynowy, maleinowy, bursztynowy, mlekowy, winowy, glikonowy, benzoesowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, benzenosulfonowy lub p-toluenosulfonowy itp. Można też podobnie wytwarzać farmakologicznie dopuszczalne sole, działające na wolne kwasy karboksylowe o wzorze 1 zasadami, np. wodorotlenkiem sodowym, potasowym lub amonowym, trójetyloaminą, prokainą, dwubenzylloaminą, 1-ofenaminą, N,N'-dwubenzylloetylenodwuaminą, N-etylopiperydyną. Przez działanie zasadą lub kwasem na sole otrzymuje się wolne amidy o wzorze 1.

Jak wyżej wspomniano, związki o wzorze 1 i ich sole cechuje wysoce specyficzna zdolność przeciwdziałania zakrzepicy u ssaków, jak również praktycznie całkowity brak toksyczności, toteż związki te mogą być stosowane do oznaczania trombiny we krwi i/albo do zwalczania i zapobiegania zakrzepicy. Związki te są również użyteczne jako środki zapobiegające skupianiu się płytek krwi.

Przeciwwzakrzepicową zdolność amidów wytwarzanych sposobem według wynalazku porównywane z odpowiednią zdolnością znanego środka przeciw zakrzepicy, a mianowicie estru metylowego N²-p-tolilosulfonylo-L-argininy, oznaczając czas ścinania fibrynogenu. Pomiar prowadzono w ten sposób, że próbki po 0,8 ml roztworu fibrynogenu przygotowanego przez rozpuszczenie 150 mg bydlęcego fibrynogenu (frakcja I według Gohna, produkt firmy Armour Inc) w 40 ml solanki boranowej (wartość pH 7,4), mieszano w 0,1 ml solanki boranowej o wartości pH 7,4 (próba porównawcza), albo a 0,1 ml roztworu trombiny o stężeniu 5 jednostek/nl (produkt firmy Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), utrzymując próbki w kąpielii lodowej.

Niezwłocznie po zmieszaniu mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kąpeli o temperaturze 25°C i mierzono czas krzepnięcia jako okres od chwili wprowadzenia do kąpeli o temperaturze 25°C do chwili wystąpienia pierwszych nitek włókniaka. W próbkach nie zawierających badanego leku czas ten wynosił 50—55 sekund. Wyniki prób podano w tabeli 1, przy czym wartości podane w rubryce „Stężenie potrzebne do dwukrotnego przedłużenia czasu krzepnięcia” oznacza stężenie czynnej substancji niezbędne do przedłużenia czasu krzepnięcia z 50—55 sekund do 100—110 sekund.

Dla znanego środka przeciw zakrzepicy, mianowicie estru metylowego N²-p-tolilosulfonylo-L-argininy, stężenie to wynosi 1,100 mikromoli. W tabeli 1 związki o wzorze 1 scharakteryzowane przez podanie znaczenia podstawników R i Ar oraz związku tworzącego ze związkiem o wzorze 1 sól addycyjną.

Gdy roztwór zawierający związek wytwarzany sposobem według wynalazku podawano dożylnie zwierzętom, wówczas działanie przeciwwzakrzepicowe w obiegu krwi utrzymywało się w ciągu 1—3 godzin. Okres czasu, po upływie którego zdolność przeciwwzakrzepicowa tych związków maleje do połowy, wynosi około 60 minut. W czasie tych prób zwierzęta (szczury, króliki, psy i szympanse) zachowały należyte cechy fizjologiczne.

Wartości ostrej toksyczności LD₅₀ związków o wzorze 1 oznaczono podając dożylnie samcom myszy o masie ciała około 20 g próbki badanych związków w ilości 150—600 mg na 1 kg masy ciała. Wyniki prób podano w tabeli 1.

T a b e l a 1

	Badany związek o wzorze 1		LD ₅₀ mg/kg
	Ar	R	
Wzór 11		Wzór 12	173
Wzór 13		Wzór 12	170
Wzór 14		Wzór 12	250—300
Wzór 15		Wzór 12	270
Wzór 16		Wzór 12	300

Należy nadmienić, że wartości LD₅₀ dla amidu N²-1,2-diazanaftylo-N-butylo-L-argininy oraz amidu N¹-1,2-diazanaftylo-N-metylo-N-butylo-L-argininy wynoszą mniej niż 10 mg/kg.

Zbadano również w analogicznych warunkach ostrą toksyczność LD₅₀ kilku związków zbliżonych budową do związków o wzorze 1, a znanych z opisu patentowego RFN DOS nr 2 635 548.

Związki opisane w przykładach 13, 14 i 27 tego opisu podawano samcom myszy dożylnie, stosując wyżej opisane dawki. Nieoczekiwanie okazało się, że wskaźnik LD₅₀ dla tych znanych związków przy podawaniu dożylnym wynosi zaledwie odpowiednio 5, 8 i 5—10 mg/kg. Tak więc mimo iż wskaźnik LD₅₀ dla tych związków jest przy podawaniu doustnym stosunkowo wysoki (1000—10000 mg/kg), to jednak przy podawaniu dożylnym, a więc najkorzystniejszym w przypadku schorzeń zakrzepowych (konieczność jak najszybszego zadziałania leku), toksyczność znanych związków jest niezwykle wysoka w porównaniu z toksycznością związków o wzorze 1.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być podawane ssakom, w tym również i ludziom, same lub razem ze znanymi nośnikami farmakologicznymi, przy czym ilość tych związków zależy od rodzaju związku i sposobu podawania. Związki te mogą być podawane przez wstrzykiwanie pozajelitowe w postaci roztworów zawierających i inne substancje, np. chlorek sodowy lub glikozę w takiej ilości, aby otrzymać roztwór izotoniczny.

Związki te można też podawać doustnie w postaci tabletek, kapsulek lub granulek zawierających odpowiedni nośnik, np. skrobię, cukier mlekowy itp. Można je też podawać pod język, w postaci kołaczek lub pastylek, w których czynna substancja jest zmieszana z cukrem lub syropem kukurydzianym, substancjami zapachowymi i barwnikami, a następ-

nie sprasowana. Można też podawać te związki do-
ustnie w postaci roztworów.

Dawki związków o wzorze 1 zależą od rodzaju
czynnej substancji, żadanego skutku i sposobu po-
dawania. Przy podawaniu pozajelitowym dawka
dzienna wynosi zwykle 10–50 mg/kg, a dawka do-
ustna 10–500 mg/kg.

Przykład I.

(A) Ester benzylowy NG-nitro-N²-/III-rzęd.butoksy-
karbonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyny.

Do roztworu 28,4 g NG-nitro-N²-/III-rzęd.butoksy-
karbonylo/-L-argininy w 450 ml bezwodnego cztero-
wodorofuranu dodaje się kolejno, mieszając 12,4 ml
trójetiloaminy i 12,4 ml chloromrówczanu izobutyłu,
przy czym mieszaninę utrzymuje się w temperaturze
–5°C. Po upływie 15 minut dodaje się 35,0 g
p-toluenosulfonianu estru benzylowego N-butylogli-
cyny, 12,4 ml trójetiloaminy oraz bezwodnego czte-
rowodorofuranu i miesza w temperaturze –5°C w
ciągu 15 minut.

Następnie ogrzewa się mieszaninę do temperatury
pokojowej, odparowuje rozpuszczalnik, pozostałość
rozpuszcza się w 400 ml octanu etylu i płucze kolejno
200 ml wody, 100 ml 5% roztworu wodorowęglanu
sodowego, 100 ml 10% roztworu kwasu cytrynowego
i 200 ml wody. Otrzymany roztwór w octanie etylu
suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, od-
parowuje rozpuszczalnik, pozostałość rozpuszcza w
20 ml chloroformu i podaje na kolumnę 80 cm × 6 cm
z 500 g żelu krzemionkowego wypełnioną chloroformem.
Produkt eluuje się najpierw chloroformem,
a następnie 3% roztworem metanolu w chloroformie.
Frację wyeluowaną roztworem metanolu w
chloroformie odparowuje się do sucha, otrzymując
26,0 g (56% wydajności teoretycznej) estru benzy-
lowego NG-nitro-N²-/III-rzęd.butoksykarbonylo/-L-
arginylo-N-butyloglicyny o konsystencji syropu.
Widmo produktu w podczerwieni (KBr): 3300, 1740
i 1690 cm⁻¹.

(B) Chlorowodorek estru benzylowego NG-nitro-
-L-arginylo-N-butyloglicyny.

Do roztworu 26,0 g estru benzylowego NG-nitro-
-N²-/III-rzęd.butoksykarbonylo/-L-arginylo-N-buty-
loglicyny w 50 ml octanu etylu dodaje się w tem-
peraturze 0°C 80 ml 10% roztworu bezwodnego chlo-
rowodoru w octanie etylu. Po upływie 3 godzin
dodaje się 200 ml bezwodnego estru etylowego, po-
wodując wytrącanie się oleistego, lepkiego produktu.
Produkt ten odsącza się i przemywa bezwodnym
estrem etylowym, otrzymując 20,8 g chlorowodoru
estru benzylowego NG-nitro-L-arginylo-N-butylogli-
cyny o konsystencji bezpostaciowego ciała stałego.

(C) Ester benzylowy NG-nitro-N²-/3-cykloheksy-
lo-4-metoksyfenylosulfonylo/-L-arginylo-N-butylo-
glicyny.

Do roztworu 2,33 g chlorowodoru estru benzylo-
wego NG-nitro-L-arginylo-N-butyloglicyny w 10 ml
wody i 40 ml dioksanu dodaje się w temperaturze
5°C kolejno 1,26 g wodorowęglanu sodowego i 2,2 g
chlorku 3-cykloheksylo-4-metoksyfenylosulfonylu,
po czym miesza się w temperaturze pokojowej w
ciągu 3 godzin.

Następnie odparowuje się rozpuszczalnik, pozos-
tałość rozpuszcza w 100 ml octanu etylu i płucze

kolejno 10 ml 1n kwasu solnego, 20 ml wody, 20 ml
5% roztworu wodorowęglanu sodowego i 10 ml wo-
dy, po czym roztwór suszy się nad bezwodnym siar-
czanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Po-
zostałość chromatografuje się na kolumnie z 50 g
żelu krzemionkowego wypełnionej chloroformem,
płucze chloroformem i eluuje 3% roztworem meta-
nolu w chloroformie. Frację wyeluowaną roztwo-
rem metanolu w chloroformie odparowuje się, otrzy-
mując 2,6 g (77% wydajności teoretycznej) estru
benzylowego NG-nitro-N²-/3-cykloheksylo-4-meto-
ksyfenylosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyny
o konsystencji bezpostaciowego ciała stałego.

Widmo produktu w podczerwieni (KBr): 3300,
2920, 1740, 1640 i 1250 cm⁻¹.

Analiza. Wzór sumaryczny: C₂₂H₄₀O₈N₆S

Znaleziono: 56,95% C, 6,87% H, 12,46% N.

Obliczono: 56,49% C, 6,63% H, 12,38% N.

(D) N²-/3-cykloheksylo-4-metoksyfenylosulfonylo/-
-L-arginylo-N-butyloglicyna

Do roztworu 3,00 g estru benzylowego NG-nitro-
-N²-/3-cykloheksylo-4-metoksyfenylosulfonylo/-L-
arginylo-N-butyloglicyny w 50 ml etanolu z dodat-
kiem 10 ml kwasu octowego i 10 ml wody dodaje
się 0,5 g czerni palladowej i mieszaninę wytrząsa
się w atmosferze wodoru w temperaturze pokojowej
w ciągu 50 godzin, po czym odsącza się katalizator
i przesącza odparowuje do sucha. Pozostałość prze-
mywa się kilkakrotnie bezwodnym estrem etylowym
i chromatografuje na 80 ml żywicznego wymienia-
czajowego Daiaiem SK 102 (postać H⁺) wypełnio-
nego wodą. Płucze się wodą, eluuje 3% roztworem
wodorotlenku amonowego i frację główną odparowu-
je do sucha, otrzymując 1,5 g (72% wydajności
teoretycznej) N²-/3-cykloheksylo-4-metoksyfenylo-
sulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyny o konsystencji
bezpostaciowego ciała stałego.

Widmo produktu w podczerwieni (KBr): 3350,
2920, 1630 i 1250 cm⁻¹.

Analiza. Wzór sumaryczny: C₂₃H₄₁N₆O₈S₁.

Znaleziono: 55,32% C, 7,39% H, 12,84% N.

Obliczono: 55,63% C, 7,66% H, 12,98% N.

Przykład II.

(A) Ester etylowy kwasu 1-[NG-nitro-N²-/3-cyklo-
heksylo-4-metoksyfenylosulfonylo/-L-arginylo]-4-
-metylopiperydynokarboksylowego-2

Do roztworu 2,05 g chlorowodoru estru etylowego
kwasu 1-/NG-nitro-L-arginylo/-4-metylopiperydino-
karboksylowego-2 i 1,26 g NaHCO₃ w 10 ml wody
i 40 ml dioksanu dodaje się porcjami w temperaturze
0°C 2,2 g chlorku 3-cykloheksylo-4-metoksyben-
zylosulfonylu, po czym miesza się w pokojowej tem-
peraturze w ciągu nocy, a następnie odparowuje do
sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml octanu
etyl, płucze roztwór kolejno 10% kwasem cytry-
nowym, nasyconym roztworem NaCl, nasyconym
roztworem NaHCO₃ i ponownie nasyconym roztwo-
rem NaCl, po czym odparowuje. Pozostałość chro-
matografuje się na żelu krzemionkowym wypełnio-
nym chloroformem, eluuje chloroformem zawiera-
jącym 3% metanolu. Główną frację odparowuje
się do sucha, otrzymując 2,6 g estru etylowego kwa-
su 1-[NG-nitro-N²-/3-cykloheksylo-1-metoksyben-
nosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarbo-
ksylowego-2.

Widmo produktu w podczerwieni (KBr): 3400, 1735, 1635, i 1250 cm^{-1} .

(B) Octan estru etylowego kwasu 1-[N²-/3-cykloheksylo-4-metoksyfenylosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowego-2

Do roztworu 2,6 g estru etylowego kwasu 1-[NG-nitro-N²-/3-cykloheksylo-4-metoksyfenylosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowego-2 w 40 ml etanolu, 10 ml wody i 20 ml kwasu octowego dodaje się 0,5 g czerni palladowej i mieszaninę wytrząsa w atmosferze wodoru w temperaturze pokojowej w ciągu 15 godzin, po czym odsąca się katalizator i przesącz odparowuje, otrzymując oleisty produkt. Produkt ten przekrystalizowuje się etanolem z estrem dwuetylowym, otrzymując 2,4 g octanu estru etylowego kwasu 1-[N²-/3-cykloheksylo-4-metoksyfenylosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowego-2.

(C) Kwas 1-[N²-/3-cykloheksylo-4-metoksyfenylosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowy-2

Roztwór 2,4 g octanu estru etylowego kwasu 1-[N²/3-cykloheksylo-4-metoksyfenylosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowego-2 w 10 ml etanolu i 10 ml 1n roztworu NaOH miesza

się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, po czym odparowuje i pozostałość rozpuszcza w 10 ml wody. Otrzymany roztwór zobojętnia się 2n HCl, otrzymując osad o barwie białej i o konsystencji gumy. Produkt ten rozpuszcza się w 150 ml chloroformu, roztwór przemywa nasyconym roztworem NaCl, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,52 g kwasu 1-[N²-/3-cykloheksylo-4-metoksyfenylosulfonylo-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowego-2 o konsystencji bezpostaciowego ciała stałego.

Widmo produktu w podczerwieni (KBr): 3350, 2920, 1620 i 1250 cm^{-1} .

Analiza. Wzór sumaryczny: $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{N}_5\text{S}$

Znaleziono: 56,60% C, 7,49% H, 12,70% N.

Obliczono: 56,51% C, 7,53% H, 12,68% N.

Sposobami podanymi w przykładach I—II wytworzono amidy N²-arylosulfonylo-L-argininy oraz ich sole addycyjne z kwasami podane w tablicy 2. W tablicy tej podano również wyniki prób przeprowadzonych z tymi związkami w sposób wyżej opisany, a także, wyniki analizy otrzymanych związków o wzorze 1.

Tabela 2

Numer próby	Znaczenie podstawników we wzorze 1			Stężenie (mikromola) niezbędne dla przedłużenia czasu koagulacji	Właściwości fizyczne produktu	Analiza elementarna. Wiersz górny wartości obliczono i wiersz dolny wartości znalezione			Widmo produktu w podczerwieni (KBr) cm^{-1}
	Ar.	R	kwas tworzący sól addycyjną związku o wzorze 1			% C	% H	% N	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Wzór 17	Wzór 18	—	20		53,82 53,59	6,21 6,11	13,08 12,78	3350, 1630 1270, 1160
2	Wzór 19	Wzór 20	—	38		57,02 56,69	6,81 6,65	12,79 12,84	3400, 1650 1260
3	Wzór 21	Wzór 20	—	5		55,65 55,32	7,66 7,39	12,98 12,84	3350, 2920 1650, 1250
4	Wzór 22	Wzór 20	—			49,57 49,24	6,66 6,79	17,34 17,48	3400, 1640 1530, 1160
5	Wzór 23	Wzór 20	—			50,89 50,79	5,96 5,98	14,13 13,86	3499, 1740 1630
6	Wzór 24	Wzór 20	—	19		52,70 52,66	6,32 6,19	17,56 17,82	3400, 1620, 1380
7	Wzór 25	Wzór 18	—			54,32 54,08	5,70 5,96	15,84 15,73	3400, 1635, 1510
8	Wzór 26	Wzór 20	—			52,44 52,43	5,69 5,86	12,74 12,68	3400, 1630, 1290
9	Wzór 27	Wzór 28	1/2 H ₂ SO ₄			50,49 50,22	4,07 4,18	11,78 11,51	3350, 1735, 1620
10	Wzór 27	Wzór 18	—	0,45		51,57 51,35	5,46 5,63	13,08 12,86	3400, 1630, 1280
11	Wzór 29	Wzór 18	—			48,66 48,85	5,15 5,03	12,34 12,05	3400, 1625, 1270

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
12	Wzór 27	Wzór 20	—			54,01 53,78	5,86 5,97	13,12 12,96	3350, 1640, 1270
13	Wzór 30	Wzór 18	—			54,22 54,08	5,50 5,36	13,18 12,95	3400, 1700, 1635
14	Wzór 31	Wzór 32	—	0,7		55,00 54,86	7,28 7,28	12,34 12,49	3400, 2920, 1630
15	Wzór 33	Wzór 32	—			54,23 54,25	7,10 7,08	12,65 12,86	3350, 1625, 1380 1150
16	Wzór 34	Wzór 32	—	1,5		56,33 56,39	6,48 6,52	12,17 12,07	3350, 1640, 1260
17	Wzór 35	Wzór 32	—			57,44 57,63	6,12 5,99	12,88 12,76	3400, 1630, 1150
18	Wzór 26	Wzór 32	—			51,78 52,13	5,41 5,49	12,12 12,08	3350, 1640, 1250
19	Wzór 21	Wzór 36	—			55,40 55,27	6,62 6,81	12,43 12,25	3400, 1630, 1260
20	Wzór 26	Wzór 37	1/2 H ₂ SO ₃			48,34 48,56	5,41 5,46	10,44 10,33	3400, 1740, 1630
21	Wzór 31	Wzór 38	—	0,1		56,60 56,51	7,49 7,53	12,70 12,68	3350, 2920, 1620 1250
22	Wzór 33	Wzór 38	—	2,5		55,84 56,07	7,31 7,46	13,05 13,08	3350, 1620, 1380 1150
23	Wzór 39	Wzór 38	—			57,23 57,15	6,47 6,70	12,84 12,75	3350, 1620, 1260 1155
24	Wzór 26	Wzór 38	—	0,1		53,46 53,55	5,56 5,63	12,47 12,51	3400, 1625, 1460 1165
25	Wzór 35	Wzór 38	—	0,1		59,18 59,08	6,30 6,52	13,27 13,36	3350, 1610, 1140
26	Wzór 27	Wzór 40	—			51,77 52,05	5,10 5,08	13,13 12,98	3400, 1640, 1160
27	Wzór 41	Wzór 42	—			53,65 53,88	5,22 5,36	12,51 12,40	3400, 1710, 1630
28	Wzór 24	Wzór 38	—	0,5		53,86 54,08	6,16 6,07	17,13 17,39	3375, 1620, 1460 1290
29	Wzór 38	Wzór 43	—			57,32 57,27	7,66 7,68	12,38 12,45	3400, 1620, 1250
30	Wzór 31	Wzór 44'	—	5		56,60 56,82	7,49 7,36	12,70 12,86	3400, 1620, 1140
31	Wzór 39	Wzór 45	CH ₃ COOH			56,85 56,69	6,84 7,15	11,05 10,88	3400, 1740, 1635
32	Wzór 46	Wzór 38	—	0,5	proszek	54,74 54,81	6,39 6,53	16,66 16,45	3380, 1620, 1460 1365
33	Wzór 47	Wzór 38	—	0,1	proszek	54,74 54,50	6,39 6,25	16,66 16,85	3400, 1620, 1460 1380
34	Wzór 48	Wzór 38	—	0,25	proszek	54,74 54,80	6,39 6,37	16,66 16,51	3380, 1620, 1380 1160
35	Wzór 49	Wzór 38	—	2	proszek	54,74 54,89	6,39 6,42	16,66 16,63	3380, 1620, 1380 1285
36	Wzór 50	Wzór 38	—		proszek	55,58 55,43	6,61 6,86	16,21 16,22	3350, 1620, 1380 1150
37	Wzór 51	Wzór 38	—		proszek	55,58 55,75	6,61 6,65	16,21 16,24	3375, 1620, 1460 1380

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
38	Wzór 47	Wzór 32			proszek	53,06 52,81	6,20 6,15	16,14 16,23	3400, 1630, 1385 1130
39	Wzór 47	Wzór 18				51,00 50,86	6,11 6,08	16,99 17,25	3380, 1620, 1380 1120
40	Wzór 51	Wzór 32				53,91 53,76	6,41 6,53	15,72 15,81	3400, 1620, 1380 1130
41	Wzór 51	Wzór 46				51,95 52,21	6,34 6,35	16,55 16,45	3375, 1625, 1380 1120
42	Wzór 52	Wzór 53	—		proszek	54,20 54,00	7,32 7,17	16,49 16,28	3360, 1600 (szerokie), 1150
43	Wzór 54	Wzór 53	—		proszek	50,31 50,01	6,45 6,28	18,53 18,42	3350, 1600 (szerokie), 1155
44	Wzór 54	Wzór 53	—		proszek	54,20 54,11	7,32 7,11	16,49 16,28	3350, 1610 (szerokie), 1155
45	Wzór 56	Wzór 53	—		proszek	52,15 52,00	6,88 6,80	14,48 14,21	3350, 1610 (szerokie), 1160
46	Wzór 57	Wzór 53	—		proszek	50,49 50,65	6,66 6,51	14,02 14,32	3350, 1620 (szerokie), 1155
47	Wzór 58	Wzór 53	—		proszek	50,49 50,28	6,66 6,35	14,02 13,89	3300, (szerokie) 1600, (szerokie), 1155
48	Wzór 59	Wzór 53	—		proszek	53,61 53,42	6,56 6,38	13,03 13,01	3300 (szerokie), 1600 (szerokie), 1155
49	Wzór 60	Wzór 53	—		proszek	55,26 55,36	6,76 6,87	13,43 13,21	3360, (szerokie) 1610, (szerokie) 1155
50	Wzór 61	Wzór 53	—		proszek	55,26 55,11	6,76 6,67	13,43 13,39	3350 (szerokie), 1610, (szerokie), 1155
51	Wzór 62	Wzór 20	—	8		56,39 56,28	7,82 6,69	12,68 12,51	3400, 1630, 1260
52	Wzór 26	Wzór 18	—	0,35		53,16 53,01	5,62 5,78	13,48 13,46	3400, 1625, 1280
53	Wzór 35	Wzór 18	—	0,4		55,68 55,71	6,04 6,00	13,53 13,39	3400, 1630, 1160
54	Wzór 25	Wzór 63	—			49,39 49,51	5,92 5,88	16,46 16,32	3360 (szerokie) 1620, 1155
55	Wzór 38	Wzór 64	—			48,22 47,99	5,23 5,21	11,72 11,56	3360 (szerokie), 1620, 1155
56	Wzór 65	Wzór 66	—			59,24 59,24	5,86 5,77	12,34 12,33	3360 (szerokie), 1620, 1152
57	Wzór 67	Wzór 68	—			54,74 54,69	6,39 6,27	16,66 16,39	3380, 1620, 1375
58	Wzór 69	Wzór 70	—			57,52 57,48	7,33 7,42	12,42 12,39	3400, 1740, 1630
59	Wzór 67	Wzór 71	—			50,36 50,41	6,15 6,21	16,02 16,11	3400, 1630, 1380 1120
60	Wzór 67	Wzór 72	—			50,36 50,28	6,15 6,09	16,02 15,98	3400, 1630, 1380 1120
61	Wzór 73	Wzór 53	—			53,10 52,93	7,09 7,20	14,08 14,00	3300 (szerokie), 1630, 1160
62	Wzór 74	Wzór 53	—			53,98 53,77	7,29 7,18	13,69 13,60	3300 (szerokie), 1620 1160
63	Wzór 75	Wzór 63	—	0,8		53,98 53,71	9,29 7,21	13,69 13,28	3300 (szerokie), 1620 1155

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
64	Wzór 75	Wzór 32	—			52,35 52,27	7,07 7,19	13,27 13,00	3370, 1630, 1255 1155
65	Wzór 76	Wzór 53	—			54,83 54,95	7,48 7,46	13,32 13,41	3350 (szerokie), 1620 1155
66	Wzór 77	Wzór 78	—	1,5		52,35 52,41	7,07 7,15	12,27 12,46	3380, 1630, 1255 1135
67	Wzór 79	Wzór 18	—	6,4		51,24 51,31	7,23 7,46	13,58 13,29	3350, 1630, 1250 1150
68	Wzór 80	Wzór 18	—	13		51,24 51,38	7,23 7,15	13,58 13,62	3350, 1630, 1255 1155
69	Wzór 80	Wzór 78	—	2		53,21 53,16	7,26 7,05	12,93 12,91	3400, 1635, 1260 1160
70	Wzór 80	Wzór 53	—	0,75	1	54,83 54,97	7,48 7,48	13,32 13,36	3400, 1630, 1260 1160
71	Wzór 81	Wzór 78	—	4		53,21 52,93	7,26 7,31	12,93 13,15	3375, 1630, 1255 1145
72	Wzór 82	Wzór 18	—			48,73 48,93	6,82 6,90	13,53 13,48	3300, 1620, 1110
73	Wzór 82	Wzór 53	—			52,35 52,46	7,09 7,08	13,27 13,11	3350, 1610, 1140
74	Wzór 83	Wzór 53	—			55,21 53,11	7,26 7,56	12,93 12,78	3365, 1620, 1245 1150
75	Wzór 84	Wzór 53	—			55,63 55,49	7,66 7,54	12,98 13,01	3350, 1610, 1400 1140
76	Wzór 85	Wzór 53	—			56,39 56,43	7,83 7,85	12,65 12,49	3350, 1620, 1380 1150
77	Wzór 85	Wzór 78	—	3		54,81 54,76	7,61 7,60	12,29 12,35	3350, 1630, 1145
78	Wzór 86	Wzór 53	—			53,99 54,15	7,29 7,28	13,69 13,58	3400, 1630, 1150
79	Wzór 80	Wzór 87	CH ₃ COOH			54,79 54,86	7,72 7,54	11,41 11,46	3400, 1740, 1630
80	Wzór 88	Wzór 53	—			54,23 54,48	7,10 7,04	12,65 12,65	3400, 1680, 1630 1150
81	Wzór 89	Wzór 53	—			47,58 47,36	6,08 6,15	12,06 12,08	3350, 1630, 1150
82	Wzór 90	Wzór 53	—			52,35 52,19	7,07 7,02	13,27 13,41	3420, 1630, 1270 1165
83	Wzór 91	Wzór 53	—			55,55 55,73	7,77 7,68	12,00 11,99	3410, 1630, 1290 1170
84	Wzór 92	Wzór 53	—			55,55 55,64	7,77 7,96	12,00 11,82	3420, 1650, 1260 1165
85	Wzór 93	Wzór 78	—			54,07 54,05	7,56 7,81	11,68 11,43	3350, 1630, 1160
86	Wzór 94	Wzór 53	—			51,68 51,44	7,06 7,12	12,56 12,67	3350, 1630, 1380 1090
87	Wzór 94	Wzór 53	—	0,9		52,51 51,99	7,24 7,15	12,25 12,30	3350, 1630, 1460 1090
88	Wzór 94	Wzór 18	—			49,17 49,31	7,01 7,13	12,47 12,52	3300, 1630, 1400 1090
89	Wzór 94	Wzór 95	—			52,33 52,47	7,55 7,23	12,21 12,31	3350, 1630, 1460

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
90	Wzór 94	Wzór 96	—			52,33 52,51	7,55 7,61	12,21 12,18	3400, 1620, 1095
91	Wzór 97	Wzór 98	—			54,07 54,12	7,56 7,34	11,58 11,52	3350, 1620, 1090
92	Wzór 97	Wzór 99	—			53,31 53,28	7,40 7,28	11,96 11,77	3350, 1620, 1450
93	Wzór 97	Wzór 100	—			55,33 55,49	6,80 6,71	11,53 11,51	3370, 1635, 1580 1090
94	Wzór 97	Wzór 101				55,33 55,21	6,80 6,75	11,53 11,34	3350, 1620, 1455 1090
95	Wzór 102	Wzór 53	—	0,8		53,30 53,41	7,41 7,42	11,96 12,03	3350, 1620, 1455 1090
96	Wzór 103	Wzór 53	—			54,06 54,16	7,58 7,69	11,68 11,70	3350, 1625, 1460 1090
97	Wzór 104	Wzór 53	—	5		50,25 50,39	6,85 6,79	12,21 12,30	3400, 1630, 1455, 1090
98	Wzór 105	Wzór 53	—			45,28 45,46	6,02 5,95	11,00 11,26	3400, 1620, 1080
99	Wzór 106	Wzór 53	—	4		51,09 51,20	7,05 7,14	11,92 11,87	3375, 1620, 1455 1090
100	Wzór 107	Wzór 18	—			46,69 46,48	6,30 6,41	11,84 11,88	3400, 1720, 1630 1080
101	Wzór 97	Wzór 87	CH ₃ COOH			52,79 52,83	7,49 7,65	10,62 10,43	3400, 1735, 1625
102	Wzór 108	Wzór 53	—			54,83 54,15	7,48 7,03	13,32 13,85	5300, 1625, 1160
103	Wzór 109	Wzór 53		0,2		53,98 53,77	7,29 7,09	13,69 13,38	5340, 1620, 1380 1155
104	Wzór 110	Wzór 53		0,1		53,98 53,79	7,29 7,11	13,69 13,81	5340, 1610, 1380 1155
105	Wzór 111	Wzór 53		0,65		53,10 53,00	7,09 7,00	14,08 14,00	5350, 1620, 1380 1155
106	Wzór 112	Wzór 53				53,98 53,71	7,29 7,08	13,69 13,72	3350, 1620, 1380 1155
107	Wzór 113	Wzór 53		0,6		53,98 53,92	7,29 7,33	13,69 13,60	3300, 1600, 1380 1130
108	Wzór 114	Wzór 53				53,10 53,08	7,09 7,09	14,08 14,11	3350, 1620, 1380 1150
109	Wzór 115	Wzór 53				55,65 55,59	7,66 7,74	12,98 12,99	3320, 1620, 1380 1150
110	Wzór 116	Wzór 53		0,2		54,83 54,80	7,48 7,53	13,32 13,30	3300, 1630, 1380 1150
111	Wzór 117	Wzór 53				56,39 56,51	7,83 7,78	12,65 12,56	3350, 1620, 1460 1155
112	Wzór 118	Wzór 53				57,80 57,85	8,14 8,69	12,04 11,98	3350, 1620, 1380 1140
113	Wzór 119	Wzór 53		0,1		54,83 54,81	7,48 7,52	13,32 13,27	3350, 1615, 1380 1150
114	Wzór 120	Wzór 53		0,5		53,98 53,99	7,29 7,36	13,69 13,71	3350, 1610, 1380 1150
115	Wzór 121	Wzór 53				53,21 53,39	7,26 7,30	12,93 12,88	3350, 1620, 1360 1155

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
116	Wzór 122	Wzór 53				53,02 53,15	7,60 7,57	12,88 12,86	3350, 1620, 1380 1160
117	Wzór 123	Wzór 53		0,75		52,51 53,36	7,24 7,35	12,25 12,01	3330, 1620, 1380 1160
118	Wzór 124	Wzór 53		0,55		53,30 53,36	7,41 7,35	11,96 12,01	3330, 1620, 1380 1160
119	Wzór 125	Wzór 53				51,69 51,75	7,05 7,00	12,56 12,56	3350, 1630, 1380 1100
120	Wzór 116	Wzór 53		2		50,81 50,79	6,86 6,91	12,88 12,84	3350, 1610, 1380 1160
121	Wzór 111	Wzór 136				53,98 54,15	7,29 7,26	13,69 13,76	3400, 1620, 1150
122	Wzór 94	Wzór 128		0,25		52,51 52,41	7,24 7,04	12,25 12,05	3350, 1620, 1380 1160
123	Wzór 111	Wzór 128		0,25		53,98 53,66	7,29 7,11	13,69 13,23	3300, 1620, 1380 1155
124	Wzór 124	Wzór 128				54,06 53,90	7,58 7,48	11,68 11,58	3350, 1620, 1380 1155
125	Wzór 97	Wzór 128				53,30 53,21	7,41 7,18	11,96 11,89	3350, 1620, 1380 1155
126	Wzór 111	Wzór 129				54,83 54,71	7,48 7,23	13,32 13,11	3350, 1620, 1380 1150
127	Wzór 84	Wzór 128				55,63 55,56	6,66 7,58	12,98 12,79	3360, 1620, 1380 1150
128	Wzór 130	Wzór 53				54,83 54,90	7,48 7,41	13,32 13,29	3340, 1620, 1380 1150
129	Wzór 131	Wzór 53				54,83 54,77	7,48 7,50	13,32 13,35	3350, 1620, 1385 1140

Przykład III.

(A) 1-[N²-/3-metylo-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolino-sulfonylo/-NG-nitro-L-arginylo]-4-metylopiperydy-nokarboksylan-2 etylu

Do roztworu 4,08 g chlorowodoru 1-/NG-nitro-L-arginylo/-4-metylopiperydy-nokarboksylanu-2 etylu i 3,03 g trójetyleaminy w 200 ml chloroformu dodaje się porcjami, w trakcie intensywnego mieszania, 3,69 g chlorku 3-metylo-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinosulfonylu, utrzymując temperaturę 5°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 5 godzin, a następnie przemywa nasyconym roztworem NaCl i suszy nad bezwodnym siarczanem sodu. Po odparowaniu chloroformowego roztworu pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym w chloroformie, stosując jako eluent chloroform zawierający 30% metanolu. Największą frakcję odparowuje się do sucha, otrzymując 3,61 g (62% wydajności teoretycznej) produktu tytułowego jako bezpostaciową substancję stałą.

Widmo JR (KBr) 3400, 1730, 1635 cm⁻¹

Widmo NMR (CD₃OD) δ (ppm): 6,5 (1H, t), 7,1 (1H, d), 7,4 (1H, d).

(B) Octan 1-[N²-metylo-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydy-nokarboksylanu-2 etylu.

Do roztworu 3,00 g produktu z punktu A w 100 ml etanolu i 20 ml kwasu octowego dodaje się 0,9 g palladu na węglu, po czym mieszaninę wytrząsa się w atmosferze wodoru i w temperaturze pokojowej w ciągu 15 godzin. Roztwór przesącza się w celu usunięcia katalizatora i odparowuje, otrzymując oleistą substancję. Po krystalizacji z mieszaniny etanolu i eteru etylowego otrzymuje się 2,38 g (78% wydajności teoretycznej) tytułowego produktu.

(C) Kwas 1-[N²-/3-metylo-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydy-nokarboksylowy-2.

Roztwór 2,0 g produktu z punktu (B) w 20 ml etanolu i 10 ml roztworu NaOH miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, po czym mieszaninę reakcyjną zobojętnia się 2n HCl i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując żywicowaty osad, który ekstrahuje się trzykrotnie 150 ml chloroformu. Chloroformowy roztwór przemywa się nasyconym roztworem NaCl, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,45 g (85% wydajności teoretycznej) tytułowego związku jako bezpostaciową substancję stałą.

Widmo JR (KBr): 3400, 1620, 1460, 1380 cm⁻¹

Analiza elementarna dla C₂₈H₃₆O₅N₆S (%)

Obliczono: C 54,31, H 7,13, N 16,52

Stwierdzono: C 54,09, H 7,00, N 16,80

Poniższy przykład ilustruje wytwarzanie jednego ze związków o wzorze 1 w postaci wolnego kwasu drożdż hydrolyzu odpowiedniego estru.

Przykład IV. N²-2-dwubenzotienylosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/-glicyna.

Roztwór 5,5 g estru etylowego N²-2-dwubenzotienylosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/-glicyny w 15 ml metanolu wraz z 15 ml 2 n NaOH ogrzewa się do temperatury 40°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 10 godzin, po czym stęża i chromatografuje na żywicznym wymienniaczu jonowym Daiaion SK 102 (postać H⁺) wypełnionym wodą i przemitym etanolem z wodą (1:4). Eluuje się mieszaninę etanolu z wodą i NH₄OK (10:9:1), główną frakcję odparowuje się do sucha i przemywa eterem etylowym, otrzymując 3,05 g (62% wydajności teoretycznej) N²-2-dwubenzotienylosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/-glicyny o konsystencji bezpostaciowego ciała stałego.

Widmo produktu w podczerwieni (KBr): 3400, 1630, 1280 cm⁻¹.

Analiza. Wzór sumaryczny: C₂₃H₂₉O₆N₅S₂.

Znaleziono: 51,57% C, 5,46% H, 13,08% N

Obliczono: 51,35% C, 5,63% H, 12,86% N

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych amidów N₂-arylosulfonylo-L-argininy o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ oznacza rodnik alkilowy, alkoksyalilowy, alkitioalkilowy lub alkilosulfinyloalkilowy o 2—10 atomach węgla, rodnik aryloalkilowy o 7—15 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o 3—10 atomach węgla lub rodnik cykloalkiloalkiloalkilowy o 4—10 atomach węgla, R₂ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, R₃ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, n oznacza zero lub 1, a Ar oznacza grupę fenyłową podstawioną co najmniej jednym podstawnikiem takim, jak rodnik aminowy, rodnik alkiloaminowy, acyloaminowy lub hydroksyalilowy o 1—10 atomach węgla lub rodnik fenyloalkilowy o 7—10 atomach węgla, lub też Ar oznacza grupę fenyłową podstawioną co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak rodnik hydroksylowy, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla lub rodnik alkoksylowy o 1—10 atomach węgla oraz co najmniej jednym podstawnikiem, takim, jak rodnik aryloalkilowy o 7—12 atomach węgla, rodnik alkilokarbonylowy o 2—6 atomach węgla lub rodnik fenylowy, lub też Ar oznacza grupę fenoksyfenyłową, dwubenzotienyloową, 9,9-dwuketobenzotienyloową, fenoksatiinyloową, chinolilową, chinoksalinyloową, ftalazyinyloową, 1,2,3,4-tetrahydrochinolilową lub akrydynyloową, które to grupy są ewentualnie podstawione jednym lub większą liczbą takich podstawników, jak rodnik hydroksylowy, rodnik alkoksylowy o 1—10 atomach węgla lub rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, lub też Ar oznacza grupę cykloalkilofenyłową o 9—14 atomach węgla, grupę fluoerenyloową, grupę tioksantenyloową lub grupę 2H-chromenyloową, które to grupy są ewentualnie podstawione jednym lub większą

liczbą takich podstawników, jak rodnik hydroksylowy, rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, rodnik alkoksylowy o 1—10 atomach węgla lub grupa keto, lub też Ar oznacza grupę fenyłową podstawioną co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak rodnik alkilowy, alkoksyalilowy, chlorowcoalkoksylowy, alkoksyalilokoksylowy lub alkoksyalilokarbonyloalkoksylowy o 3—7 atomach węgla, i ewentualnie podstawioną jeszcze co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak rodnik metylowy, etylowy, metoksyowy, etoksyowy lub hydroksylowy lub atom chlorowca, a także farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, **znamienny tym**, że z podstawionego przy atomie azotu N^G amidu N²-arylosulfonylo-L-argininy o ogólnym wzorze 8, w którym R i Ar mają wyżej podane znaczenie, a R' i R'' oznaczają atomy wodoru lub grupy zabezpieczające grupę guanidynową, przy czym co najmniej jeden z podstawników R' i R'' oznacza grupę zabezpieczającą grupę guanidynową, za pomocą acydolizy lub hydrogenolizy odszczepia się podstawnik przy guanidynowym atomie azotu N^G i otrzymany produkt ewentualnie poddaje hydrolizie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 8, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się działaniu nadmiaru kwasu w temperaturze od -10°C do 100°C.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces hydrogenolizy prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, w atmosferze wodoru, w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika i w obecności katalizatora aktywującego wodor.

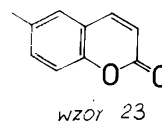
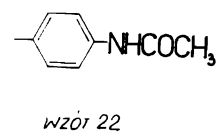
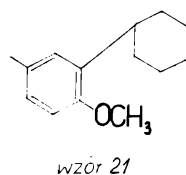
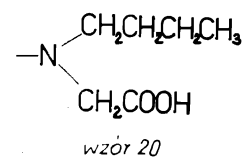
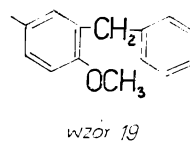
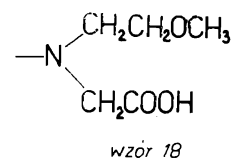
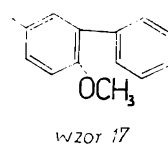
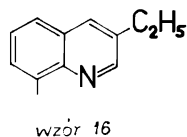
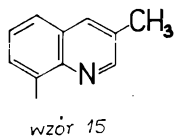
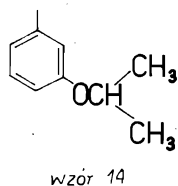
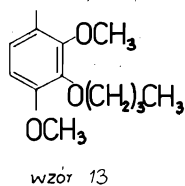
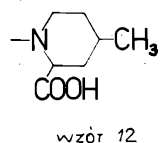
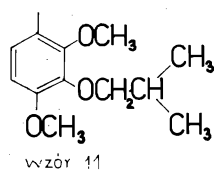
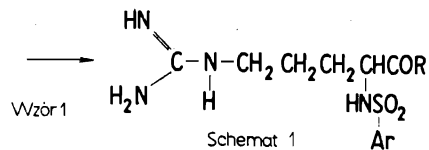
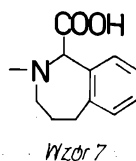
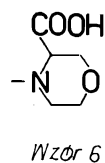
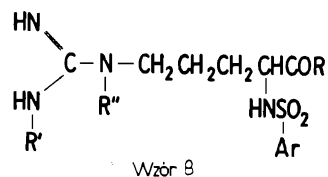
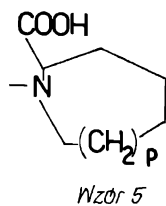
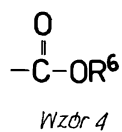
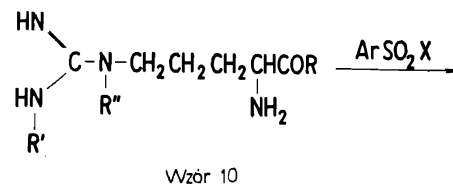
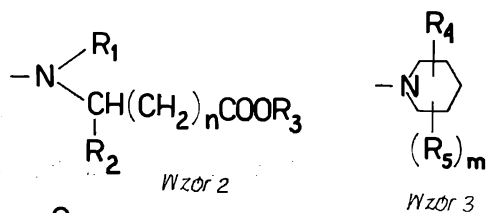
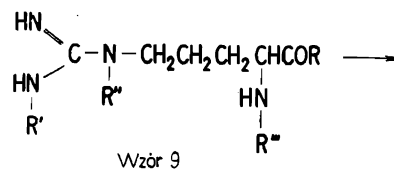
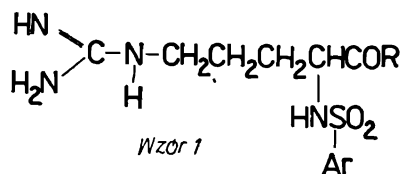
4. Sposób wytwarzania nowych amidów N²-arylosulfonylo-L-argininy o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ oznacza rodnik alkilowy, alkoksyalilowy, alkitioalkilowy lub alkilosulfinyloalkilowy o 2—10 atomach węgla, rodnik aryloalkilowy o 7—15 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o 3—10 atomach węgla lub rodnik cykloalkiloalkiloalkilowy o 4—10 atomach węgla, rodnik furfurylowy, rodnik tetrahydrofurfurylowy lub rodnik tetrahydro-4-piranylo-metylowy, R₂ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, R₃ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla a n oznacza zero lub 1, względnie R oznacza grupę o wzorze 3, w którym R₄ oznacza grupę o wzorze 4, w którym R₄ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, każdy z podstawników R₅ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, a m oznacza zero, 1 lub 2, przy czym R₄ przyłączony jest w pozycji 2 lub 3 pierścienia, a R₅ może być przyłączony w pozycji 2, 3, 4, 5 lub 6 pierścienia, względnie R oznacza grupę o wzorze 5, w którym p oznacza 1 lub 2, względnie R oznacza grupę o wzorze 6 lub grupę o wzorze 7, a Ar oznacza grupę fenyłową podstawioną co najmniej jednym podstawnikiem takim jak rodnik aminowy, rodnik alkiloaminowy, acyloaminowy lub hydroksyalilowy o 1—10 atomach węgla lub rodnik fenyloalkilowy o 7—10 atomach węgla, lub też Ar oznacza grupę fenyłową podstawioną co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak rodnik hydroksy-

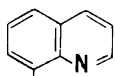
lowy, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla lub rodnik alkoksylowy o 1—10 atomach węgla oraz co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak rodnik aryloalkilowy o 7—12 atomach węgla, rodnik alkilokarbonylowy o 2—6 atomach węgla lub rodnik fenylowy, lub też Ar oznacza grupę fenoksyfenyłową, dwubenzotienylową, 9,9-dwuketobenzotienylową, fenoksatiinylową, chinolilową, chinoksalinylową, ftalazynylową, 1,2,3,4-tetrahydrochinolilową lub akrydynylową, które to grupy są ewentualnie podstawione jednym lub większą liczbą takich podstawników jak rodnik hydroksylowy, rodnik alkoksylowy o 1—10 atomach węgla lub rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, lub też Ar oznacza grupę cykloalkilofenyłową o 9—14 atomach węgla, grupę fluorenyłową, grupę tioksantenylową lub grupę 2H-chromenylową, które to grupy są ewentualnie podstawione jednym lub większą liczbą takich podstawników, jak rodnik hydroksylowy, rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, rodnik alkoksylowy o 1—10 atomach węgla lub grupa keto, lub też Ar oznacza grupę fenyłową podstawioną co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak rodnik alkilowy, alkoksylowy, chlorowcoalkoksylowy, alkoksyaloksylowy lub alkoksylkarbonyloalkoksylowy o 3—7 atomach węgla, i ewentualnie podstawioną jeszcze co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak rodnik metylowy, etylowy, metoksylowy, etoksylowy lub hydroksylowy lub atom chlorowca, z wyjątkiem przypadku, w którym R oznacza grupę o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ oznacza rodnik alkilowy, alkoksyaloksylowy, alkilotioalkilowy lub alkilosulfinyloalkilowy o 2—10 atomach węgla, rodnik aryloalkilowy o 7—15 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o 3—10 atomach węgla lub rodnik cykloalkiloalkilowy o 4—10 atomach węgla, R₂ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, R₃ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, n oznacza zero lub 1, a Ar oznacza grupę fenyłową podstawioną co najmniej jednym podstawnikiem takim, jak rodnik aminowy, rodnik alkiloaminowy, acyloaminowy lub hydroksyaloksylowy o 1—10 atomach węgla lub rodnik fenyloalkilowy o 7—10 atomach węgla, lub też Ar oznacza grupę fenyłową podstawioną co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak rodnik hydroksylowy, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla lub rodnik alkoksylowy o 1—10 atomach węgla oraz co najmniej jednym

podstawnikiem, takim jak rodnik aryloalkilowy o 7—12 atomach węgla, rodnik alkilokarbonylowy o 2—6 atomach węgla lub rodnik fenylowy, lub też Ar oznacza grupę fenoksyfenyłową, dwubenzotienylową, 9,9-dwuketobenzotienylową, fenoksatiinylową, chinolilową, chinoksalinylową, ftalazynylową, 1,2,3,4-tetrahydrochinolilową lub akrydynylową, które to grupy są ewentualnie podstawione jednym lub większą liczbą takich podstawników, jak rodnik hydroksylowy, rodnik alkoksylowy o 1—10 atomach węgla lub rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, lub też Ar oznacza grupę cykloalkilofenyłową o 9—14 atomach węgla, grupę fluorenyłową, grupę tioksantenylową lub grupę 2H-chromenylową, które to grupy są ewentualnie podstawione jednym lub większą liczbą takich podstawników jak rodnik hydroksylowy, rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, rodnik alkoksylowy o 1—10 atomach węgla lub grupa keto, lub też Ar oznacza grupę fenyłową podstawioną co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak rodnik alkilowy, alkoksylowy, chlorowcoalkoksylowy, alkoksyaloksylowy lub alkoksylkarbonyloalkoksylowy o 3—7 atomach węgla, i ewentualnie podstawioną jeszcze co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak rodnik metylowy, etylowy, metoksylowy, etoksylowy lub hydroksylowy lub atom chlorowca, a także farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, **znamienny tym**, że z podstawionego przy atomie azotu NG amidu N²-arylosulfonylo-L-argininy o ogólnym wzorze 8, w którym R i Ar mają wyżej podane znaczenie, a R' i R'' oznaczają atomy wodoru lub grupy zabezpieczające grupę guanidynową, przy czym co najmniej jeden z podstawników R' i R'' oznacza grupę zabezpieczającą grubą guanidynową, za pomocą acydolizy lub hydrogenolizy odszczepia się podstawnik przy guanidynowym atomie azotu NG i otrzymany produkt ewentualnie poddaje hydrolizie.

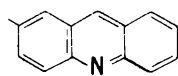
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że związek o wzorze 8, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, poddaje się działaniu nadmiaru kwasu w temperaturze od -10°C do 100°C.

6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że proces hydrogenolizy prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, w atmosferze wodoru, w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika i w obecności katalizatora aktywującego wodor.

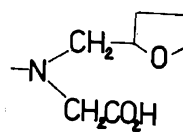




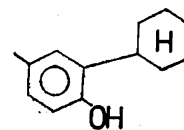
Wzór 24



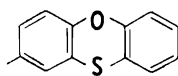
Wzór 25



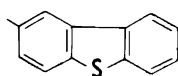
Wzór 32



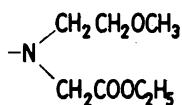
Wzór 33



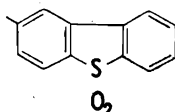
Wzór 26



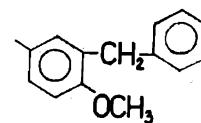
Wzór 27



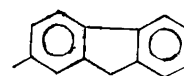
Wzór 28



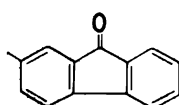
Wzór 29



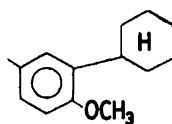
Wzór 34



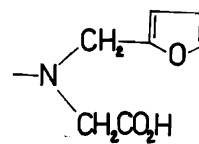
Wzór 35



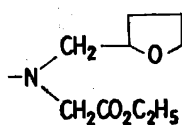
Wzór 30



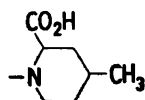
Wzór 31



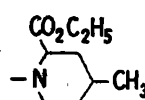
Wzór 36



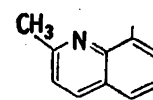
Wzór 37



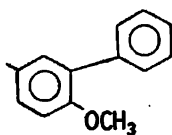
Wzór 38



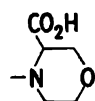
Wzór 45



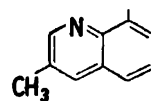
Wzór 46



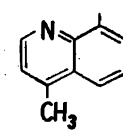
Wzór 39



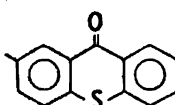
Wzór 40



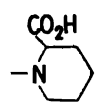
Wzór 47



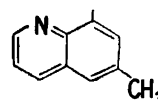
Wzór 48



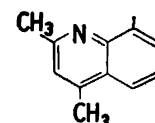
Wzór 41



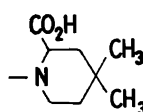
Wzór 42



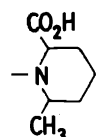
Wzór 49



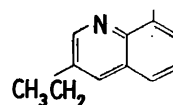
Wzór 50



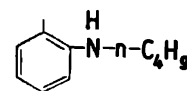
Wzór 43



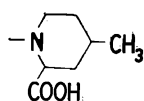
Wzór 44



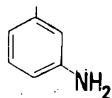
Wzór 51



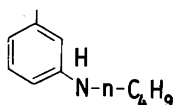
Wzór 52



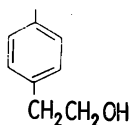
Wzór 53



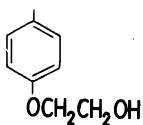
Wzór 54



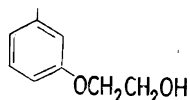
Wzór 55



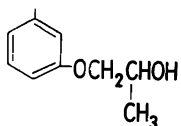
Wzór 56



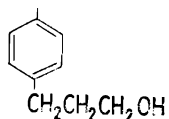
Wzór 57



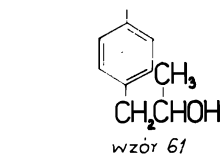
Wzór 58



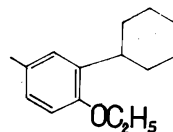
Wzór 59



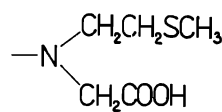
Wzór 60



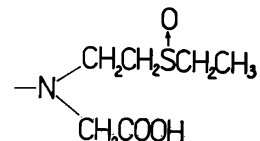
wzór 61



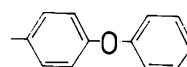
wzór 62



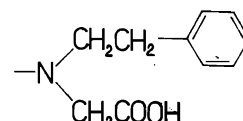
wzór 63



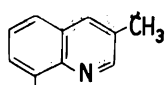
wzór 64



wzór 65



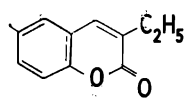
wzór 66



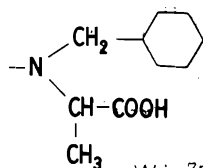
Wzór 67



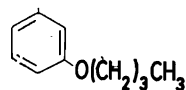
Wzór 68



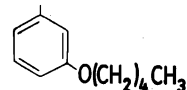
Wzór 69



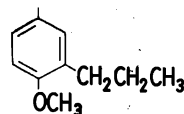
Wzór 70



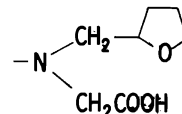
Wzór 75



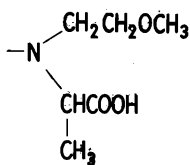
Wzór 76



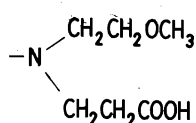
Wzór 77



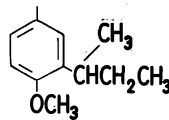
Wzór 78



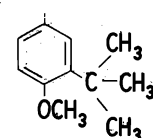
Wzór 71



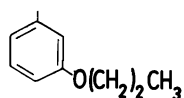
Wzór 72



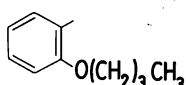
Wzór 79



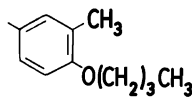
Wzór 80



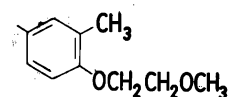
Wzór 73



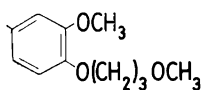
Wzór 74



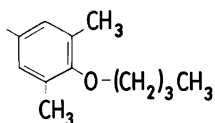
Wzór 81



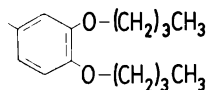
Wzór 82



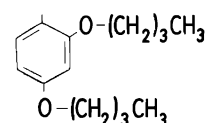
Wzór 93



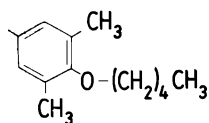
Wzór 84



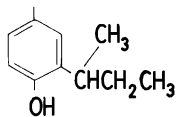
Wzór 91



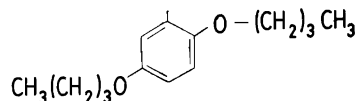
Wzór 92



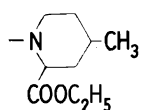
Wzór 85



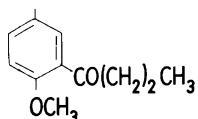
Wzór 86



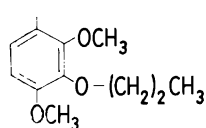
Wzór 93



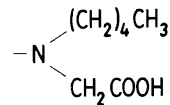
Wzór 87



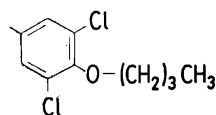
Wzór 88



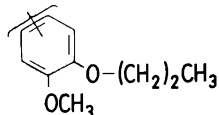
Wzór 94



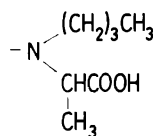
Wzór 95



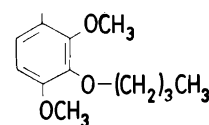
Wzór 89



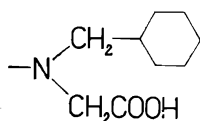
Wzór 90



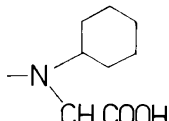
Wzór 96



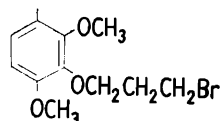
Wzór 97



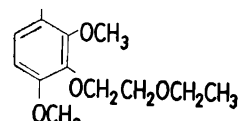
Wzór 98



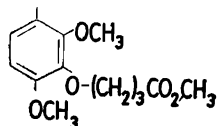
Wzór 99



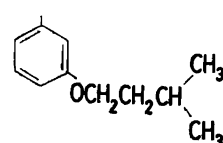
Wzór 105



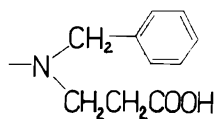
Wzór 106



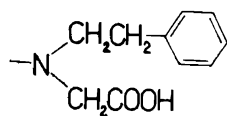
Wzór 107



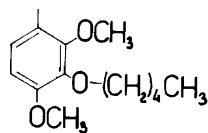
Wzór 108



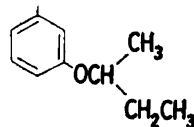
Wzór 100



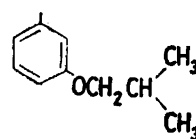
Wzór 101



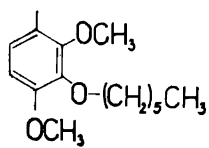
Wzór 102



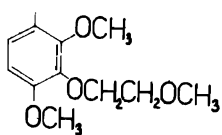
Wzór 109



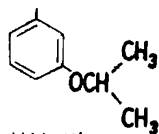
Wzór 110



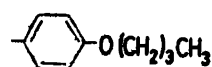
Wzór 103



Wzór 104



Wzór 111



Wzór 112

