



GRAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

[22] Přihlášeno 08 12 76
[21] (PV 902—79)
[32] [31] [33] Právo přednosti od 09 12 75
[638985], od 05 01 76 [646522], od 14
01 76 [649219], od 28 01 76 [653217],
od 06 02 76 [656014], od 10 02 76
[656870], od 24 03 76 [669743], od 22 07 76
[707536], od 11 08 76 [713486], od 14 09 76
[723474], od 30 09 76 [728051] Sp.st.a.
[40] Zveřejněno **15 09 83**
[45] Vydáno 15 07 86

(51) Int. Cl.³
C 07 C 103/52
//A 61 K 37/02

(72)
Autor vynálezu

(73)
Majitel patentu

OKAMOTO SHOSUKE, KOBE, KIKUMOTO RYOJI, MACHIDA,
TAMAO YOSHIKUNI, YOKOHAMA, OHKUBO KAZUO, MICHADA,
TEZUKA TOHRU, YOKOHAMA, TONOMURA SHINJI, TOKIO,
HIJIKATA AKIKO, KOBE [Japonsko]
1. MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, TOKIO [Japonsko]
2. OKAMOTO SHOSUKE, KOBE [Japonsko]

[54] Způsob výroby N²-arylsulfonyl-L-argininamidů a jejich solí

1

Vynález se týká způsobu výroby N²-aryl-sulfonyl-L-argininamidů a jejich solí s netoxickými kyselinami, které je možno použít jako prostředků proti trombóze vzhledem k jejich velmi nízké toxicitě.

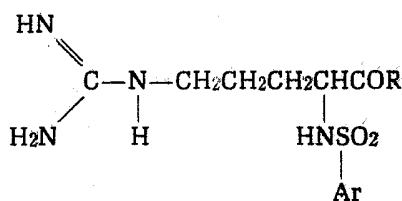
Je známa celá řada obdobných sloučenin, které mají význam při léčbě trombózy, například N²-(p-tolylsulfonyl)-L-argininové estery jsou látkami, které účinným způsobem rozpouštějí krevní sraženiny, jak bylo popsáno v US patentu č. 3 622 615.

Zvláštní skupinou sloučenin, které jsou vysoké specifickými inhibitory trombinu a jsou proto vhodné k zábraně trombózy, jsou estery nebo amidy N²-dansyl-L-argininu.

Přesto je zapotřebí většího množství vysoce specifických inhibitorů trombinu, zejména takových, které mají nízkou toxicitu.

Nyní bylo zjištěno, že N²-arylsulfonyl-L-argininamidy mají antitrombotickou účinnost i velmi nízkou toxicitu při téže relativní účinnosti jako N²-dansyl-L-argininové estery nebo amidy. Tyto sloučeniny je možno vyjadřit obecným vzorcem I

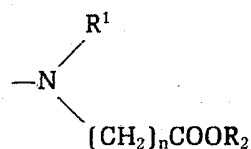
2



(I)

kde
R znamená

1.



kde

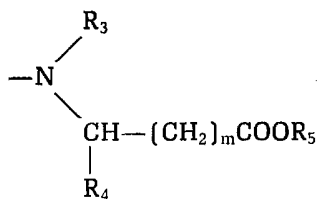
R₁ znamená alkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 10 atomech uhlíku, alkinyl o 3 až 10 atomech uhlíku, alkoxyalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkylthio-

alkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkylsulfonalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, hydroxyalkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, karboxyalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkoxykarbonylalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, alkylkarbonylalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, halogenalkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 15 atomech uhlíku, α -karboxyaralkyl o 8 až 15 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, cykloalkylalkyl o 4 až 10 atomech uhlíku, furfuryl, tetrahydrofurfuryl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 3-furylmethyl, tetrahydro-3-furylmethyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 2-thenyl, 3-thenyl, tetrahydro-2-thenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 1,4-dioxa-2-cyklohexylmethyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 2-thenyl, 3-thenyl, tetrahydro-2-thenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, a tetrahydro-3-thenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku,

R₂ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 12 atomech uhlíku a 5-indanyl a

n znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

2.



kde

R₃ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 10 atomech uhlíku, alkoxyalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkylthioalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkylsulfonalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, hydroxyalkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, karboxyalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkoxykarbonylalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, alkylkarbonylalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, halogenalkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 15 atomech uhlíku, α -karboxyaralkyl o 8 až 15 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, cyklo-

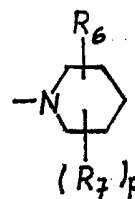
alkylalkyl o 4 až 10 atomech uhlíku, furfuryl, tetrahydrofurfuryl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 3-furylmethyl, tetrahydro-3-furylmethyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, tetrahydro-2-(3- nebo -4-)pyranylmethyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 1,4-dioxa-2-cyklohexylmethyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 2-thenyl, 3-thenyl, tetrahydro-2-thenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a tetrahydro-3-thenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku,

R₄ znamená alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, karboxyl, alkoxykarbonyl o 2 až 10 atomech uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 12 atomech uhlíku a na jádře substituovaný benzyl, kde substituentem je alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku nebo alkoxy o 1 až 5 atomech uhlíku,

R₅ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 12 atomech uhlíku nebo 5-indanyl a

m znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

3.



kde

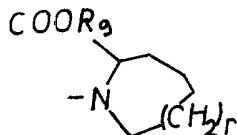
R₆ znamená skupinu -COOR₈, kde R₈ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 12 atomech uhlíku a 5-indanyl,

R₇ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, fenyl, alkoxykupinu o 1 až 5 atomech uhlíku nebo karboxyskupinu, p je celé číslo 1 až 5,

R₈ je substituován v poloze 2 nebo 3,

R₇ může být substituován v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6,

4.



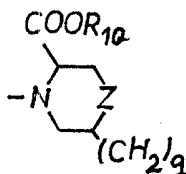
příčemž tato skupina je popřípadě substituována alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku,

kde

R₉ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 12 atomech uhlíku a 5-indanyl a

r znamená celé číslo 1, 2, 3 nebo 4,

5.



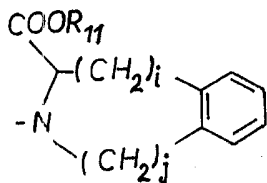
kde

R₁₀ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 12 atomech uhlíku a 5-indanyl,

Z znamená oxyskupinu, thioskupinu nebo sulfinylovou skupinu a

q znamená celé číslo 0 nebo 1,

6.



kde

R₁₁ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 12 atomech uhlíku a 5-indanyl,

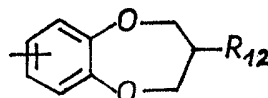
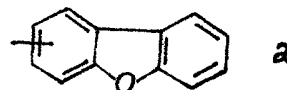
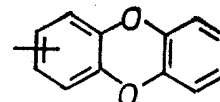
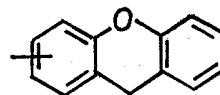
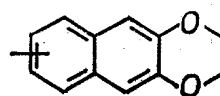
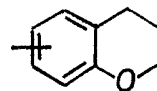
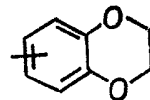
i znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

j znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

součet i + j je roven 1 nebo 2 a

Ar znamená naftyl, 5,6,7,8-tetrahydronaftyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, naftyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxyl, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, alkoxy o 1 až 10 atomech uhlíku, dialkylaminoskupina o 2 až 20 atomech

uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxyskupina, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, alkoxy o 1 až 10 atomech uhlíku a dialkylaminoskupina o 2 až 20 atomech uhlíku, dále může Ar znamenat aralkyl o 7 až 12 atomech uhlíku, nebo skupiny



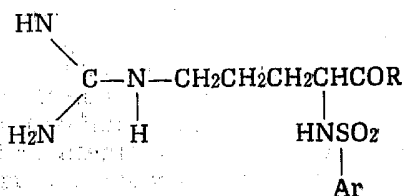
popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku,

kde

R₁₂ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku nebo alkoxy o 1 až 10 atomech uhlíku.

Stejně účinné jsou i z farmaceutického hlediska přijatelné soli uvedených sloučenin. Tyto látky jsou vhodné k inhibici účinnosti a aktivace trombinu in vivo. Tohoto účinku se dosáhne tím způsobem, že se aplikuje účinná dávka sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli.

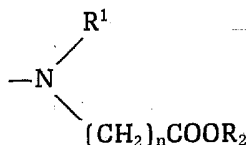
Vynález se tedy týká způsobu výroby N²-arylsulfonyl-L-argininamidu obecného vzorce I



(I)

kde

R znamená
1. skupinu

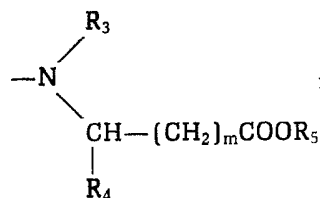


kde

R₁ znamená alkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, oktyl, decyl apod., alkenyl o 3 až 10 (s výhodou 3 až 6) atomech uhlíku, jako allyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl apod., alkynyl o 3 až 10 (s výhodou 3 až 6) atomech uhlíku, jako 2-propinyl, 2-butinyl, 3-butinyl apod., alkoxyalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku (s výhodou 2 až 6 atomech uhlíku), jako methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, 2-propoxyethyl, 2-methoxypropyl, 3-methoxypropyl, 3-ethoxypropyl, 3-propoxypropyl, 4-methoxybutyl, 4-ethoxybutyl, 4-butoxybutyl, 5-butoxypentyl apod., alkylthioalkyl o 2 až 10 (s výhodou 2 až 6) atomech uhlíku, jako methylthiomethyl, ethylthiomethyl, propylthiomethyl, 2-methylthioethyl, 2-ethylthioethyl, 2-propylthioethyl, 3-methylthiopropyl, 2-methylthiopropyl, 3-ethylthiopropyl, 3-propylthiopropyl, 4-methylthiobutyl, 4-ethylthiobutyl, 4-buthylthiobutyl, 5-buthylthiopentyl apod., alkylsulfonalkyl o 2 až 10 (s výhodou 2 až 6) atomech uhlíku, jako methylsulfonmethyl, ethylsulfonmethyl, propylsulfonmethyl, 2-methylsulfonethyl, 2-ethylsulfonethyl, 2-propylsulfonethyl, 3-methylsulfonpropyl, 3-ethylsulfonpropyl apod., hydroxyalkyl o 1 až 10 (s výhodou 1 až 6) atomech uhlíku, jako hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 4-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, 5-hydroxypentyl apod., karboxyalkyl o 2 až 10 (s výhodou 2 až 7) atomech uhlíku, jako karboxymethyl, 2-karboxyethyl, 2-karboxypropyl, 3-karboxypropyl, 1-karboxybutyl, 2-karboxybutyl, 4-karboxybutyl apod., alkoxykarbonylalkyl o 3 až 10 (s výhodou 3 až 8) atomech uhlíku, jako methoxykarbonylmethyl, 2-ethoxykarbonylmethyl, 2-ethoxykarbonylpropyl, 3-methoxykarbonylpropyl, 1-methoxykarbonylbutyl, 2-ethoxykarbonylbutyl, 4-methoxykarbonylbutyl, alkylkarbonylalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, například methylkarbonylmethyl apod., halogenalkyl o 1 až 10 (s výhodou 1 až 5) atomech uhlíku, jako chlormethyl, 2-chlorethyl, 2-bromethyl, 2-

-chlorpropyl, 3-chlorpropyl, 2-chlorbutyl, 4-chlorbutyl apod., aralkyl o 7 až 15 (s výhodou 7 až 10) atomech uhlíku, jako benzyl, fenethyl, 3-fenylpropyl, 4-fenylbutyl, 6-fenylhexyl, 1-fenylethyl, 2-fenylpropyl apod., α-karboxyaralkyl o 8 až 15 (s výhodou 8 až 12) atomech uhlíku, jako α-karboxybenzyl, α-karboxyfenethyl apod., cykloalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, jako cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklononyl nebo cyclodecyl, cykloalkylalkyl o 4 až 10 atomech uhlíku, jako cyklopropylmethyl, cyklopentylmethyl, cyklohexylmethyl, 2-cyklohexylethyl, cyklooktylmethyl apod., furfuryl, tetrahydrofurfuryl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 3-furylmethyl, tetrahydro-3-furylmethyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, tetrahydro-2-(3- nebo 4-)pyranylmethyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 1,4-dioxa-2-cyklohexylmethyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, tetrahydro-2-thenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, nebo substituovaný pyranyl, R₂ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, propyl, butyl, terc.butyl, hexyl, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, jako fenyl, m-tolyl, naftyl apod., aralkyl o 7 až 12 (s výhodou 7 až 10) atomech uhlíku, jako benzyl, fenethyl apod. a 5-indanyl a n znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

2. skupinu



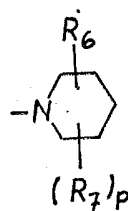
kde

R₃ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, oktyl, decyl apod., alkenyl o 3 až 10 (s výhodou 3 až 6) atomech uhlíku, jako allyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl apod., alkynyl o 3 až

10 (s výhodou 3 až 6) atomech uhlíku, jako 2-propinyl, 2-butinyl, 3-butinyl apod., alkoxyalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku (s výhodou 2 až 6 atomech uhlíku), jako methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, 2-propoxyethyl, 2-methoxypropyl, 3-methoxypropyl, 3-ethoxypropyl, 3-propoxypropyl, 4-methoxybutyl, 4-ethoxybutyl, 4-butoxybutyl, 5-butoxypentyl apod., alkylthioalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku (s výhodou 2 až 6 atomech uhlíku), jako methylthiomethyl, ethylthiomethyl, propylthiomethyl, 2-methylthioethyl, 2-ethylthioethyl, 2-propylthioethyl, 3-methylthiopropyl, 2-methylthiopropyl, 3-ethylthiopropyl, 3-propylthiopropyl, 4-methylthiobutyl, 4-ethylthiobutyl, 4-butylothiobutyl, 5-butylothiopentyl apod., alkylsulfinylalkyl o 2 až 10 (s výhodou 2 až 6) atomech uhlíku, jako methylsulfinylmethyl, ethylsulfinylmethyl, propylsulfinylmethyl, 2-methylsulfinylethyl, 2-ethylsulfinylethyl, 2-propylsulfinylethyl, 3-methylsulfinylpropyl, 3-ethylsulfinylpropyl apod., hydroxyalkyl o 1 až 10 (s výhodou 1 až 6) atomech uhlíku, jako hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 4-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, 5-hydroxypentyl apod., karboxyalkyl o 2 až 10 (s výhodou 2 až 7) atomech uhlíku, jako karboxymethyl, 2-karboxyethyl, 2-karboxypropyl, 3-karboxypropyl, 1-karboxybutyl, 2-karboxybutyl, 4-karboxybutyl apod., alkoxykarbonylalkyl o 3 až 10 (s výhodou 3 až 8) atomech uhlíku, jako methoxykarbonylmethyl, 2-methoxykarbonylethyl, 2-ethoxykarbonylpropyl, 3-methoxykarbonylpropyl, 1-methoxykarbonylbutyl, 2-ethoxykarbonylbutyl, 4-methoxykarbonylbutyl apod., alkylkarbonylalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, například methylkarbonylmethyl apod., halogenalkyl o 1 až 10 (s výhodou 1 až 5) atomech uhlíku, jako chlormethyl, 2-chlorethyl, 2-bromethyl, 2-chlorpropyl, 3-chlorpropyl, 2-chlorbutyl, 4-chlorbutyl apod., aralkyl o 7 až 15 (s výhodou 7 až 10) atomech uhlíku, jako benzyl, fenethyl, 3-fenylpropyl, 4-fenylbutyl, 6-fenylhexyl, 1-fenylethyl, 2-fenylpropyl apod., α -karboxyarylalkyl o 8 až 15 (s výhodou 8 až 12) atomech uhlíku, jako α -karboxybenzyl, α -karboxyfenethyl apod., cykloalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, jako cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklononyl nebo cyklodecyl, cykloalkylalkyl o 4 až 10 atomech uhlíku, jako cyklopropylmethyl, cyklopentylmethyl, cyklohexylmethyl, 2-cyklohexylethyl, cyklooktylmethyl apod., furfuryl, tetrahydrofurfuryl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 3-furylmethyl, tetrahydro-3-furylmethyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, tetrahydro-2-

-(3- nebo -4-)pyranylmethyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 1,4-dioxa-2-cyklohexylmethyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 2-thenyl, 3-thenyl, tetrahydro-2-thenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a tetrahydro-3-thenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, R_4 znamená alkyl o 1 až 10 (s výhodou 1 až 5) atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek.butyl, pentyl apod., karboxyskupinu, alkoxykarbonyl o 2 až 10 (s výhodou 2 až 5) atomech uhlíku, jako methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl apod., fenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 12 (s výhodou 7 až 10) atomech uhlíku, jako benzyl, fenethyl apod., a na jádře substituovaný benzyl, kde substituentem je alkyl o 1 až 5 (s výhodou 1 až 3) atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, propyl nebo isopropyl nebo alkoxy o 1 až 5 (s výhodou 1 až 3) atomech uhlíku, jako methoxyl, ethoxyl, propoxyl nebo isopropoxyl, R_5 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, propyl, butyl, terc.butyl, hexyl, oktyl, decyl apod., aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, jako fenyl, m-tolyl, naftyl apod., aralkyl o 7 až 12 (s výhodou 7 až 10) atomech uhlíku, jako benzyl, fenethyl apod., a 5-indanyl a m znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

3.

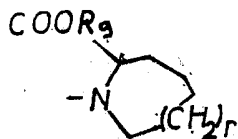


kde

R_6 je $-\text{COOR}_8$, kde R_8 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, propyl, butyl, terc.butyl, hexyl, oktyl, decyl apod., aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, jako fenyl, m-tolyl, naftyl a podobně, aralkyl o 7 až 12 (s výhodou 7 až 10) atomech uhlíku, jako benzyl, fenethyl apod. a 5-indanyl, $(R_7)_p$ je atom vodíku, alkyl o 1 až 10 (s výhodou 1 až 6) atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, hexyl, oktyl, decyl apod., fenyl,

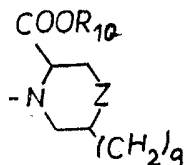
alkoxyl o 1 až 5 atomech uhlíku nebo karboxyl, p je celé číslo 1 až 5, R_9 je substituován v poloze 2 nebo 3 a R_7 je popřípadě substituován v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6,

4.



popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, kde R_9 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, propyl, butyl, terc.butyl, hexyl, oktyl, decyl apod., aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, jako fenyl, m-tolyl, naftyl a podobně, aralkyl o 7 až 12 (s výhodou 7 až 10) atomech uhlíku, jako benzyl, fenethyl apod. a 5-indanyl a r znamená celé číslo 1, 2, 3 nebo 4,

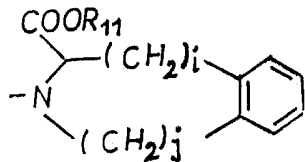
5.



kde

R_{10} znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, propyl, butyl, terc.butyl, hexyl, oktyl, decyl a podobně, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, jako fenyl, m-tolyl, naftyl apod., aralkyl o 7 až 12 (s výhodou 7 až 10) atomech uhlíku, jako benzyl, fenethyl apod. a 5-indanyl, Z znamená oxyskupinu ($-O-$), thioskupinu ($-S-$) a sulfinylovou skupinu ($-SO-$), q je celé číslo 0 nebo 1 a

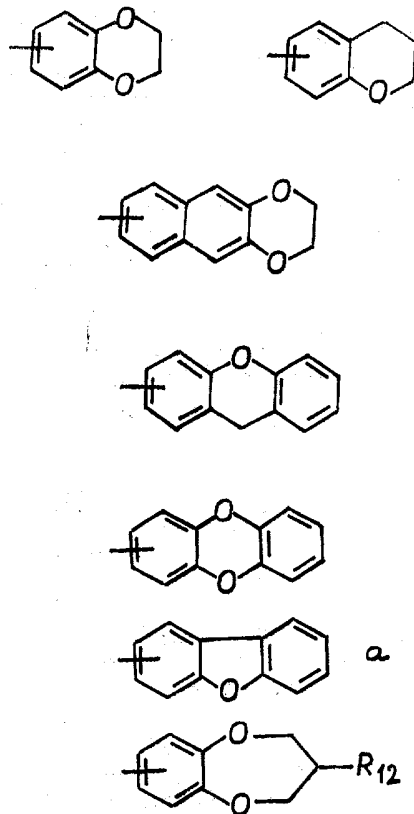
6.



kde

R_{11} znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, propyl, butyl, terc.butyl, hexyl, oktyl, decyl apod., aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, jako fenyl, m-tolyl, naftyl apod., aralkyl o 7 až 12 (s výhodou 7 až 10) atomech uhlíku, jako benzyl, fenethyl apod. a 5-indanyl, i znamená celé číslo 0, 1 nebo 2, j je celé číslo 0, 1 nebo 2 a součet $i + j$ je roven 1 nebo 2, a Ar znamená naftyl, jako 1-naftyl a 2-naftyl, 5,6,7,8-tetrahydronaftyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, jako 5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyl a 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl, naftyl, substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, jako fluoru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, alkylem o 1 až 10 (s výhodou 1 až 5) atomech uhlíku, jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl apod., alkoxylem o 1 až 10 (s výhodou 1 až 5) atomech uhlíku, jako je methoxyl, ethoxyl, propoxyl, isopropoxyl, butoxyl, sek.butoxyl, terc.butoxyl, pentyloxyl apod. a dialkylaminoskupinou o 2 až 20 (s výhodou 2 až 10) atomech uhlíku, jako je dimethylaminoskupina, diethylaminoskupina, N-methyl-N-ethylaminoskupina, apod., fenyl, fenyl substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, jako fluoru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkyl o 1 až 10 (s výhodou 1 až 5) atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl apod., alkoxyl o 1 až 10 (s výhodou 1 až 5) atomech uhlíku, jako methoxyl, ethoxyl, propoxyl, isopropoxyl, butoxyl, sek.butoxyl, terc.butoxyl, pentyloxyl apod., a dialkylaminoskupina o 2 až 20 (s výhodou 2 až 10) atomech uhlíku, jako dimethylaminoskupina, diethylaminoskupina, N-methyl-N-ethylaminoskupina apod., aralkyl o 7 až 12 (s výhodou 7 až 10) atomech uhlíku, jako benzyl, fenethyl apod.,

kem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, jako 5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyl a 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl, naftyl, substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, jako fluoru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, alkylem o 1 až 10 (s výhodou 1 až 5) atomech uhlíku, jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl apod., alkoxylem o 1 až 10 (s výhodou 1 až 5) atomech uhlíku, jako je methoxyl, ethoxyl, propoxyl, isopropoxyl, butoxyl, sek.butoxyl, terc.butoxyl, pentyloxyl apod. a dialkylaminoskupinou o 2 až 20 (s výhodou 2 až 10) atomech uhlíku, jako je dimethylaminoskupina, diethylaminoskupina, N-methyl-N-ethylaminoskupina, apod., fenyl, fenyl substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, jako fluoru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkyl o 1 až 10 (s výhodou 1 až 5) atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl apod., alkoxyl o 1 až 10 (s výhodou 1 až 5) atomech uhlíku, jako methoxyl, ethoxyl, propoxyl, isopropoxyl, butoxyl, sek.butoxyl, terc.butoxyl, pentyloxyl apod., a dialkylaminoskupina o 2 až 20 (s výhodou 2 až 10) atomech uhlíku, jako dimethylaminoskupina, diethylaminoskupina, N-methyl-N-ethylaminoskupina apod., aralkyl o 7 až 12 (s výhodou 7 až 10) atomech uhlíku, jako benzyl, fenethyl apod.,



popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, kde R_{12} je atom vodíku, alkyl o 1 až 10 (s výhodou 1 až 5) atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, propyl apod., nebo alkoxy o 1 až 10 (s výhodou 1 až 5) atomech uhlíku, jako methoxyl, ethoxyl, propoxyl apod.

Vhodným významem R_1 ve vzorci I je alkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, jako propyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl a oktyl, alkenyl o 3 až 6 atomech uhlíku, jako allyl, alkynyl o 3 až 6 atomech uhlíku jako 2-propinyl, alkoxyalkyl o 2 až 6 atomech uhlíku, jako 2-methoxyethyl, 2-methoxypropyl, 2-ethoxyethyl a 3-methoxypropyl, alkylthioalkyl o 2 až 6 atomech uhlíku, jako je 2-ethylthioethyl a 2-methylthioethyl, alkylsulfinyalkyl o 2 až 6 atomech uhlíku, jako 2-methylsulfinyethyl, hydroxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, jako 2-hydroxyethyl a 3-hydroxybutyl, karboxyalkyl o 2 až 7 atomech uhlíku, jako 1-karboxybutyl, alkoxykarbonylalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, jako 2-ethoxykarbonylalkyl, aralkyl o 7 až 10 atomech uhlíku, jako benzyl a fenethyl, α -karboxyalkyl o 8 až 12 atomech uhlíku, jako α -karboxyfenethyl, cykloalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, jako cyklopropyl, cyklohexyl a cykloheptyl, cykloalkylalkyl o 4 až 10 atomech uhlíku, jako cyklohexylmethyl, furfuryl, tetrahydrofurfuryl, 3-furylmethyl, tetrahydro-3-furylmethyl, 2-thenyl, 3-thenyl, tetrahydro-2-thenyl a tetrahydro-3-thenyl.

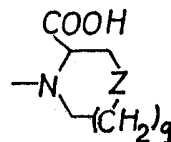
Vhodným významem R_3 ve vzorci I je atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, jako methyl, propyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl a oktyl, alkenyl o 3 až 6 atomech uhlíku, jako allyl, alkynyl o 3 až 6 atomech uhlíku, jako 2-propinyl, alkoxyalkyl o 2 až 6 atomech uhlíku, jako 2-methoxyethyl, 2-methoxypropyl, 2-ethoxyethyl a 3-methoxypropyl, alkylthioalkyl o 2 až 6 atomech uhlíku, jako 2-ethylthioethyl a 2-methylthioethyl, alkylsulfinyalkyl o 2 až 6 atomech uhlíku, jako 2-methylsulfinyethyl, hydroxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, jako 2-hydroxyethyl a 3-hydroxybutyl, karboxyalkyl o 2 až 7 atomech uhlíku, jako 1-karboxybutyl, alkoxykarbonylalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, jako 2-ethoxykarbonylalkyl, aralkyl o 7 až 10 atomech uhlíku, jako benzyl a fenethyl, α -karboxyalkyl o 8 až 12 atomech uhlíku, jako α -karboxyfenethyl, cykloalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, jako cyklopropyl, cyklohexyl a cykloheptyl, cykloalkylalkyl o 4 až 10 atomech uhlíku, jako cyklohexylmethyl, furfuryl, tetrahydrofurfuryl, 3-furylmethyl, tetrahydro-3-furylmethyl, 2-thenyl, 3-thenyl, tetrahydro-2-thenyl a tetrahydro-3-thenyl.

Vhodným významem R_4 ve vzorci I je

alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, jako methyl, a propyl, karboxyl, alkoxykarbonyl o 2 až 5 atomech uhlíku, jako ethoxykarbonyl, aralkyl o 7 až 10 atomech uhlíku, jako benzyl a na jádře substituovaný benzyl, kde substituentem je alkoxy o 1 až 3 atomech uhlíku, jako 4-methoxybenzyl.

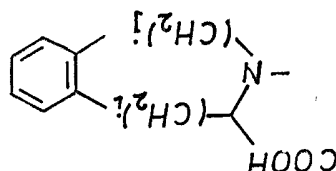
Vhodným významem R_7 je atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, propyl a isopropyl, fenyl a karboxyl a vhodnou polohou R_7 je 2, 4 nebo 6.

Vhodnými skupinami



jsou 3-karboxy-4-morfolinový zbytek, 3-karboxy-4-thiomorfolinový zbytek, 1-oxo-3-karboxy-4-thiomorfolinový zbytek a 4-karboxy-3-thiazolidinyl.

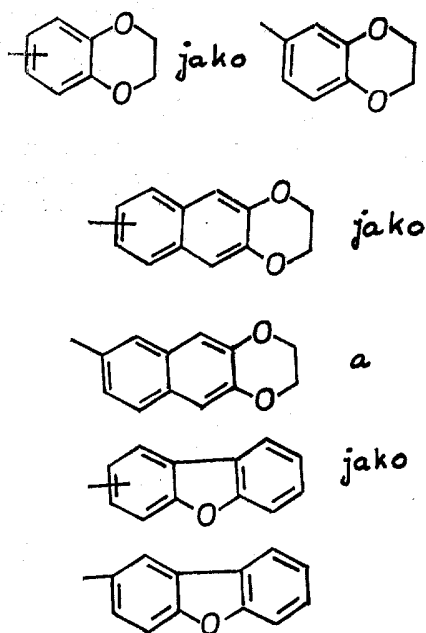
Vhodnými skupinami



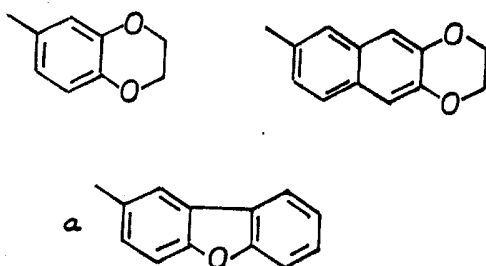
jsou 2-karboxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-quinolyl, 3-karboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl, 1-karboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl, 2-karboxy-1-indoliny a 1-karboxy-2-isoidoliny.

Vhodným významem R_2 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} a R_{11} je atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, terc.butyl, a oktyl, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, jako fenyl a m-tolyl, aralkyl o 7 až 10 atomech uhlíku, jako benzyl a 5-indanyl.

Vhodným významem Ar ve vzorci I je naftyl, jako 1-naftyl a 2-naftyl, 5,6,7,8-tetrahydronaftyl, jako 5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyl a 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl, naftyl, substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, jako chloru a bromu, hydroxyskupina, alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, a isopropyl, alkoxy o 1 až 5 atomech uhlíku, jako methoxyl a ethoxyl, dialkylaminoskupina o 2 až 10 atomech uhlíku, jako dimethylaminoskupina a diethylaminoskupina, fenyl, fenyl substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, jako chloru, alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, jako methyl, ethyl a isopropyl a alkoxy o 1 až 5 atomech uhlíku, jako methoxyl, aralkyl o 7 až 10 atomech uhlíku, jako fenethyl,



Výhodnými skupinami Ar jsou 1-naftyl, 2-naftyl, 5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyl, 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl, 5-chlor-1-naftyl, 6-chlor-2-naftyl, 6-brom-1-naftyl, 5-hydroxy-1-naftyl, 7-hydroxy-2-naftyl, 6-methyl-2-naftyl, 6-methyl-1-naftyl, 7-methyl-1-naftyl, 7-methyl-2-naftyl, 6-ethyl-2-naftyl, 6,7-dimethyl-1-naftyl, 6,7-dimethyl-2-naftyl, 6-isopropyl-2-naftyl-5-methoxy-1-naftyl, 6-methoxy-2-naftyl, 7-methoxy-2-naftyl, 4,6-dimethoxy-2-naftyl, 5-dimethylamino-1-naftyl, 5-dimethylamino-2-naftyl, 5-diethylamino-1-naftyl, 6-dimethylamino-1-naftyl, 6-dimethylamino-2-naftyl, 4-chlorfenyl, 2,4,5-trichlorfenyl, p-tolyl, anisyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 3,4,5-trimethoxyfenyl,



Příkladem N²-arylsulfonyl-L-argininamidů s dostatečnou účinností jsou tyto látky:

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-propylglycin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-propylglycin ve formě terc.-butylesteru,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,

terc.butylester N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-isobutylglycin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-pentylglycin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-hexylglycin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-oktylglycin,

N²-(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,

N²-(6,7-diethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,

N²-(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,

N²-(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,

N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-propylglycin,

N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,

N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-pentylglycin,

N²-(2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,

ethylester N²-(2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycinu,

benzylester N²-(2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycinu,

N²-(2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butyl-β-alanin,

N²-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,

N²-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-pentylglycin,

N²-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butyl-β-alanin,

N²-(6-brom-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,

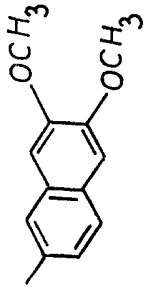
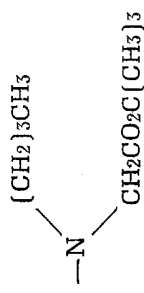
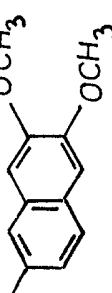
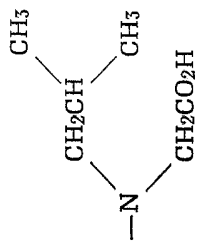
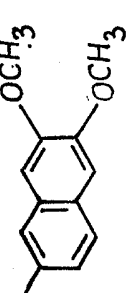
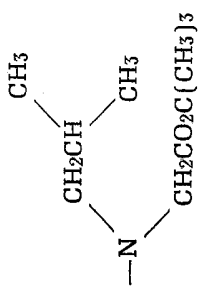
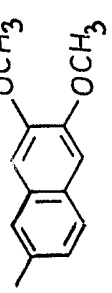
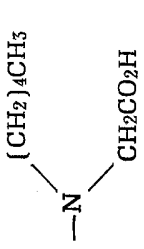
N²-(6-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-pentylglycin,

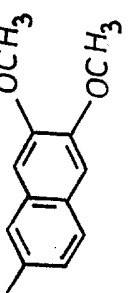
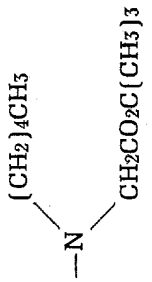
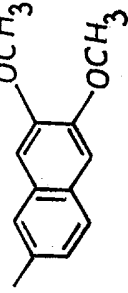
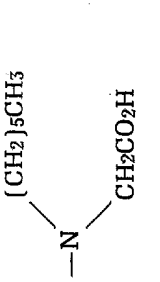
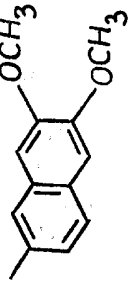
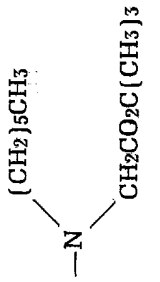
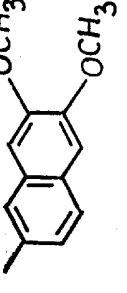
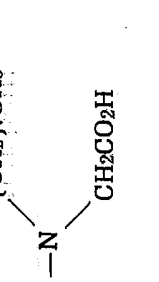
N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(5-dimethylamino-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-allylglycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-propinyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 ethylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)-glycinu,
 oktylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)-glycinu,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu ve formě benzylesteru,
 3-methylfenylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu,
 5-indanylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)-glycinu,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)- β -alanin,
 ethylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)- β -alaninu,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-N-(2-methoxyethyl)-N-(3-karboxypropyl)-L-argininamid
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-N-(2-methoxyethyl)-N-(3-terc.butoxy-karbonylpropyl)-L-argininamid,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-N-(3-methoxypropyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-ethoxyethyl)- β -alanin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxypropyl)glycin,
 N^2 -(6,7-diethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,

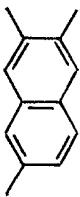
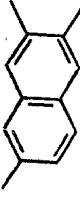
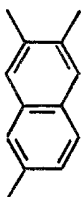
N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin ve formě ethylesteru,
 N^2 -(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 ethylester N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu,
 N^2 -(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)- β -alanin,
 N^2 -(1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(5-chlor-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(6-chlor-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(7-methyl-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethyl-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(5-dimethylamino-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(7-hydroxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-ethylthioethyl)glycin,
 N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methylthioethyl)glycin,
 N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methylsulfinylethyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-hydroxyethyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(3-hydroxybutyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(1-karboxybutyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-ethoxykarbonylethyl)glycin,

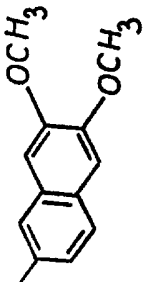
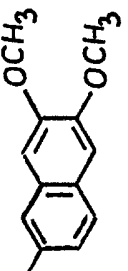
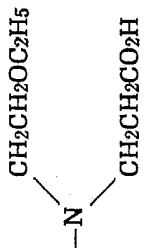
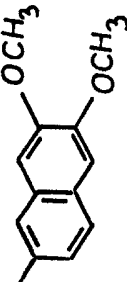
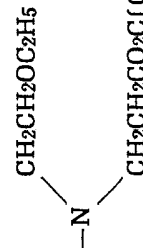
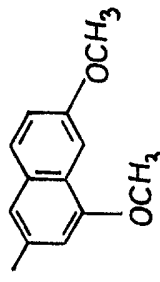
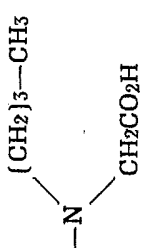
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin,
 terc.butylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycinu,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-fenethylglycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzyl- β -alanin,
 terc.butylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzyl- β -alaninu,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-fenethyl- β -alanin,
 N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin,
 N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-fenylethylglycin,
 N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzyl- β -alanin,
 N^2 -(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-N-benzyl-N-(3-karboxypropyl)-L-argininamid,
 N^2 -(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-N-benzyl-N-(3-terc.butoxykarbonylpropyl)-L-argininamid,
 N^2 -(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin,
 N^2 -(2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzyl- β -alanin,
 N^2 -(2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-fenethylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzyl- β -alanin,
 N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-fenethylglycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(α -karboxyfenethyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylmethylglycin,
 terc.butylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylmethylglycinu,

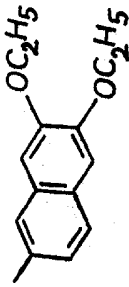
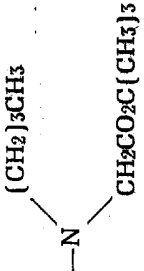
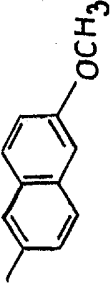
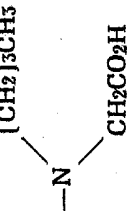
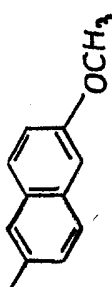
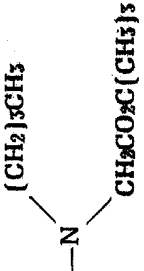
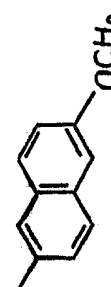
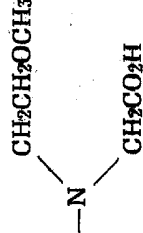
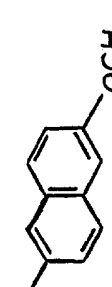
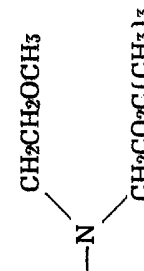
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cykloheptylglycin,
 N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylglycin,
 N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylglycin,
 N^2 -(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylmethylglycin,
 N^2 -(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylmethyl- β -alanin,
 terc.butylester N^2 -(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylmethyl- β -alaninu,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylglycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexyl- β -alanin,
 terc.butylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexyl- β -alaninu,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-N-cyklopropyl-N-(3-karboxypropyl)-L-argininamid,
 N^2 -(1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylmethylglycin,
 N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylmethylglycin,
 N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-furfurylglycin,
 N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,
 N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-furfurylglycin,
 terc.butylester N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-furfurylglycinu,
 N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,
 N^2 -(5-dimethylamino-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,
 N^2 -(5-chlor-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,
 N^2 -(1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,

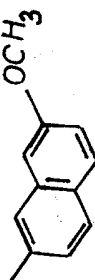
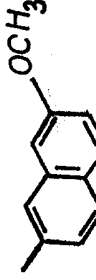
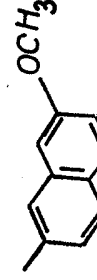
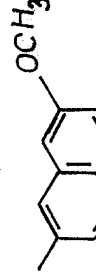
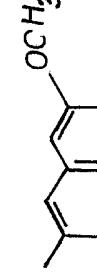
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μmol , nutná k prodoužení na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
4			$1/2 \text{H}_2\text{SO}_3$		1	164—6	52,98 7,00 11,04	3390 3165 1735 1370
5			—	2	1	prášek	53,62 6,56 13,03	3360 3160 1620
6			$1/2 \text{H}_2\text{SO}_3$		1	prášek	52,98 7,00 11,04	3390 3170 1737 1370
7			—	5	1	prášek	54,43 6,76 12,70	3350 3180 1630

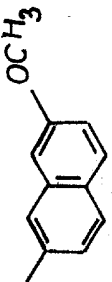
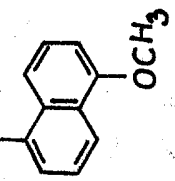
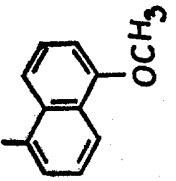
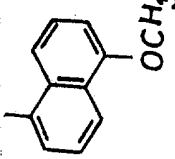
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
8			$1/2 \text{H}_2\text{SO}_3$		1	195—6	7,15 10,80 53,69 7,12 10,56	3380 3180 1738 1375
9			—	1,5	1	prášek	6,95 12,38 55,21 7,02 12,47	3360 3200 1622
10			$1/2 \text{H}_2\text{SO}_3$		1	198— —200	7,30 10,57 54,37 7,27 10,36	3360 3160 1730 1368
11			—		1	prášek	7,30 11,80 56,64 7,17 11,51	3360 3180 1620

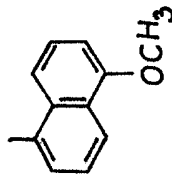
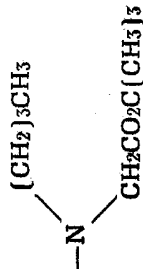
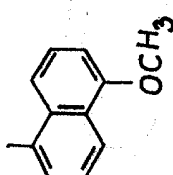
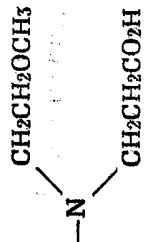
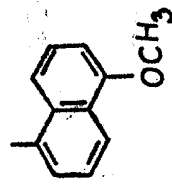
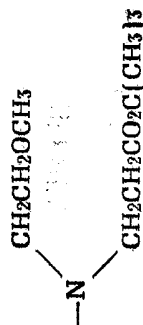
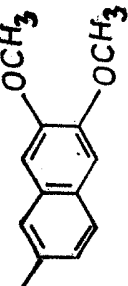
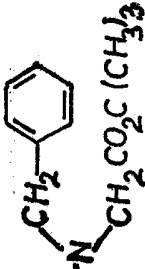
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μ mol, nutná k prodloužení na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno [%] dolní údaj: nalezeno [%]	Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
12		$\text{—N—}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	$1/2 \text{ H}_2\text{SO}_3$		1	172— —174	55,64 7,59 10,14	3380 3180 1740 1375
17		$\text{—N—CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$					55,31 7,63 10,18	
18		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ $\text{—N—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	—	2,5	1	prášek	52,90 6,57 12,34 52,71 6,43 12,46	3350 3160 1640
19		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ $\text{—N—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$1/2 \text{ H}_2\text{SO}_3$		1	prášek	52,40 6,96 10,54 52,16 7,13 10,28	3340 3160 1736 1380
		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ $\text{—N—CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	—	5	1	prášek	52,07 6,37 12,65 51,91 6,19 12,38	3360 3160 1620

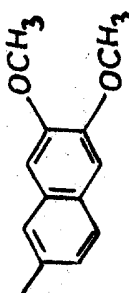
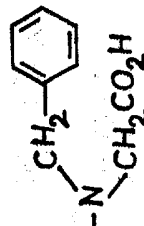
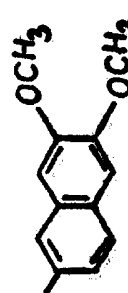
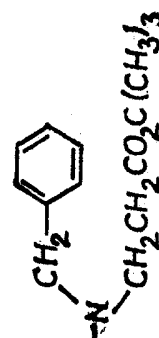
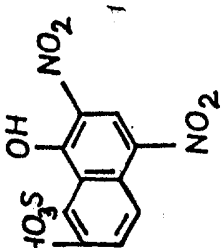
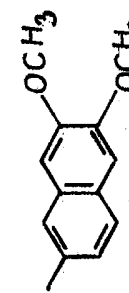
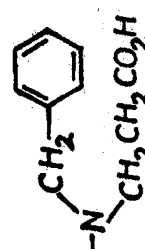
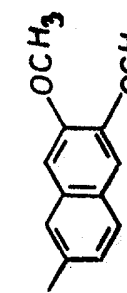
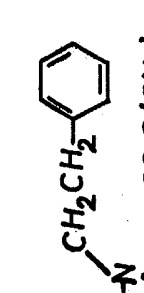
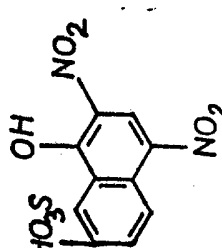
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání $^{\circ}\text{C}$	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)			Spektrum v infračerveném světle (KBr) cm^{-1}
							C	H	N	
20			$1/2 \text{ H}_2\text{SO}_3$		1	prášek	51,68	6,82	10,76	3380 3160 1740 1370
21			—	4	1	prášek	52,90	6,57	12,34	3360 3160 1640
22			$1/2 \text{ H}_2\text{SO}_3$		1	prášek	52,98	7,00	11,04	3377 3160 1740 1368
25			—	2	1	prášek	53,62	6,56	13,03	3380 3200 1630

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μ mol, nutná k prodloužení na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza			Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
							horní údaj: vypočteno (%)	dolní údaj: nalezeno (%)	C H N	
30			$1/2 \text{H}_2\text{SO}_3$		1	prášek	54,36	7,30	10,57	3370 3200 1735 1370
31			—	0,5	1	prášek	54,43	6,55	13,80	3360 3180 1632
32			$1/2 \text{H}_2\text{SO}_3$		1	prášek	53,63	7,00	11,58	3380 3200 1740 1370
33			—		1	prášek	51,86	6,13	13,75	3370 3200 1625
34			$1/2 \text{H}_2\text{SO}_3$		1	prášek	55,21	6,95	12,38	3380 3180 1738 1368

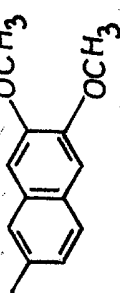
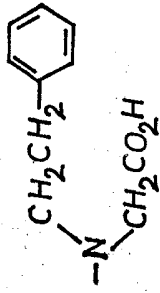
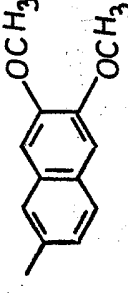
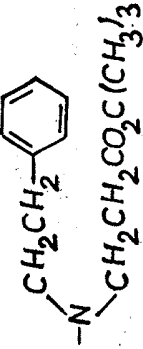
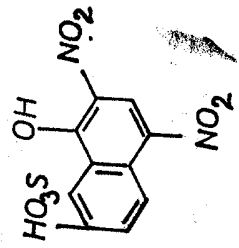
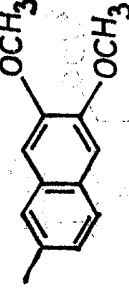
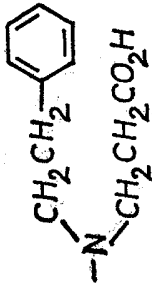
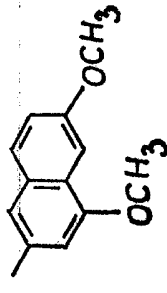
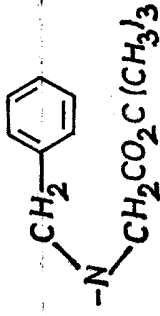
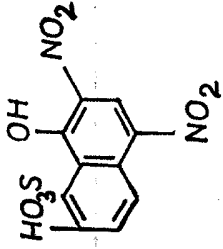
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání $^{\circ}\text{C}$	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	Spékttrum v infra-červeném světle (KBr) cm^{-1}		
37		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ —N— $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	—	1	prášek	53,53 53,40	6,33 6,21	14,19 14,04	3375 3150 1620	
38		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ —N— $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$1/2 \text{H}_2\text{SO}_3$	1	prášek	52,86 52,77	6,83 6,66	11,86 11,75	3380 3200 1740 1370	
39		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ —N— $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	—	0,5	1	prášek	54,43 54,22	6,55 6,31	13,80 13,59	3380 3150 1620
40		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ —N— $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$1/2 \text{H}_2\text{SO}_3$	1	131— —137 {roz- klad}	53,63 53,40	7,00 7,10	11,58 11,40	3380 3160 1750 1640	
41		$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ —N— $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	—	1	prášek	55,26 55,21	6,76 6,65	13,43 13,29	3350 1630	

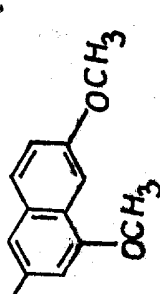
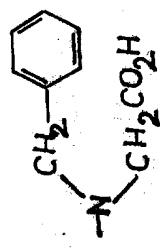
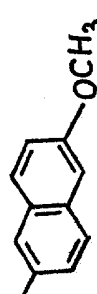
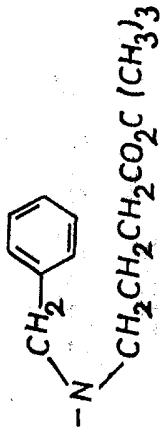
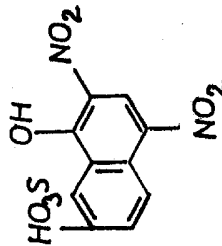
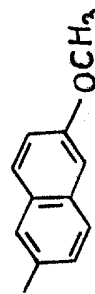
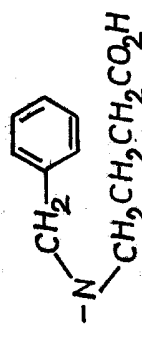
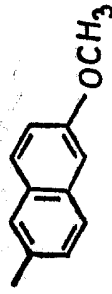
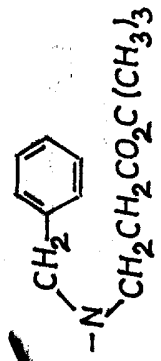
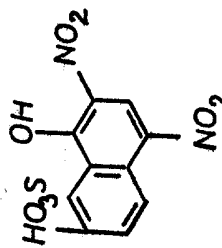
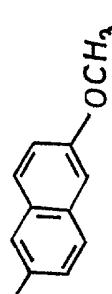
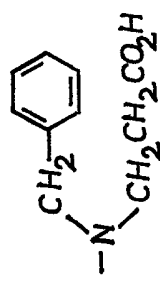
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μ mol, nutná k prodloužení na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)			Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
							C	H	N	
42		$\text{—N—}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$ $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$1/2 \text{ H}_2\text{SO}_3$		1	169— —175 (roz- klad)	54,35	7,17	11,32	3350 3180 1740 1640
43		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ —N— $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	—	2,5	1	prášek	51,86	6,13	13,75	3365 3200 1620
44		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ —N— $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$1/2 \text{ H}_2\text{SO}_3$		1	prášek	51,47	6,65	11,54	3370 3200 1740 1370
45		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ —N— $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	—		1	prášek	54,43	6,55	13,80	3375 3200 1622

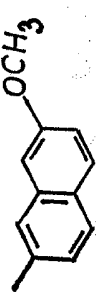
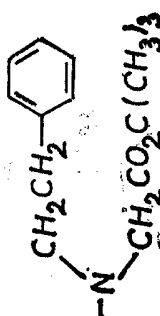
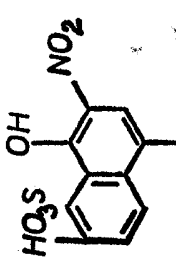
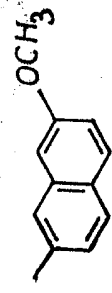
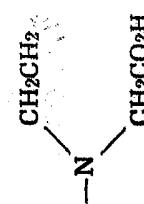
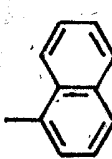
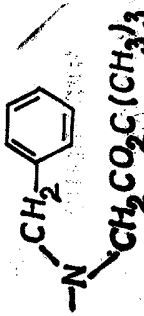
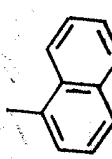
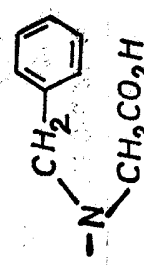
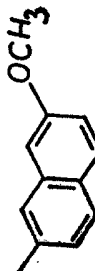
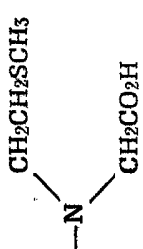
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza			Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}			
							horní údaj: vypočteno (%)	dolní údaj: nalezeno (%)	C	H	N		
46			$1/2 \text{ H}_2\text{SO}_3$		1	prášek	53,63	7,00	11,58	3380	3200	1740	1370
47			—		1	prášek	52,76	6,35	13,38	3375	3180	1620	
48			$1/2 \text{ H}_2\text{SO}_3$		1	prášek	52,24	6,82	11,28	3380	3200	1740	1368
49			$0,5 \text{ H}_2\text{SO}_3$		1	189— —191 (roz- klad)	55,68	6,33	10,47	3360	3160	1730	

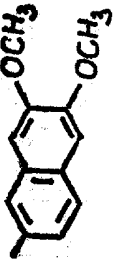
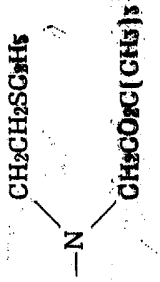
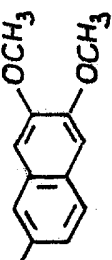
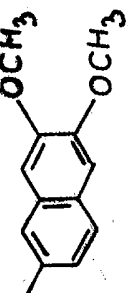
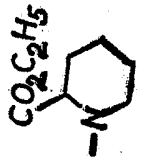
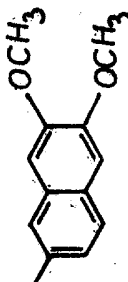
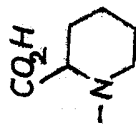
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání $^{\circ}\text{C}$	Elementární analýza			Spektrum v infračerveném světle (KBr) cm^{-1}	
							C	H	N		
50			—	2,5	1	prášek	56,73	5,82	12,25	3370	3200
51					1	132— —135 (rozklad)	52,78	5,17	10,26	3360	3180
52			—	10	1	prášek	57,42	6,02	11,96	3360	3160
53					1	157— —158 (rozklad)	52,78	5,17	10,26	3380	3220
							56,43	5,80	12,19	1615	1720
							57,19	6,10	11,73	1620	1750
							52,63	5,14	10,09		

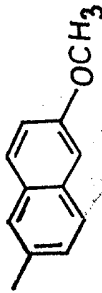
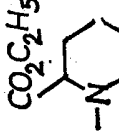
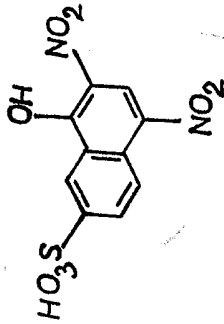
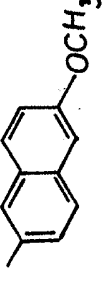
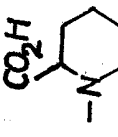
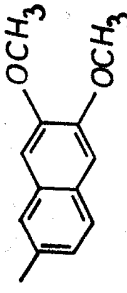
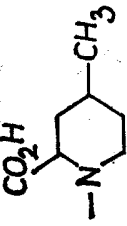
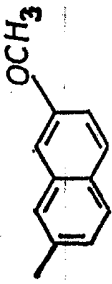
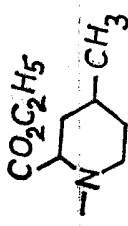
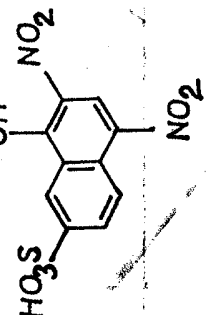
228113

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μmol , nutná k prodoužení na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	C	H	N	Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
54			—	3,0	1	prášek	57,42 6,02 11,96	57,09	6,06	11,74	3360 3200 1590
55					1	155— —157 (roz- klad)	53,25 5,30 10,11	53,13	5,21	10,03	3380 3180 1720
56			—	50	1	prášek	58,08 6,22 11,68	57,93	6,04	11,54	3200 až 3380 (široký) 1620
57					1	153— —156 (roz- klad)	52,28 5,03 10,41	52,14	4,98	10,36	3400 3080 1740

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μ mol, nutná k prodoužení na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	C	H	N	Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
58			—	6,5	1	prášek	56,73	5,82	12,25	3000 až 3400 (široký)	
59					1	144— —148 (roz- klad)	53,67	5,26	10,43	3360 3200 1720	
60			—	50	1	prášek	59,04	6,19	12,30	3040 až 3360 (široký)	
61				15	1	155— —158 (roz- klad)	59,14	6,15	12,28	1610	
62			—		1	prášek	58,37	6,00	12,61	3300 (široký)	
							54,97	5,06	10,48	1730	
							58,19	5,98	12,49	1640	

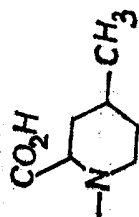
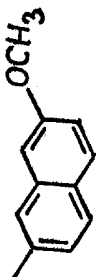
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μ mol, nutná k prodloužení na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
							C H N	
63					1	147— —150 (roz- klad)	59,19 5,12 10,59 59,23 5,07 10,54	3400 3230 1750
64					1	prášek	58,37 6,00 12,61 58,21 5,93 12,46	3200 (široký) 1620
65				20	1	prášek	60,29 6,58 11,72 60,21 6,56 11,64	3365 3170 1730
66				2,0	1	prášek	57,66 5,77 12,93 57,48 5,74 12,84	3360 3160 1610
67				1	1	prášek	50,25 5,95 13,32 50,45 6,01 13,15	3350 1620 1380 1150

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μ mol, nutná k prodloužení na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
68			$1/2 \text{ H}_2\text{SO}_3$			prášek	50,43 6,65 10,50 50,57 6,58 10,71	3350 1745 1650 1360
69			—	5	1	171— —172	50,60 6,19 12,29 50,51 6,90 12,40	3400 1635 1280 1180
70			—		2	prášek	55,40 6,62 12,43 55,65 6,81 12,19	3220 1750 1640
71			—	5	2	prášek	53,82 6,21 13,08 53,66 5,96 12,81	3350 1625 1155

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	C	H	N	Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
72				—	2	192— —193	49,58 49,24	4,87 4,70	11,56 11,85		3210 1747 1638
73			—	3	2	prášek	54,64 56,88	6,18 6,31	13,85 13,83		3200 (širo- ký) 1620 1150
74			—	0,4	2	prášek	54,63 54,50	6,42 6,09	12,74 12,81		3370 1625 1158
75					2	188— —190	50,17 50,01	5,03 4,78	11,38 11,56		3200 1740 1635

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%) C H N	Spektrum v infra-červeném světle (KBr) cm^{-1}
--------------	----	---	----------------	---	------------------------------------	-------------------	--	---

76



—

0,15

2

prášek

55,47

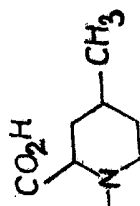
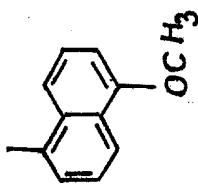
6,40

13,98

3250
(široký)

1625

77



—

2

prášek

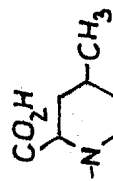
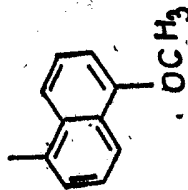
57,02

6,81

12,79

3200
1740
1635

78



—

2

prášek

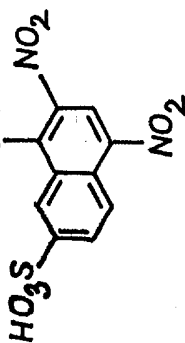
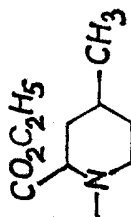
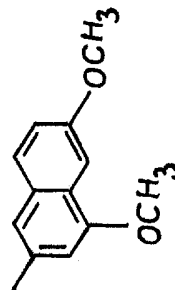
55,47

6,40

13,48

3350
1620
1150

79



2

222—
—223

49,82

5,09

11,99

3200
1745
1630

49,57

4,88

11,68

N²-(6,7-dimethyl-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,
 N²-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,
 N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,
 N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylalanin,
 terc.butylester N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylalaninu,
 N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-pentylalanin,
 N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylalanin,
 N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-fenethylalanin,
 N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylalanin,
 N²-(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylmethylalanin,
 N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-propylalanin,
 N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)alanin,
 N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-norvalin,
 kyselina N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylasparagová,
 diethylester kyseliny N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylasparagové,
 kyselina N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-1-arginyl-N-benzylasparagová,
 diethylester kyseliny N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylasparagové,
 N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-methyl-β-fenylalanin,
 N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-methyl-β-(4-methoxyfenyl)alanin,
 kyselina 1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidinkarboxylová,
 ethyl-1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidinkarboxylát,

kyselina 1-[N²-(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N²-(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová,
 ethyl-1-[N²-(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylát,
 kyselina 1-[N²-(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N²-(6,7-diethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-propyl-2-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-6-methyl-2-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-2-methyl-2-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-3-piperidinkarboxylová,
 methyl-1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-3-piperidinkarboxylát,
 kyselina 1-[N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-3-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-2,6-piperidinkarboxylová,

- kyselina 1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-fenyl-2-piperidinkarboxylová,
- kyselina 1-[N²-(1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová,
- ethyl-1-[N²-(1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylát,
- kyselina 1-[N²-(2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidinkarboxylová,
- ethyl-1-[N²-(2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidinkarboxylát,
- kyselina 1-[N²-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová,
- ethyl-1-[N²-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylát,
- kyselina 1-[N²-(6-chlor-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidinkarboxylová,
- kyselina 1-[N²-(5-dimethylamino-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidinkarboxylová,
- kyselina 1-[N²-(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová,
- kyselina 1-[N²-(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidinkarboxylová,
- kyselina 1-[N²-(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidinkarboxylová,
- ethyl-1-[N²-(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidinkarboxylát,
- kyselina 1-[N²-(6-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidinkarboxylová,
- kyselina 1-[N²-(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-2-hexamethyleniminkarboxylová,
- kyselina 4-[N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-3-thiomorfolinkarboxylová,
- 4-[N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-3-karboxythiomorfolin-1-oxid,

- kyselina 4-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-3-morfolinkarboxylová,
- kyselina 4-[N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-3-morfolinkarboxylová,
- kyselina 3-[N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-thiazolidinkarboxylová,
- kyselina 2-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová,
- kyselina 2-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]isoindolin-1-karboxylová,
- N²-(4-chlorfenylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
- N²-(2,4,5-trichlorfenylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
- N²-tosyl-L-arginyl-N-butylglycin,
- N²-(4-methoxyfenylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin,
- N²-(3,4-dimethoxyfenylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
- N²-(3,4,5-trimethoxyfenylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
- N²-fenethylsulfonyl-L-arginyl-N-furfurylglycin,
- N²-(1,4-benzodioxan-6-sulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
- N²-(6,7-ethylendioxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
- kyselina 1-[N²-(2-dibenzofuranyl)-L-arginyl]-2-piperidinkarboxylová.
- Ze sloučenin podle vynálezu jsou vzhledem ke své vysoké antitrombotické účinnosti a nízké toxicitě zvláště výhodné tyto látky:
- N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
- N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
- N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
- ethyl ester N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu,

N^2 -[4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl]-L-
-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,

N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-(2-methoxyethyl)glycin,

N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,

N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-tetrahydrofurfurylarginin,

N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-tetrahydrofurfurylarginin,

N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-tetrahydrofurfurylarginin,

kyselina 1-[N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-
-piperidinkarboxylová,

kyselina 1-[N^2 -(7-methoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-
-piperidinkarboxylová a

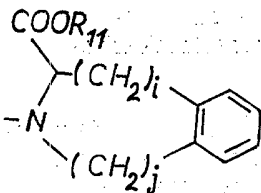
kyselina 1-[N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidinkarboxylová.

Vynález se rovněž týká způsobu výroby
farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin.

Je zřejmé, že uhlíkový atom těchto látek,
na nějž se váže karboxylová skupina nebo
esterová skupina, může být asymetrický,
takže vznikají opticky aktivní isomery, a to
D- a L-diastereoisomery a jejich racemická
směs.

Pokud jde o účinnost těchto sloučenin,
jsou sloučeniny v konfiguraci D účinnější
než sloučeniny v konfiguraci L a racemáty,
přestože i tyto formy mají určitou antitrom-
botickou účinnost. Svrchu uvedené slouče-
niny byly uvedeny pouze proto, aby byla
zřejmá různost struktury sloučenin podle
vynálezu.

Nové deriváty L-argininu lze získat tak,
že se použije výchozích látek, v nichž Ar má
svrchu uvedený význam a R znamená sku-
pinu obecného vzorce



kde

R_{11} , i a j mají svrchu uvedený význam,
Ar má svrchu uvedený význam a
X znamená atom halogenu,
s derivátem aminokyseliny obecného vzorce

RH

kde

R má svrchu uvedený význam,
načež se popřípadě reakční směs hydroly-
zuje.

Sloučeniny obecného vzorce I tvoří adič-
ní soli s celou řadou anorganických i orga-
nických kyselin. Řada těchto látek, obsahu-
jících volnou karboxylovou skupinu, v nichž
svrchu uvedené substituenty znamenají atom
vodíku, tvoří soli s velkým množstvím an-
organických i organických zásad.

Reakční produkty je možno izolovat ve
volné formě nebo ve formě jejich solí. Mi-
moto je možno tyto látky získat ve formě
farmaceuticky přijatelných adičních solí
tak, že se volné látky uvedou v reakci s ky-
selinou, například chlorovodíkovou, bromo-
vodíkovou, jodovodíkovou, dusičnou, sírovou,
fosforečnou, octovou, citrónovou, maleino-
vou, jantarovou, mléčnou, vinnou, glukono-
vou, benzoovou, methansulfonovou, ethan-
sulfonovou, benzensulfonovou, p-toluensul-
fonovou apod. Obdobně je možno výsledný
produkt získat ve formě farmaceuticky při-
jatelne soli tak, že se některé z volných kar-
boxylových kyselin uvedou v reakci se zása-
dou, například hydroxidem sodným, hydro-
xidem draselným, hydroxidem amonným, tri-
ethylaminem, prokainem, dibenzylaminem,
N,N'-dibenzylethylendiaminem, N-ethylpipe-
ridinem apod.

V případě, že se působí na sůl zásadou
nebo kyselinou, je možno získat zpět volné
amidy.

Jak již bylo svrchu uvedeno, mají slouče-
niny obecného vzorce I a jejich soli vyso-
kou specifickou inhibiční účinnost proti
trombinu a současně malou toxicitu, takže
je možno je použít jako diagnostické látky
pro stanovení trombinu v krvi a/nebo k zá-
braně a prevenci trombózy.

Sloučeniny podle vynálezu je rovněž mož-
no použít jako inhibitory shlukování krev-
ních destiček.

Antitrombotická účinnost N^2 -arylsulfonyl-
-L-argininamidu podle vynálezu byla srov-
návána s účinností známé antitrombotické
látky, methylesteru N^2 -(p-tolylsulfonyl)-L-
-argininu stanovením doby srážlivosti, ovliv-
ňované fibrinogenem. Toto stanovení bylo
prováděno tímto způsobem:

0,8 ml roztoku fibrinogenu, který byl při-
praven rozpuštěním 150 mg hovězího fibrin-
ogenu (Cohnova frakce I) ve 40 ml bori-
tanového pufru o pH 7,4 se smísí s 0,1 ml
boritanového pufru o pH 7,4 v případě kon-
trólního roztoku nebo se vzorkem v téměř
pufru, načež se k oběma roztokům v ledové
lázni přidá 0,1 ml roztoku trombinu o kon-
centraci 5 jednotek/ml.

Okamžitě po promíslení se reakční směs
přenes z ledové lázně do lázně o teplotě
25 °C. Doba koagulace se měří jako doba od
přenesení do lázně o teplotě 25 °C do první-
ho objevení fibrinových látek. V případě, že
nebyla přidána žádná účinná látka, bylo to-

to období 50 až 55 sekund. Experimentální výsledky jsou uvedeny v tabulce I. Pod pojmem „koncentrace“, již je zapotřebí k dvojnásobnému prodloužení koagulace, znamená koncentraci účinné látky, která prodlouží dobu koagulace z 50 až 55 sekund na 100 až 110 sekund.

Tato doba koagulace se dosáhne při použití známého antitrombotického činidla, tj. methylesteru N^2 -(p-tolylsulfonyl)-L-argininu v množství 1100 μ mol. Inhibitory podle vynálezu jsou v tomto směru srovnány v tabulce I při uvedení substituentů R a Ar a adiční skupiny.

V případě, že se roztok sloučeniny podle vynálezu podá nitrožilně, udrží se vysoká antitrombotická účinnost v oběhu 1 až 3 hodiny. Biologický poločas antitrombotické sloučeniny podle vynálezu v krevním oběhu je přibližně 60 minut. Přitom se neprojevovalo porušení jiných fyziologických pochodů u pokusných zvířat, například krysy, králíka, psa a šimpanze. Pokusný pokles fibrinogenu u zvířat, způsobený infúzí trombinu, bylo možno uspokojivým způsobem vyrovnat současnou infúzí sloučenin podle vynálezu.

Hodnoty LD₅₀ pro sloučeniny podle vynálezu jsou uvedeny v tabulce:

Sloučenina	LD ₅₀ (mg/kg)
N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin	> 1500
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin	1900—2400
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-ethoxyethyl)- β -alanin	880—1000
N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin	880—1000
N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin	2000
N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin	> 1500
N^2 -(6,7-dimethyl-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin	> 1500
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-ethylthioethyl)glycin	> 1000
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin	> 1000

Sloučenina	LD ₅₀ (mg/kg)
N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin	> 1000
N^2 -(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin	> 1000
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-fenethylglycin	> 1500
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylglycin	> 1500
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylmethylglycin	> 1500
N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfuryllycin	800
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfuryllycin	620
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylalanin	> 1500
N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylmethylalanin	> 1500
kyselina 1-[N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidinkarboxylová	1500
ethyl-1-[N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylát	670—1000
1-[N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová kyselina	670—1000
kyselina 1-[N^2 -(1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová	700—1000
kyselina 1-[N^2 -(5-dimethylamino-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidinkarboxylová	700—1000
kyselina 4-[N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-3-morfolinokarboxylová	> 1000
kyselina 2-[N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová	> 1000

Sloučenina	LD ₅₀ (mg/kg)
kyselina 2-[N ² -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-1-isoindolinkarboxylová	> 1000

Akutní toxicita byla stanovena intraperitoneálním podáním sloučenin obecného vzorce I myším samcům o hmotnosti 20 g v rozmezí 1000 až 10 000 mg/kg tělesné hmotnosti.

Na druhé straně jsou hodnoty LD₅₀ pro N²-dansyl-N-butyl-L-argininamid a N²-dansyl-N-methyl-N-butyl-L-argininamid 75 a 70 mg/kg.

Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat jako takové nebo spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči, jejichž podíl závisí na rozpustnosti a chemické povaze účinné látky, cestě podání a dalších faktorů. Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat nitrosvaľově, nitrožilně nebo podkožně ve formě sterilních roztoků s obsahem dalších složek, například chloridu sodného nebo glukózy k dosažení isotonicity roztoku. Při perorálním podání je možno použít tablety, kapsle nebo granule s obsahem škrobu, laktózy, sacharózy apod. Sublinguální aplikace je možná zejména při smíšení účinné látky s cukrem nebo kukuřičným sirupem, chuťovými látkami a barvivy s následnou dehydrací a lisováním. Při perorálním podání roztoků obsahují tyto roztoky obvykle chuťové látky a barviva. Vhodnou dávku a cestu podání stanoví lékař. Při perorálním podání je obvykle možno podat větší množství nebo účinnější sloučeninu k dosažení téhož účinku jako při parenterálním podání. Účinná dávka je obvykle 10 až 50 mg/kg parenterálně nebo 10 až 500 mg/kg perorálně. Vhodné lékové formy a dávky jsou uvedeny zejména v příkladech provedení.

Vynález bude osvětlen dále v příkladech.

Příklad 1

A. N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginin

K roztoku 83,6 g L-argininu v 800 ml 10% uhlíčitánu draselného se za energického míchání přidá 114,7 g 6,7-dimethoxynaftalensulfonylchloridu v 800 ml benzenu. Reakční směs se míchá při teplotě 60 °C 5 hodin, po této době se vzniklá sraženina po hodině stání při teplotě místnosti odfiltruje a postupně promývá benzenem a vodou, čímž se ve výtěžku 76 % získá 129 g N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-argininu o teplotě tání 252 až 255 °C.

B. N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginylchlorid

Suspenze 2,00 g N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-argininu ve 200 ml thionylchloridu se míchá 2 hodiny při teplotě míst-

nosti. Přidáním chladného bezvodého diethyletheru vzniká sraženina, která se oddělí filtrací a několikrát se promyje bezvodým diethyletherem, čímž se získá N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginylchlorid.

C. Terc.butylester N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycinu

K míchanému roztoku 2,64 g N-butylglycinu ve formě terc.butylesteru ve 20 ml chloroformu se opatrně přidá svrchu získaný N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginylchlorid. Reakční směs se nechá stát při teplotě místnosti hodinu a pak se dvakrát promyje 20 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, načež se odpaří do sucha.

Odparek se rozetře s malým množstvím vody na krystalický materiál, který se oddělí filtrací a nechá se překrystalovat ze směsi ethanolu a ethyletheru, čímž se ve výtěžku 82 % získá 2,28 g terc.butylesteru N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycinu o teplotě tání 164 až 166 °C.

Spektrum v infračerveném světle v KBr má maxima při 3390, 3165, 1735, 1370 cm⁻¹.

Analýza pro C₂₈H₄₃O₇N₅S · ½ H₂SO₄:

vypočteno:

52,98 % C, 7,00 % H, 11,04 % N,

nalezeno:

52,69 % C, 6,98 % H, 10,86 % N.

D. N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin

K roztoku 2,00 g N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycinu ve formě terc.butylesteru ve 20 ml chloroformu se přidá 50 ml 15% kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu. Reakční směs se míchá 5 hodin při teplotě místnosti. Na konci této doby se reakční směs odpaří do sucha, odparek se několikrát promyje bezvodým diethyletherem a pak se chromatografuje na 80 ml aniontoměničové pryskyřice o průměru zrn 200 až 300 mesh (Daiaion^(R) SK 102 v H⁺ formě) ve vodě, sloupec se propláchne vodou a pak se vymývá 3% roztokem hydroxidu amonného.

Takto získané frakce se odpaří do sucha, čímž se ve formě amorfni pevné látky získá ve výtěžku 79 % 1,43 g N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycinu.

Spektrum v infračerveném světle v KBr má maxima při 3360, 3140, 1622 cm⁻¹.

Analýza pro C₂₄H₃₅N₅O₇S:

vypočteno:

53,62 % C, 6,56 % H, 13,03 % N,

nalezeno:

53,48 % C, 6,43 % H, 12,98 % N.

Odpovídajícím způsobem je možno získat tyto sloučeniny:

N²-(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butyl-β-alanin,

N²-(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-N-(2-methoxyethyl)-N-(3-karboxypropyl)-L-argininamid,

N²-(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methylthioethyl)glycin,

N²-(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methylthioethyl)glycin ve formě terc.butylesteru,

N²-(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methylthioethyl)-β-alanin,

N²-(6,7-diethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methylthioethyl)glycin,

N²-(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methylthioethyl)glycin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-N-(2-methylthioethyl)-N-(3-karboxypropyl)-L-argininamid,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-N-(3-methylthiopropyl)glycin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-ethylthioethyl)-β-alanin,

benzylester N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycinu,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-N-benzyl-N-(3-terc.butoxykarbonylpropyl)-L-argininamid,

N²-(6,7-diethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylglycin,

kyselina 4-N-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-N-cyklohexylaminomáselná,

N²-(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-fenethyl-β-alanin,

N²-(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(3-fenylpropyl)glycin,

N²-(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzyl-β-alanin,

N²-(3-nitro-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,

N²-(7-hydroxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,

N²-(5-kyano-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfuryl-β-alanin,

N²-(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfuryl-β-alanin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylalanin,

N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-N-(3-karboxypropyl)-N-tetrahydrofurfuryl-L-argininamid,

N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylalanin,

N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-pentylalanin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-isobutylalanin,

N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylalanin,

N²-(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylalanin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(3-fenylpropyl)alanin,

N²-(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylalanin,

N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylalanin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylmethylalanin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylbutyrin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(3-furylmethyl)glycin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(tetrahydro-3-furylmethyl)glycin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-thenyl)glycin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-acetyethyl)glycin,

N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(4-methoxyfurfuryl)glycin,

N²-(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(5-methylfurfuryl)glycin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(1,4-dioxacyklohexylmethyl)-glycin,

1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methoxypiperidin-2-karboxylová kyselina,

kyselina 1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-3-methylhexamethylenimin-2-karboxylová,

kyselina 1-[N²-(3,7-dimethyl-2-dibenzofuranyl)-L-arginyl]-4,4-dimethyl-2-piperidinkarboxylová,

N²-(3-methoxy-3,6,7,8-tetrahydro-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(tetrahydro-2-pyranylmethyl)glycin,

N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(3-thenyl)glycin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(tetrahydro-2-thenyl)glycin,

N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(tetrahydro-3-thenyl)glycin.

Příklad 2

A. N²-(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginylchlorid

Suspenze 2,5 g N²-(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-argininu ve 20 ml thionylchloridu se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Po přidání bezvodého chladného diethyletheru vznikne sraženina, která se promyje na filtru několikrát bezvodým ethyletherem, čímž se získá N²-(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginylchlorid.

B. Ethyl-1-[N²-(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidinkarboxylát

K míchanému roztoku 2,2 g ethyl-2-piperidinkarboxylátu a 4,1 ml triethylaminu v 50 ml chloroformu se za chlazení na ledové lázni se solí po částech přidá svrchu získaný N²-(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginylchlorid. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, pak se přidá 500 ml chloroformu a chloroformový roztok se dvakrát promyje 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a odpaří ve vakuu. Olejovitý zbytek se promyje ethyletherem, čímž se získá 2,9 g práškovitého ethyl-1-[N²-(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidinkarboxylátu.

Pro analytické účely se část tohoto produktu převede na flavinát o teplotě tání 192 až 193 °C.

Spektrum v infračerveném světle v KBr má maxima při 3210, 1747, 1638 cm⁻¹.

Analýza pro C₂₅H₃₆O₆N₅S . C₁₀H₆O₈N₂S:

vypočteno:

49,58 % C, 4,87 % H, 11,56 % N,

nalezeno:

49,24 % C, 4,70 % H, 11,85 % N.

C. 1-[N²-(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidinkarboxylová kyselina

Roztok 1,8 g ethyl-1-[N²-(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidinkarboxylátu v 15 ml methanolu a v 10 ml roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 2 N se zahřívá na 60 °C a na této teplotě se udržuje 10 hodin. Pak se reakční směs zahustí a chromatografuje na 200 ml iontoměničové pryskyřice o průměru zrn 200 až 300 mesh (Daision^(R) SK 102 v H⁺ formě) ve vodě, sloupec se promývá směsí ethanolu a vody v poměru 1 : 4 a pak směsí ethanolu, vody a hydroxidu amonného v poměru 10 : 9 : 1. Hlavní frakce se odpaří do sucha a promyje se ethyletherem, čímž se ve formě amorfní pevné látky získá 2,0 g kyseliny 1-[N²-(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidinkarboxylové.

Spektrum v infračerveném světle v KBr má maxima při 3200, 1620, 1150 cm⁻¹.

Analýza pro C₂₃H₃₁O₆N₅S:

vypočteno:

54,64 % C, 6,18 % H, 13,85 % N,

nalezeno:

56,88 % C, 6,31 % H, 13,83 % N.

Odpovídajícím způsobem je možno získat tyto sloučeniny:

N²-(6-chlor-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,

N²-(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-ethoxyethyl)glycin,

N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methylthioethyl)glycin,

N²-(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methylthioethyl)glycin,

N²-(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-fenethyl-β-alanin,

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-N-benzyl-N-(3-karboxypropyl)-L-argininamid,

N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylnorleucin,

N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylisoleucin,

N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-pentylbutyrin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-butylalanin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-cykloheptylalanin,
 N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-(2-methoxyethyl)alanin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-(2-ethoxyethyl)alanin,
 N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-cyklohexyl- β -alanin,
 N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-(2-methoxyethyl)norvalin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-benzylleucin,
 kyselina 1-[N^2 -(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(6-methoxy-2-naftylsulfo-
nyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidin-
karboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-
-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(5-ethoxy-1-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl]-4-ethyl-2-
-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(7-ethoxy-2-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(6,7-diethoxy-2-naftylsulfo-
nyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidin-
karboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfo-
nyl)-L-arginyl]-4-terc.butyl-2-piperidin-
karboxylová,
 fenyl-1-[N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidin-
karboxylát,
 benzyl-1-[N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidinkarboxylát,
 benzyl-1-[N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidin-
karboxylát,
 kyselina 1-[N^2 -(5-nitro-1-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(7-hydroxy-2-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidinkarboxy-
lová,

kyselina 1-[N^2 -(5-kyano-1-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidin-
karboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidinkarboxy-
lová,
 kyselina 1-[N^2 -(5-dimethylamino-1-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidin-
karboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl]-4-ethyl-2-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-2-
-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-
-2-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(5-dimethylamino-1-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-
-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(7-methyl-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]-6-methyl-2-
-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(7-methyl-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]-4-terc.butyl-
-2-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(5-nitro-1-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]-indolin-2-
-karboxylová,
 kyselina 2-[N^2 -(5-kyano-1-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]isoindolin-1-
-karboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(7-methyl-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]thiomorfolin-3-
-karboxylová,
 kyselina 4-[N^2 -(6,7-dimethyl-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]morfolin-3-
-karboxylová,
 4-[N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]-3-karboxy-
thiomorfolin-1-oxid,
 kyselina 4-[N^2 -(7-methyl-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]morfolin-
-3-karboxylová,
 kyselina 4-[N^2 -(7-chlor-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]morfolin-
-3-karboxylová,
 kyselina 4-[N^2 -(7-hydroxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]morfolin-
-3-karboxylová,
 kyselina 4-[N^2 -(5-nitro-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]thiomorfolin-
-3-karboxylová,

kyselina 4-[N²-(5-kyano-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]thiomorfolin-3-karboxylová,

kyselina 4-[N²-(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]morfolin-3-karboxylová,

ethyl-4-[N²-(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]morfolin-3-karboxylát,

kyselina 4-[N²-(5-ethoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]morfolin-3-karboxylová,

kyselina 4-[N²-(5-dimethylamino-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]thiomorfolin-3-karboxylová,

kyselina 3-[N²-(1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]thiazolidin-4-karboxylová,

kyselina 2-[N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-karboxylová,

kyselina 2-[N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]isoindolin-1-karboxylová,

kyselina 2-[N²-(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová,

kyselina 2-[N²-(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]isoindolin-1-karboxylová a

kyselina 2-[N²-(5-ethoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová.

Příklad 3

A. N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycylchloridhydrochlorid

Suspenze 2,00 g N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu ve 20 ml thionylchloridu se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Přidáním chladného bezvodého ethyletheru vznikne sraženina, která se oddělí filtrací a několikrát se promyje bezvodým ethyletherem, čímž se získá N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycylchloridhydrochlorid.

B. Hydrochlorid m-tolylesteru N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu

Směs 2,00 g m-kresolu a N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycylchloridhydrochloridu, získaného svrchu uvedeným způsobem se zahřívá na 90 °C 50 minut. Na konci této doby se reakční směs zchladí, několikrát se promyje bezvodým ethyletherem a pak se rozpustí v 10 ml bezvodého ethylalkoholu. Po přidání chladného bezvodého ethyletheru vznikne sraženina, která se několikrát promyje bezvodým ethyletherem, čímž se ve výtěžku 86 % ve formě prášku získá 2,12 g N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu ve formě hydrochloridu m-tolylesteru.

Spektrum v infračerveném světle v KBr má maxima při 3250, 3100, 1740, 1640 cm⁻¹.

Odpovídajícím způsobem je možno vyrobit tyto sloučeniny:

N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-ethylthioethyl)glycin ve formě fenylesteru,

benzylester N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-ethylthioethyl)glycinu,

fenylester N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycinu,

benzylester N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-furfurylglycinu,

fenylester N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylfenylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,

fenyl-1-[N²-(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidin-karboxylát,

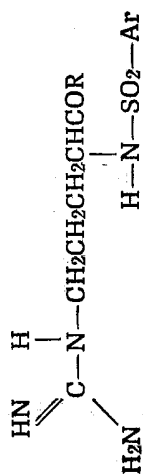
benzyl-1-[N²-(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidinkarboxylát,

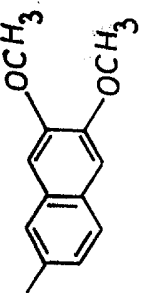
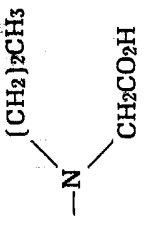
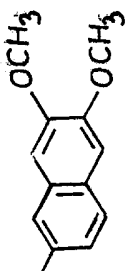
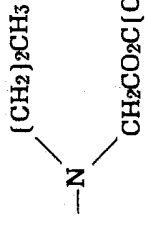
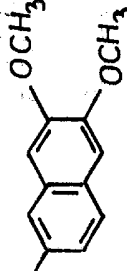
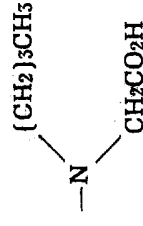
benzyl-1-[N²-(6-chlor-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylát a

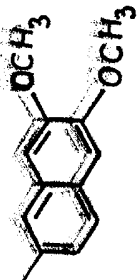
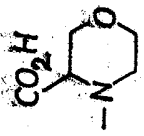
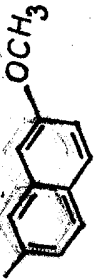
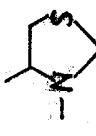
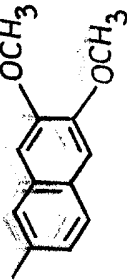
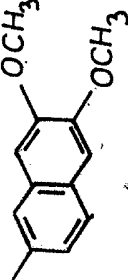
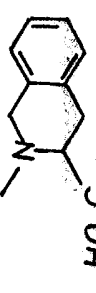
ethyl-4-[N²-(7-methyl-2-methylsulfonyl)-L-arginyl]morfolin-3-karboxylát.

Způsobem podle předchozích příkladů byly získány další N²-arylsulfonyl-L-arginin-amidy nebo jejich adiční soli. Výsledky jsou uvedeny dále v tabulce I:

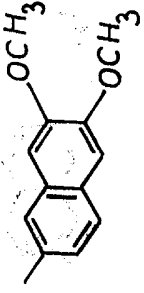
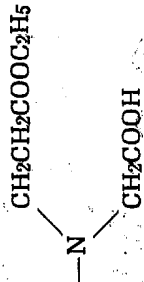
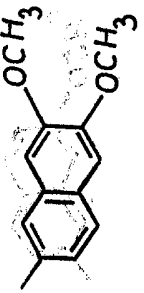
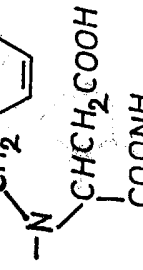
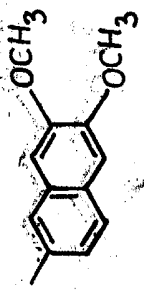
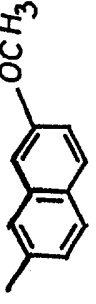
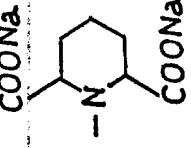
Sloučenina



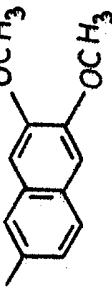
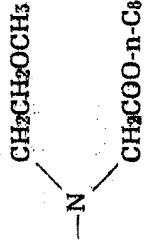
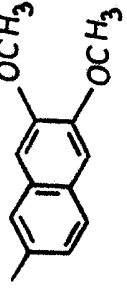
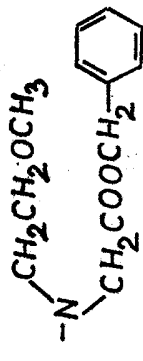
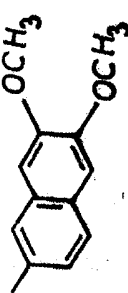
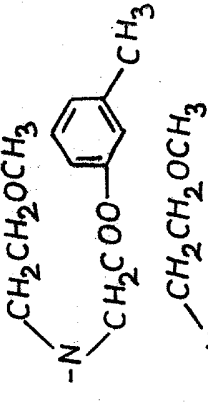
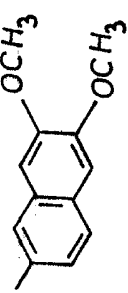
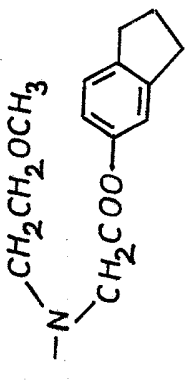
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání $[\text{°C}]$	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)			Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
							C	H	N	
1			—	8	1	prášek	52,76 52,68	6,35 6,21	13,38 13,30	3366 3160 1620
2			1/2 H_2SO_3		1	134—6	52,25 52,07	6,82 6,73	11,29 10,89	3360 3180 1740 1375
3			—	0,3	1	prášek	53,62 53,48	6,56 6,43	13,03 12,98	3360 3140 1622

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [$^{\circ}\text{C}$]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	C	H	N	Spektrum v infra- červeném světle [KBr], cm^{-1}
191			—	5	2	prášek	51,38 5,81 13,03	51,38	5,81	13,03	3350 1630 1255 1150
192			—		2	prášek	49,50 5,34 13,75	49,50	5,34	13,75	3350 3200 1622
193			—		2	prášek	58,27 5,90 11,72	58,27	5,90	11,72	3350 1740 1640 1260 1160
194			—	2	2	prášek	57,62 5,70 12,00	57,62	5,70	12,00	3300 (široký) 1620 1250 1150

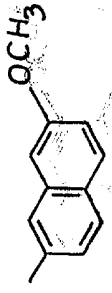
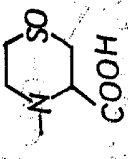
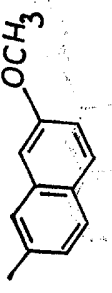
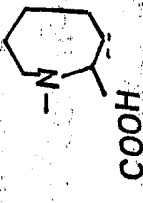
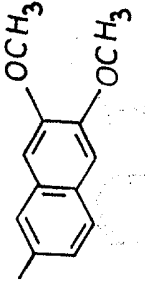
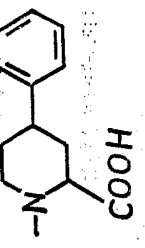
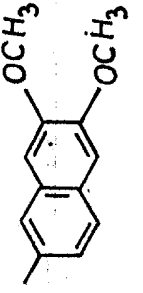
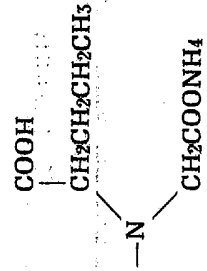
228113

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [$^{\circ}\text{C}$]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)			Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
							C	H	N	
196			—	6,5	1	prášek	54,63	6,42	12,74	3350 (šíroký) 1740
197			—	—	2	prášek	53,86	5,92	13,00	3100 (šíroký) 1620
198			$1/2 \text{H}_2\text{SO}_3$	—	2	prášek	54,53	6,10	9,64	1720 (šíroký) 1630
199			—	—	2	prášek	48,55	4,93	11,80	3300 (šíroký) 1620

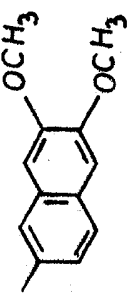
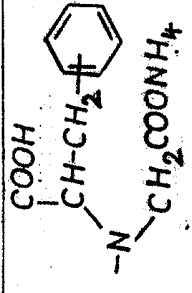
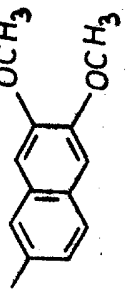
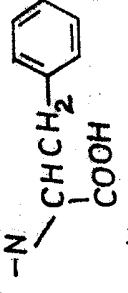
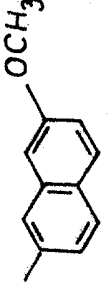
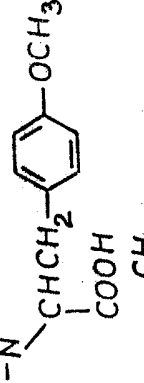
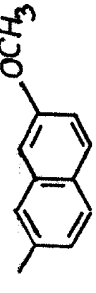
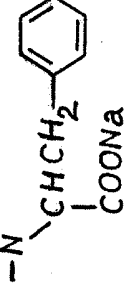
228113

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	Spektrum v infra-červeném světle (KBr) cm^{-1}
200			HCl	2	3	prášek	54,10 7,32 10,18 53,81 7,13 9,93	3180 (šíroký) 1740 1630
201			—	—	2	prášek	57,22 6,24 11,12 56,98 6,18 11,31	3300 3150 1740 1650
202			HCl	20	3	prášek	54,09 6,05 10,51 53,83 5,97 10,36	3250 3100 1740 1640
203			HCl	30	3	prášek	55,53 6,12 10,12 55,37 6,01 10,01	3350 3150 1740 1650

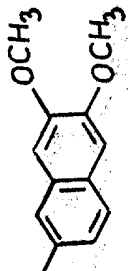
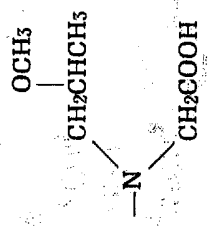
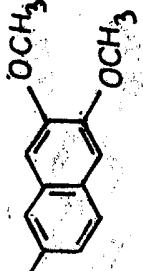
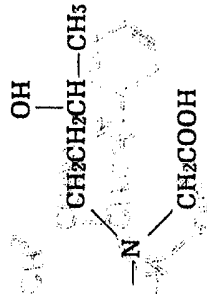
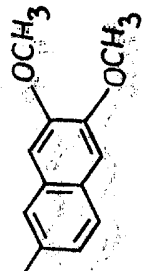
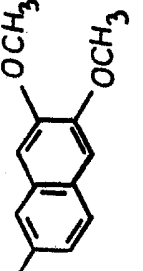
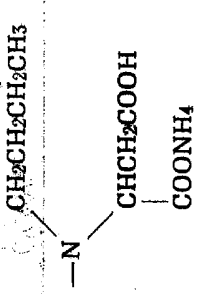
228113

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [$^{\circ}\text{C}$]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
204								
205			—	4,5	2	prášek	48,96 5,42 12,98 49,13 5,36 12,01	3350 1620 1380
206			—	2,5	2	prášek	54,64 6,42 12,74 54,63 6,56 13,01	3360 2940 1620 1380
207			—	12	2	prášek	59,89 4,52 11,64 59,65 4,63 11,81	3360 1620 1255 1150
			—	55	2	prášek	50,15 6,41 14,04 49,91 6,35 13,83	3280 1620

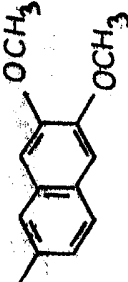
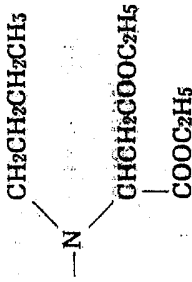
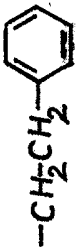
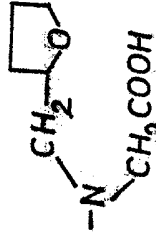
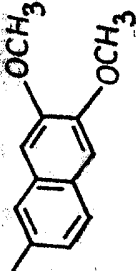
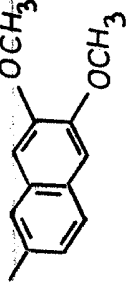
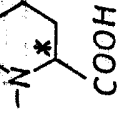
228113

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	Spektrum v infračerveném světle (KBr) cm^{-1}
206			—		2	prášek	53,85 5,93 13,00 53,61 5,76 12,84	3320 1610
209			—	2	2	prášek	57,42 6,02 11,96 57,37 5,86 11,74	3300 1600
210			—		2	prášek	57,41 6,03 11,96 57,33 5,94 11,73	3300 1610
211			—	2,5	2	prášek	53,98 5,38 11,66 53,74 5,33 11,74	3350 1630

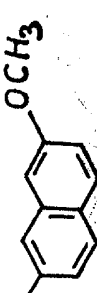
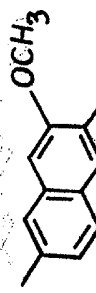
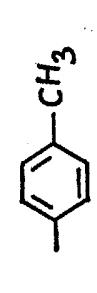
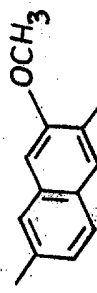
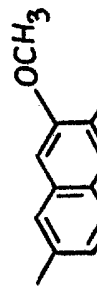
222113

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μmol , nutná k prodoužení na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání $[\text{°C}]$	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
212			—	6,5	2	prášek	52,06 6,38 12,65 52,40 6,37 12,73	3350 1620
213			—	—	2	prášek	52,07 6,37 12,65 51,95 6,27 12,84	3350 1620
214			—	15	2	prášek	52,75 6,36 13,38 52,68 6,34 13,41	3380 1620
215			—	—	2	prášek	50,97 6,58 13,72 50,67 6,61 13,39	3200 1610

228113

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μ mol, nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	Spektrum v infračerveném světle (KBr) cm^{-1}
216			$1/2 \text{ H}_2\text{SO}_3$		2	prášek	52,01 6,69 10,11 51,77 6,50 10,00	1725 1620
219			—		1	prášek	52,15 6,88 14,48 52,03 6,73 14,68	3355 1630 1380 1305
220			(D) $2 \text{ H}_2\text{O}$	2	2	195— —198	50,42 6,54 12,25 50,48 6,16 12,31	3320 1620
221			(L) $1/2 \text{ H}_2\text{O}$	15	2	229— —233	52,94 6,30 12,87 52,73 6,15 12,93	3350 1620

228113

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání $^{\circ}\text{C}$	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	Spektrum v infračerveném světle (KBr) cm^{-1}
222		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOCH}_3$	—	6,5	1	prášek	48,78 5,77 12,93 48,54 5,76 13,15	3320 1620 1390
223		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	—	—	1	prášek	50,27 5,95 13,33 50,11 5,87 13,34	3390 1630 1260 1160
228		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	HCl	—	1	prášek	47,74 6,75 14,65 47,53 6,51 14,41	3340 3180 1640
229		$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	—	—	1	prášek	52,95 6,00 13,43 52,79 5,87 13,28	3350 3150 1620
230		$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	—	—	1	prášek	53,16 5,64 13,48	—

228113

Příklad 4

Tablety pro perorální podání

Běžným způsobem je možno připravit tablety do složek, uvedených v tabulce:

Složka	Množství na 1 tabletu (mg)
N ² -(7-methoxy-2-naftylsulfonfyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin	250
laktóza	140
kukuřičný škrob	35
mastek	20
stearan hořečnatý	5
Celkem	450

Příklad 5

Kapsle pro perorální podání

Kapsle pro perorální podání je možno vytvořit z následující směsi tak, že se složky promísí a plní do tvrdých želatinových kapslí:

Složka	Množství na kapsli v mg
N ² -(7-methoxy-2-naftylsulfonfyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin	250
laktóza	250
Celkem	500

Příklad 6

Sterilní roztok k infúzi

Následující složky se rozpustí ve vodě pro nitrožilní použití a roztok se sterilizuje:

Složka	Množství v g
N ² -(7-methoxy-2-naftylsulfonfyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin	25
pufr	podle potřeby
glukóza	25
destilovaná voda	500

Příprava A

Arylsulfonfylchloridy

A. 6,7-dimethoxy-2-naftalensulfonát sodný

K energicky míchanému roztoku 70,8 g 6,7-dihydroxy-2-naftalensulfonátu sodného a 77,2 g hydroxidu sodného ve 450 ml vody se po kapkách přidá 230 ml dimethylsulfátu při teplotě 60 °C v průběhu 1 hodiny, přičemž současně dochází ke srážení produktu. K reakční směsi se po částech přidá 38,8 g hydroxidu sodného a směs se dále hodinu míchá při teplotě místnosti. Po této době se sraženina odfiltruje, promyje se ethanolom a vysuší, čímž se získá 50 g 6,7-dimethoxy-2-naftalensulfonátu sodného.

B. 6,7-dimethoxy-2-naftalensulfonfylchlorid

K míchané suspenzi 50 g jemně rozptýleného 6,7-dimethoxy-2-naftalensulfonátu sodného ve 100 ml dimethylformamidu se po kapkách přidá 62,2 ml thionylchloridu při teplotě místnosti. Po 30 minutách se reakční směs vlije do 1 litru vody s ledovou drtí a vzniklá sraženina se oddělí filtrací a rozpustí ve 250 ml benzenu. Benzenový roztok se několikrát promyje vodou a pak se vysuší bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří dosucha ve vakuu a odparek se nechá překrystalovat ze směsi benzenu a n-hexanu v poměru 1:1, čímž se získá 32 g 6,7-dimethoxy-2-naftalensulfonfylchloridu o teplotě tání 127,5 až 129,5 °C.

Analýza pro C₁₂H₁₁O₄SCl:

vypočteno:

50,26 % C, 3,87 % H, 12,37 % Cl,

nalezeno:

50,45 % C, 4,00 % H, 12,33 % Cl.

V následující tabulce jsou uvedeny v literatuře dosud nepopsané arylsulfonfylchloridy, které jsou získány způsobem, který je v podstatě totožný se způsobem podle publikace E. H. Rood, „Chemistry of Carbon Compounds“, Elsevier Publishing Company, 1954, sv. III, str. 441 až 469:

Číslo	Arylsulfonylchlorid	Teplota tání (°C)
1		118 až 119,5
2		136,5 až 138,5
3		137 až 139

Příprava B

Deriváty aminokyselin

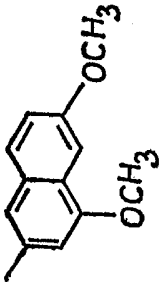
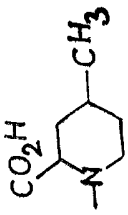
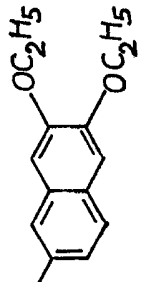
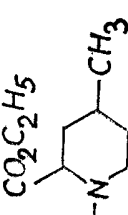
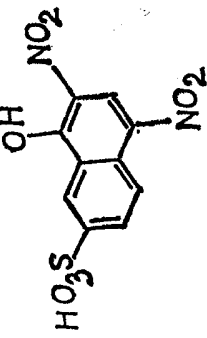
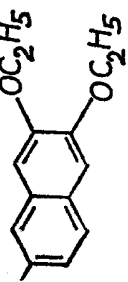
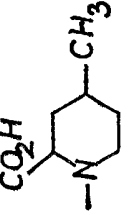
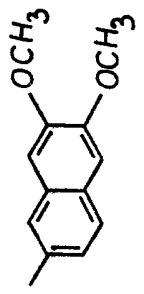
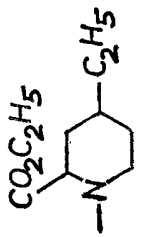
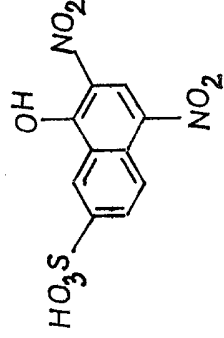
A. Terc.butylester N-butylglycinu

Ke 36,5 g butylaminu se přidá za stálého míchání 15,05 g terc.butylchloracetátu v průběhu 30 minut, přičemž se teplota směsi udržuje v rozmezí 30 až 70 °C. Pak se další hodinu směs zahřívá na 70 °C. Na konci této doby se přebytek butylaminu odpaří ve vakuu a odparek se smísí se 40 ml roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 2 N a 50

mlilitrech benzenu, načež se přenese do dělicí nálevky, benzen se oddělí, promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a zfiltruje. Po odpaření benzenového podílu se odparek destiluje za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 90,9 % získá 17,0 g terc.butylesteru N-butylglycinu o teplotě varu 76 °C při tlaku 533,3 Pa.

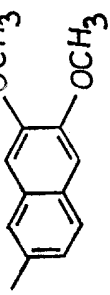
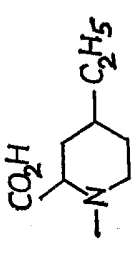
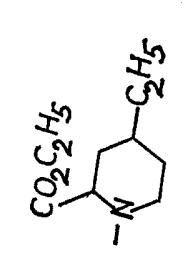
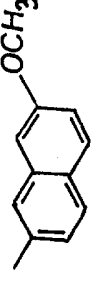
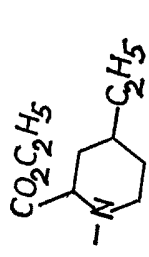
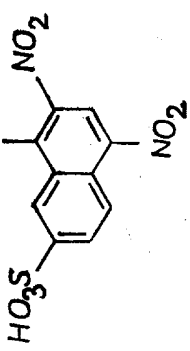
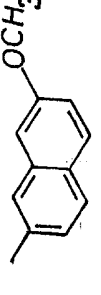
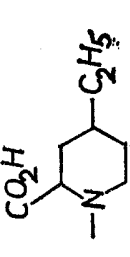
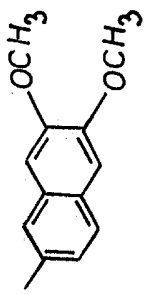
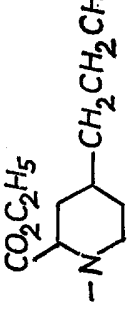
Obdobným způsobem byly získány následující terc.butylestery aminokyselin, které dosud nebyly popsány v literatuře. Postup je v podstatě shodný se způsobem podle publikace A. J. Speciale et al., J. Org. Chem. 23, 731 (1960):

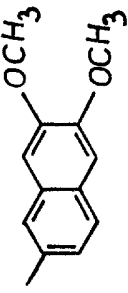
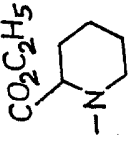
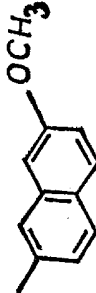
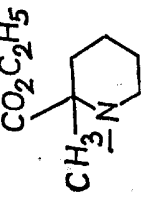
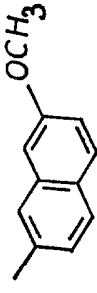
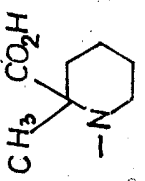
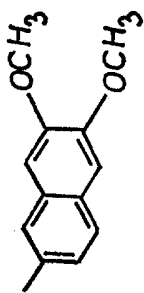
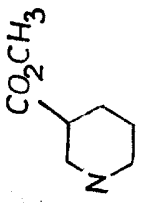
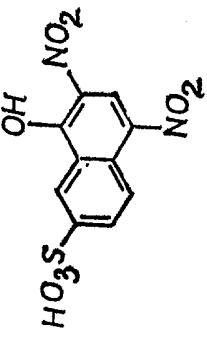
Číslo	Derivát aminokyseliny	Teplota varu °C/Pa
1		95/2666
2		65/666,6
3		89 až 90/333,3
4		83 až 85/200
5		125 až 130/533,3

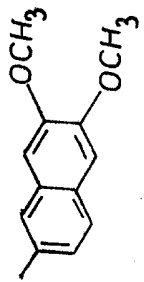
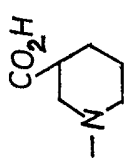
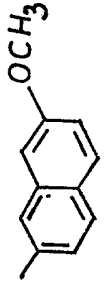
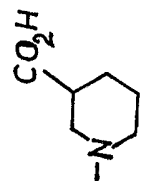
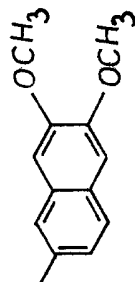
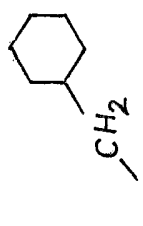
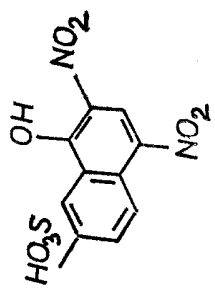
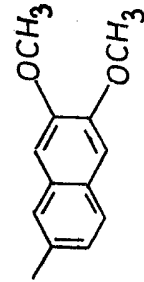
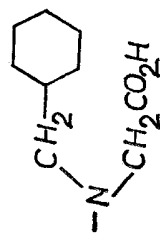
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k produžení na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
80			—	0,35	2	prášek	54,63 6,42 12,74	3350 (široký) 1620 1150
81					2	154— —156	50,92 5,37 10,66 51,28 5,21 10,59	3400 1735 1635
82			—		2	prášek	56,13 6,80 12,12	3300 (široký) 1610 1255
83					2	179— —180	50,38 5,23 10,82 50,34 5,18 11,05	3380 1735 1635

228113

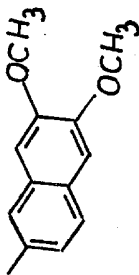
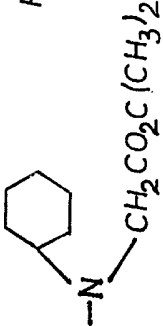
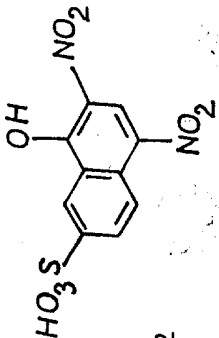
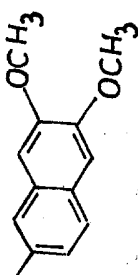
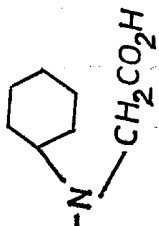
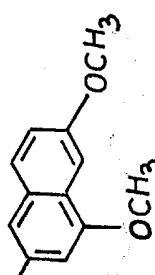
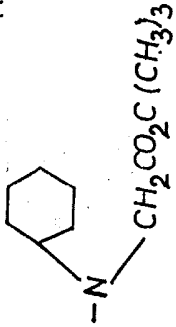
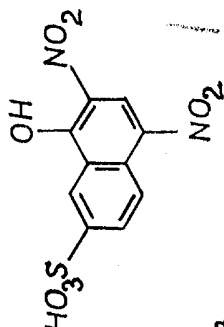
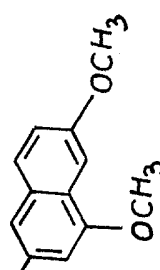
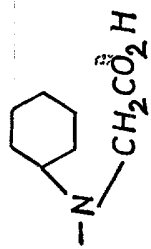
228113

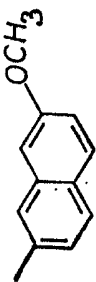
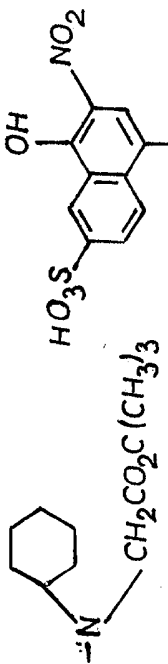
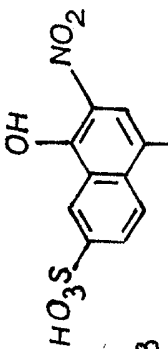
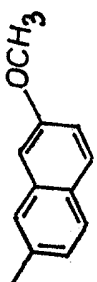
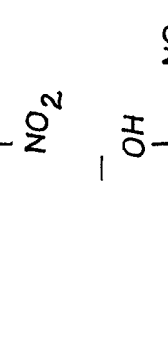
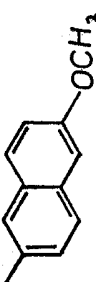
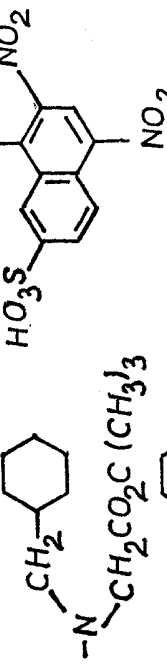
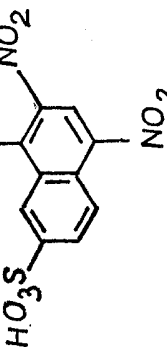
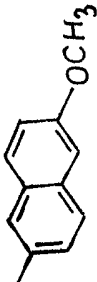
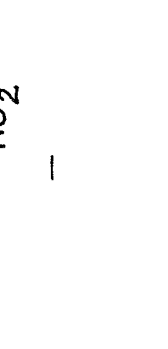
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)		Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}	
							C	H	N	
84					2	prášek	55,40 55,71	6,62 6,48	12,43 12,53	3360 1620 1150
85					2	125 (měk- nutí)	50,73 50,58	5,18 5,11	11,19 10,93	3380 1735 1638
86			—		2	prášek	56,26	6,61	13,12	3360 1620 1158
87			—		2	prášek	57,50	7,15	11,56	3330 2960 1740 1640

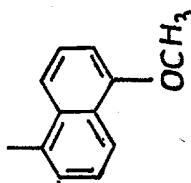
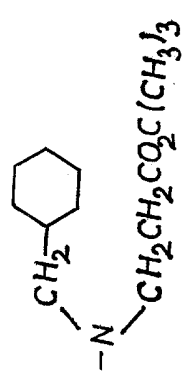
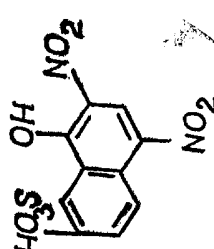
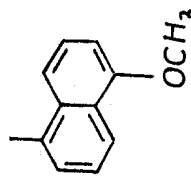
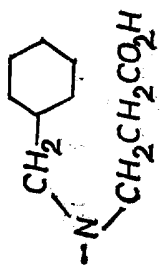
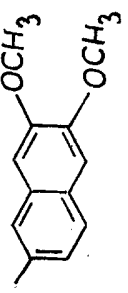
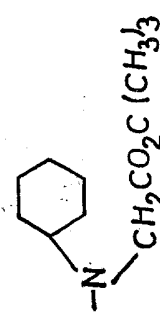
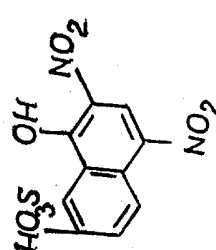
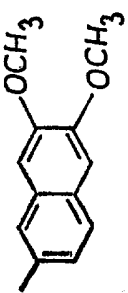
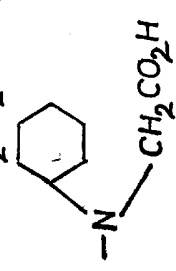
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza			Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}	
							C	H	N		
92			—		2	prášek	56,13	6,80	12,12	3250 1740 1640	
93			—		2	prášek	57,02	6,81	12,79	3230 1740 1650	
94			—		2	prášek	54,63	6,42	12,74	3250 1620 1160	
95					2	161— —163	48,97 49,05	4,71 4,73	11,76 11,58	3340 1738 1635	

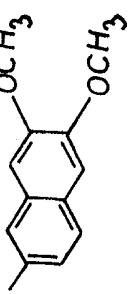
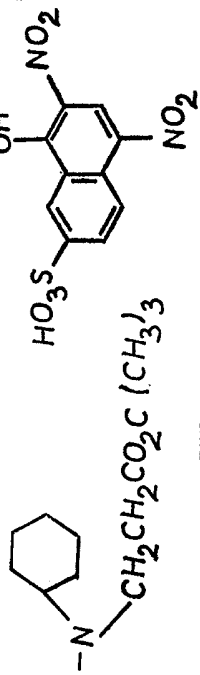
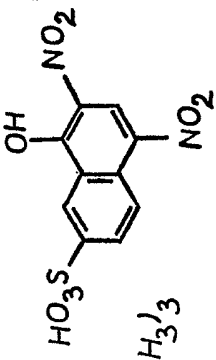
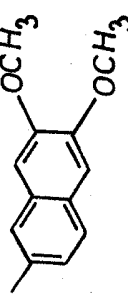
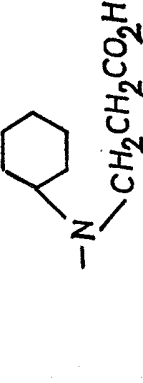
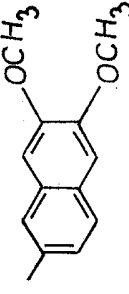
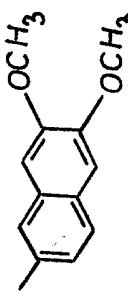
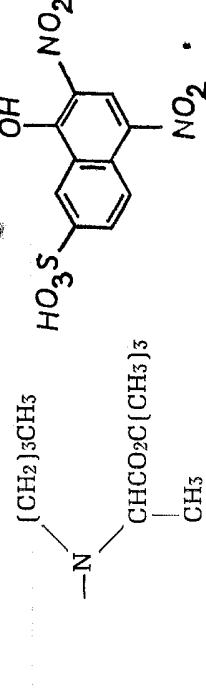
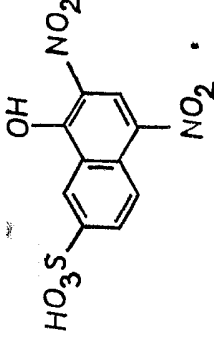
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání $[\text{°C}]$	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	Spektrum v infračerveném světle (KBr) cm^{-1}
96			—	—	2	prášek	53,82 6,21 13,08 53,68 6,08 12,85	3370 1635 1255 1155
97			—	—	2	prášek	54,64 6,18 13,85 54,58 6,09 13,93	3370 1640 1260 1155
98				—	1	165— —168 (roz- klad)	51,94 5,64 10,34 51,50 5,41 10,10	3390 3220 1740
99			—	—	1	prášek	56,13 6,81 12,12 56,00 6,73 12,01	3350 (široký) 1640

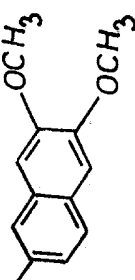
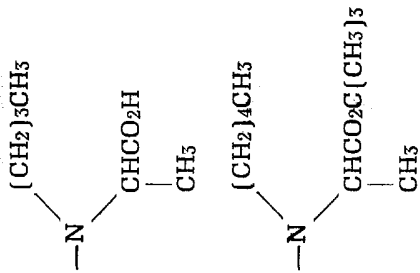
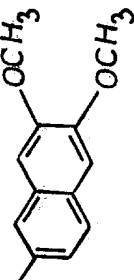
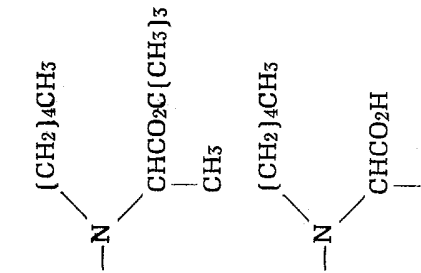
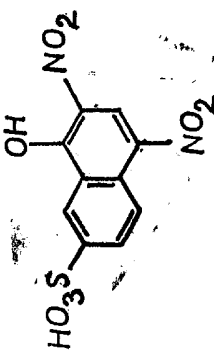
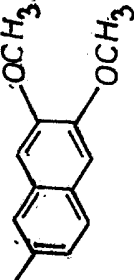
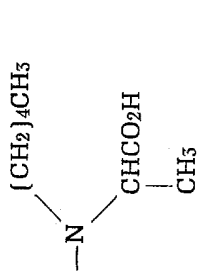
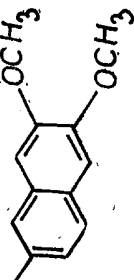
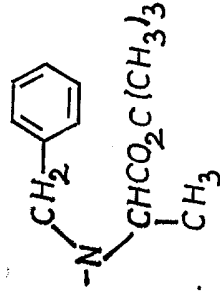
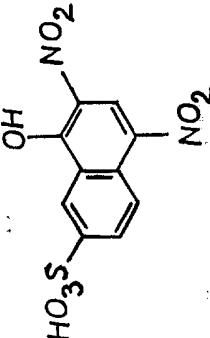
228113

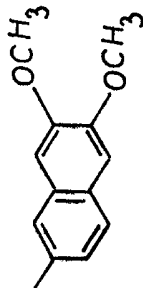
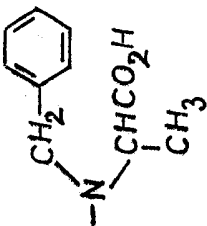
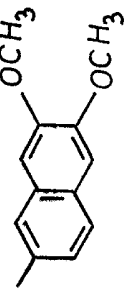
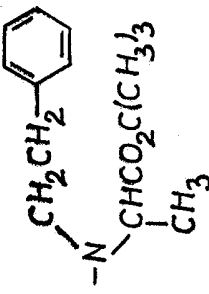
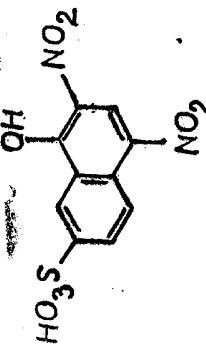
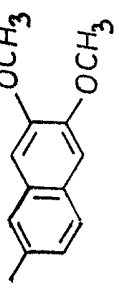
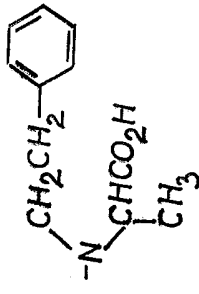
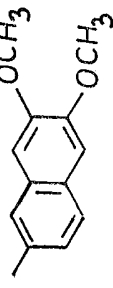
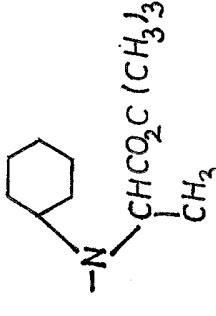
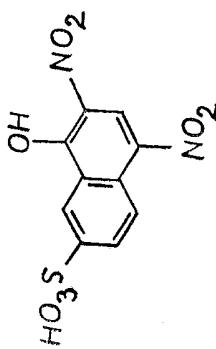
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
100					1	178— —181 (roz- klad)	51,94 5,64 10,34 52,24 5,60 10,28	3400 3200 1735
101			—		1	prášek	56,13 6,81 12,12 56,28 6,59 12,31	3350 (šíroký) 1640
102					1	162— —165 (roz- klad)	51,43 5,50 10,50 51,28 5,21 10,21	3370 3200 1730
103			—		1	prášek	55,40 6,62 12,43 55,28 6,32 12,03	3300 (šíroký) 1610

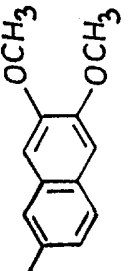
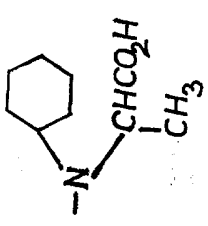
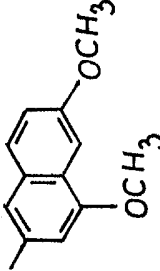
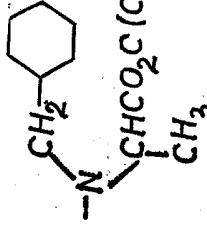
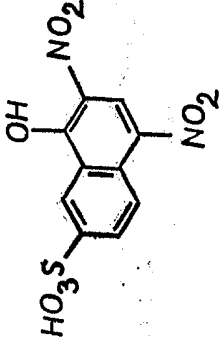
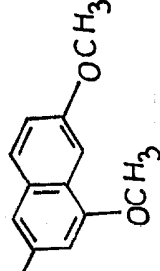
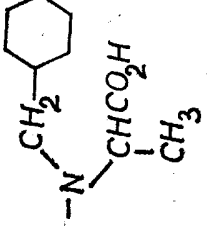
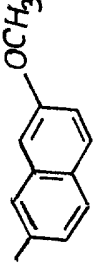
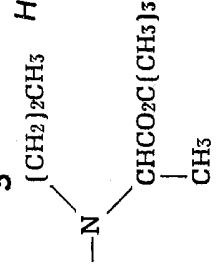
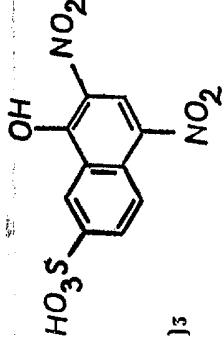
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
104					1	158— —160 (roz- klad)	52,75 5,56 11,04 52,56 5,43 10,97	3405 3220 1740
105					1	prášek	56,26 6,61 13,13 56,01 6,49 13,21	3320 1640
106					1	160— —163 (roz- klad)	52,33 5,60 10,68 52,03 5,30 10,28	3400 3210 1730
107					1	prášek	57,02 6,81 12,79 57,39 6,21 12,38	3350 (široký) 1620

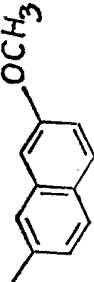
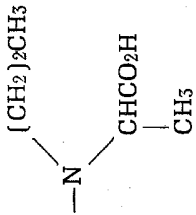
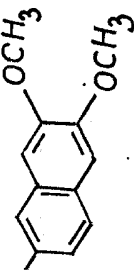
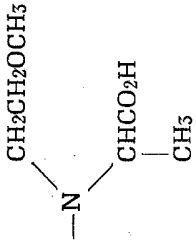
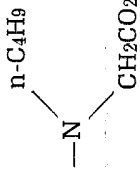
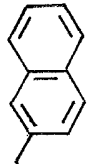
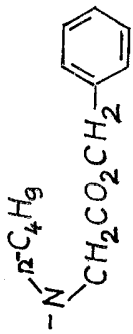
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)			Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
108					1	152— —155 (roz- klad)	52,83 52,53	5,73 5,72	10,52 10,29	3390 3205 1730
109			—		1	prášek	57,73 57,51	7,00 7,23	12,47 12,28	3370 1630
110					1	170— —172 (roz- klad)	51,43 51,09	5,50 5,45	10,50 10,28	3380 3220 1740
111			—	5	1	prášek	55,40 55,30	6,62 6,28	12,43 12,11	3400 až 3200 (široký) 1600

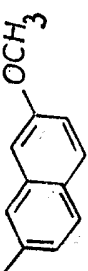
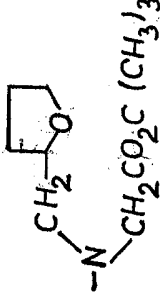
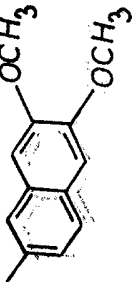
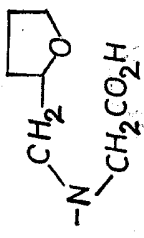
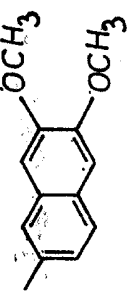
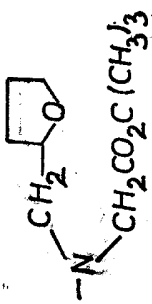
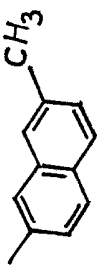
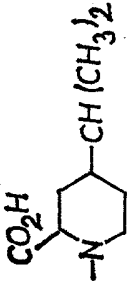
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodoužení na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
112					1	155— —158 (roz- klad)	51,94 5,64 10,34 52,29 5,63 10,00	3380 3200 1730
113					1	prášek	56,13 6,81 12,12 56,40 6,61 12,00	3200 až 3400 (široký) 1600
114					1	prášek	54,63 6,42 12,74 54,40 6,30 12,50	3200 až 3400 (široký) 1600
115					1	165— —170 (roz- klad)	50,81 5,58 10,64 50,68 5,43 10,31	3380 3200 1740

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání $[\text{°C}]$	Elementární analýza (KBr) cm^{-1} Spektrum v infra-červeném světle			
							C	H	N	
116		$\text{-(CH}_2)_3\text{CH}_3$ 	—	1	prášek	54,43	6,76	12,70	3400	
117		$\text{-(CH}_2)_4\text{CH}_3$ 		1	164— —166	51,33	5,71	10,48	3360 3200 1735	
118		$\text{-(CH}_2)_4\text{CH}_3$ 	—	2,0	1	prášek	55,21	6,95	12,38	3400 až 3200 (široký) 1570
119				1	168— —172	52,77	5,17	10,26	3380 3180 1740	

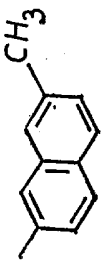
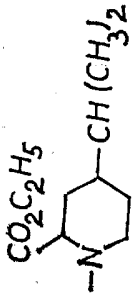
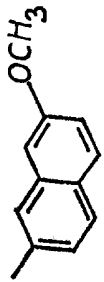
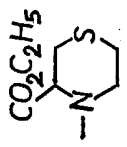
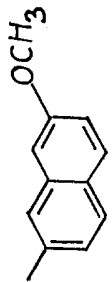
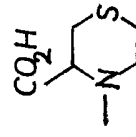
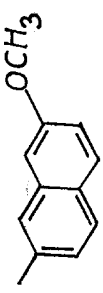
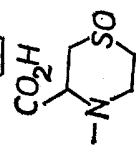
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	C	H	N	Spektrum v infračerveném světle [KBr] cm^{-1}
120			—	2,5	1	prášek	57,42 57,35	6,02 5,84	11,96 12,00	3350 až 3160 (široký) 1600	
121				—	1	130— —135	53,25 53,08	5,30 5,29	10,11 10,29	3400 3200 1730	
122			—	1,5	1	prášek	58,08 57,84	6,22 6,13	11,68 11,46	3360 3160 1600	
123				—	1	158— —163 (rozklad)	51,95 51,80	5,64 5,38	10,34 10,30	3360 3200 1740	

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza			Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
							horní údaj:	vypočteno (%)	dolní údaj:	nalezeno (%)
							C	H	N	
124			—	—	1	prášek	56,14	6,81	12,13	3380 až 3200 (šíroký)
125				—	1	160— —163 (roz- klad)	52,44	5,76	10,19	3400 3200 1740
126			—	4,5	1	prášek	56,84	6,99	11,84	3380 až 3250 (šíroký)
127				—	1	160— —165 (roz- klad)	56,72	6,80	11,76	1595 3400 3210 1740

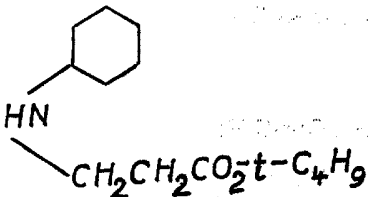
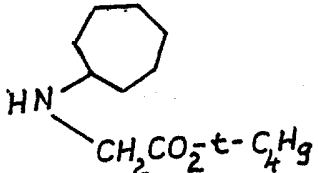
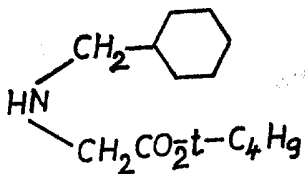
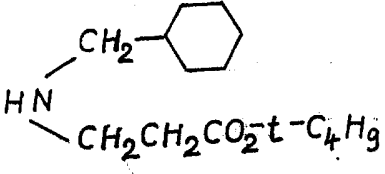
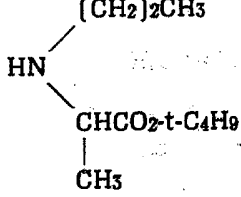
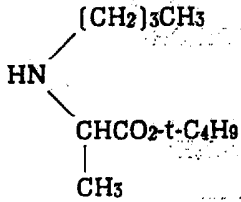
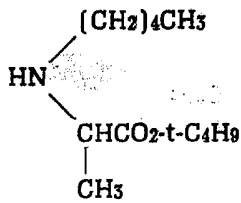
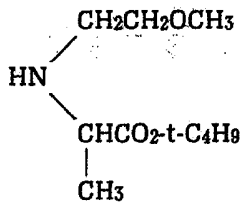
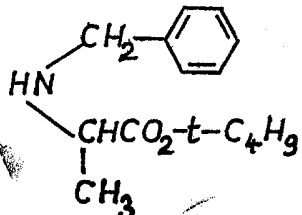
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
128			—	1	prášek	54,43	6,55 13,80	3280
129			—	1	prášek	52,07	6,37 12,65	3360
157			HCl	5	prášek	51,89	6,39 12,51	3200 1600
158			HCl	3	prášek	53,17	6,69 12,92	
						52,89	6,52 12,74	
						57,66	6,34 11,59	
						57,31	6,14 11,16	

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [$^{\circ}\text{C}$]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)			Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
							C	H	N	
165			—		1	prášek	56,83	6,98	11,84	3400 (široký) 1735 1630
171			—		1, 2	prášek	53,08 52,86	6,24 6,33	12,38 12,41	3300 (široký) 1640 1160
172			—		1	prášek	56,02	6,97	11,27	3400 (široký) 1745 1620
175			—	0,1	2	prášek	58,73	7,01	13,17	3380 (široký) 1620
							58,52	6,77	13,00	

2 2 8 1 1 3

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μmol , nutná k prodloužení dobý koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [$^{\circ}\text{C}$]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno (%) dolní údaj: nalezeno (%)	C	H	N	Spektrum v infra- červeném světle (KBr) cm^{-1}
176			$1/2 \text{H}_2\text{SO}_3$		2	prášek	55,98 55,69	7,05 7,21	11,66 11,38		3400 (široký) 1730 1635
187			—		2	prášek	52,25 52,36	6,03 5,98	12,70 12,51		3400 1735 1640 1160
188			—		2	prášek	50,46 50,61	5,58 5,63	13,38 13,40		3380 1620 1380 1155
190			—		2	prášek	48,96 49,13	5,42 5,38	12,98 12,75		3350 1620 1380 1150

Číslo	Derivát aminokyseliny	Teplota varu °C/Pa
6	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	61 až 62/266,6
7	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	94/400
8	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	60 až 63/400
9	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	95 až 97/666,6
10	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	102/533,3
11	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{-} \langle \text{benzene ring} \rangle \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	166/1333,2
12	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	106 až 109/200
13	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	97/333,3
14	$\begin{array}{c} \langle \text{cyclopropyl ring} \rangle \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	101/666,6
15	$\begin{array}{c} \langle \text{cyclohexyl ring} \rangle \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	101/666,6

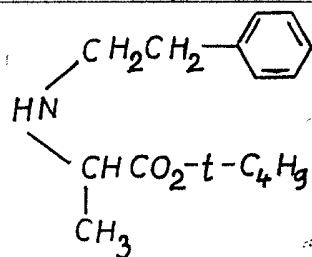
Číslo	Derivát aminokyseliny	Teplota varu °C/Pa
16		105/533,3
17		129 až 130/1066,6
18		145/1999,8
19		156/1333,2
20		93/3466,4
21		110/3599,7
22		124/3566,4
23		88 až 90/800
24		116 až 118/266,6

Číslo

Derivát aminokyseliny

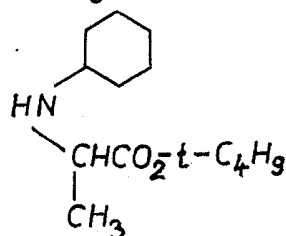
Teplota varu °C/Pa

25



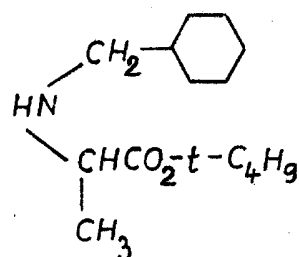
167/2133,2

26



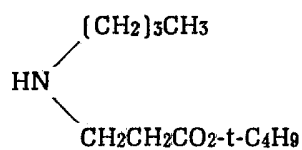
125/2133,2

27



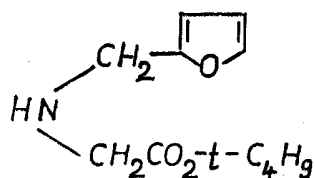
141/1999,8

28



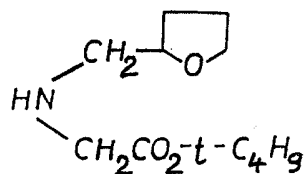
89/400

29



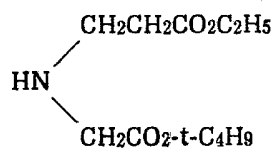
111/133,3

30



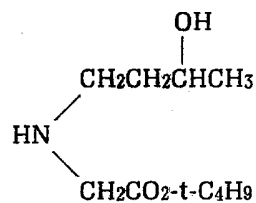
91 až 92/133,3

31



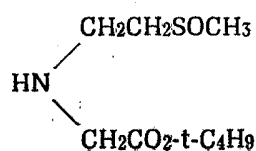
115/266,6

32



82 až 84/266,6

33

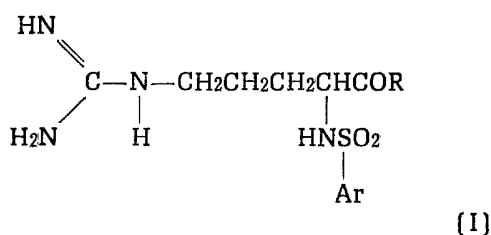


150/66,7

34	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	95 až 96/266,6
35	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CH} \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

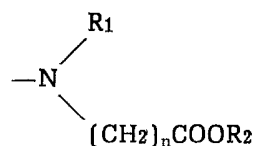
1. Způsob výroby N²-arylsulfonyl-L-arginamidů a jejich solí obecného vzorce I



kde

R znamená

1.



kde

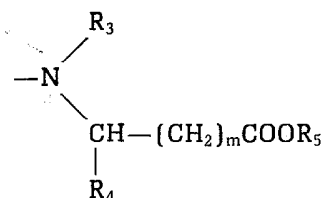
R₁ znamená alkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 10 atomech uhlíku, alkinyl o 3 až 10 atomech uhlíku, alkoxyalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkylthioalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkylsulfinylalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, hydroxyalkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, karboxyalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkoxykarbonylalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, alkylkarbonylalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, halogenalkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 15 atomech uhlíku, α-karboxyaralkyl o 8 až 15 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, cykloalkylalkyl o 4 až 10 atomech uhlíku, furfuryl, tetrahydrofurfuryl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 3-furylmethyl, tetrahydro-3-furylmethyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, tetrahydro-2-(3-nebo -4-pyranylmethyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 1,4-dioxa-2-cyklohexylmethyl, popřípadě sub-

stituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 2-thenyl, 3-thenyl, tetrahydro-2-thenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, a tetrahydro-3-thenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku,

R₂ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 12 atomech uhlíku a 5-indanyl a

n znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

2.



kde

R₃ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 10 atomech uhlíku, alkinyl o 3 až 10 atomech uhlíku, alkoxyalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkylthioalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkylsulfinylalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, hydroxyalkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, karboxyalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkoxykarbonylalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, alkylkarbonylalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, halogenalkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 15 atomech uhlíku, α-karboxyaralkyl o 8 až 15 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, cykloalkylalkyl o 4 až 10 atomech uhlíku, furfuryl, tetrahydrofurfuryl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 3-furylmethyl, tetrahydro-3-furylmethyl, popřípadě

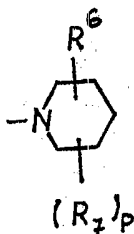
substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, tetrahydro-2-(3- nebo -4-(pyranylmethyl), popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 1,4-dioxa-2-cyklohexylmethyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 2-thenyl, 3-thenyl, tetrahydro-2-thenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a tetrahydro-3-thenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku,

R₄ znamená alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, karboxyl, alkoxykarbonyl o 2 až 10 atomech uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 12 atomech uhlíku a na jádře substituovaný benzyl, kde substituentem je alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku nebo alkoxy o 1 až 5 atomech uhlíku,

R₅ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 12 atomech uhlíku nebo 5-indanyl a

m znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

3.



kde

R₆ znamená skupinu -COOR₈, kde R₈ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 12 atomech uhlíku a 5-indanyl,

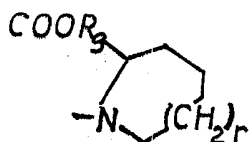
R₇ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, fenyl, alkoxy skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku nebo karboxy skupinu,

p je celé číslo 1 až 5,

R₆ je substituován v poloze 2 nebo 3,

R₇ může být substituován v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6,

4.



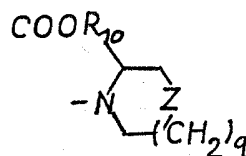
příčemž tato skupina je popřípadě substituována alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku,

kde

vým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, kde R₉ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 12 atomech uhlíku a 5-indanyl,

r znamená celé číslo 1, 2, 3 nebo 4,

5.



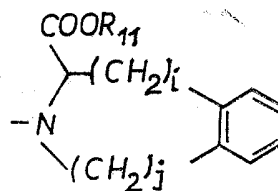
kde

R₁₀ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 12 atomech uhlíku a 5-indanyl,

Z znamená oxyskupinu, thioskupinu nebo sulfinylovou skupinu a

q znamená celé číslo 0 nebo 1,

6.



kde

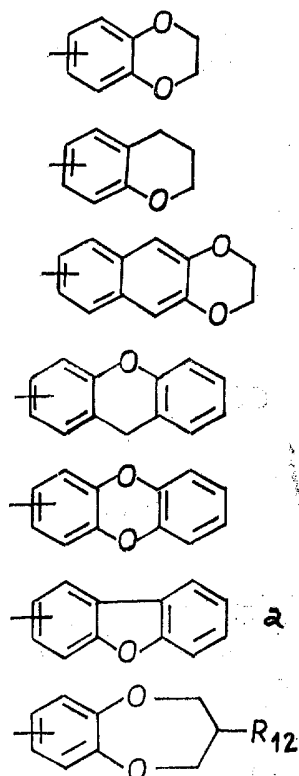
R₁₁ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 12 atomech uhlíku a 5-indanyl,

i znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

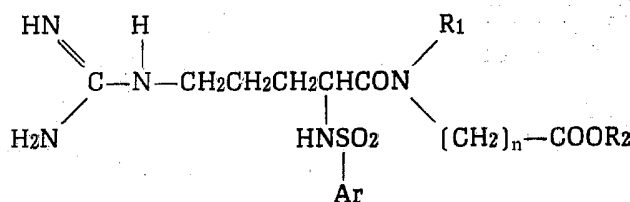
j znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

součet i+j je roven 1 nebo 2 a

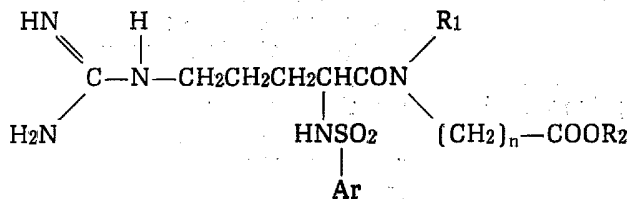
Ar znamená naftyl, 5,6,7,8-tetrahydronaftyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, naftyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxyl, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, alkoxy o 1 až 10 atomech uhlíku, dialkylaminoskupina o 2 až 20 atomech uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxyskupina, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, alkoxy o 1 až 10 atomech uhlíku a dialkylaminoskupina o 2 až 20 atomech uhlíku, dále může Ar znamenat aralkyl o 7 až 12 atomech uhlíku, nebo skupiny



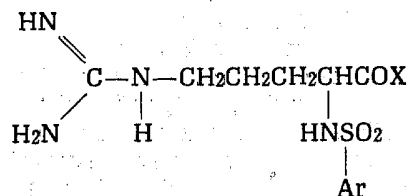
५



n znamená celé číslo 1, 2 nebo 3, jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se použije výchozích látek výše uvedených



R₁₂ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku nebo alkoxy o 1 až 10 atomech uhlíku, a farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se uvede v reakci N²-arylsulfonyl-L-arginyl-halogenid obecného vzorce



X znamená atom halogenu, s derivátem aminokyseliny obecného vzorce

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce

$$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_n-\text{COOR}_2 \end{array}$$

3. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce

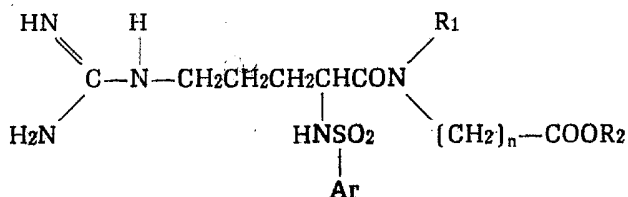
kde

Ar znamená naftyl, substituovaný alespoň jednou alkoxy skupinou o 1 až 5 atomech uhlíku,

R₁ znamená arylalkyl o 7 až 15 atomech uhlíku,

R₂ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku nebo arylalkyl o 7 až 12 atomech uhlíku a

n znamená celé číslo 1, 2 nebo 3, jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se použije výchozích látek výše uvedených o-



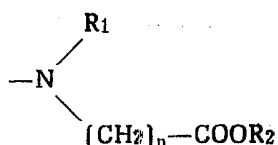
kde

Ar znamená naftyl, substituovaný alespoň jednou alkoxy skupinou o 1 až 5 atomech uhlíku,

R₁ znamená alkylthioalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku,

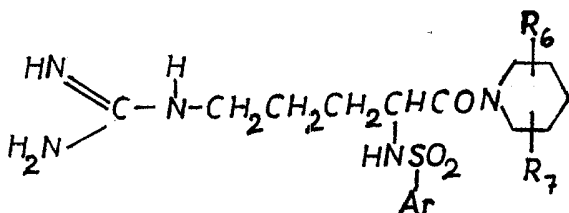
R₂ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku nebo arylalkyl o 7 až 12 atomech uhlíku a

n znamená celé číslo 1, 2 nebo 3, jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se použije výchozích látek výše uvedených obecných vzorců, v nichž Ar a X má svrchu uvedený význam a R znamená skupinu obecného vzorce

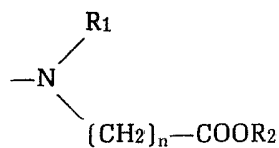


kde R₁, R₂ a n mají svrchu uvedený význam.

5. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce



becných vzorců, v nichž Ar a X má svrchu uvedený význam a R znamená skupinu obecného vzorce



kde R₁, R₂ a n mají svrchu uvedený význam.

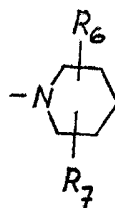
4. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce

kde

Ar znamená naftyl, substituovaný alespoň jedním alkoxyem o 1 až 5 atomech uhlíku,

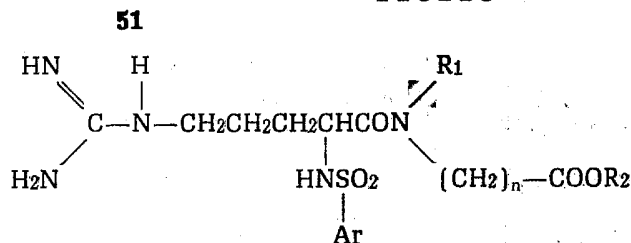
R₇ znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

R₈ znamená skupinu -COOR₈, v níž R₈ znamená alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku nebo arylalkyl o 7 až 12 atomech uhlíku, přičemž R₇ může být substituován v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6 a R₆ v poloze 2 nebo 3, jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se použije výchozích látek výše uvedených obecných vzorců, v nichž Ar a X má svrchu uvedený význam a R znamená skupinu obecného vzorce



kde R₆ a R₇ mají svrchu uvedený význam.

6. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce



kde

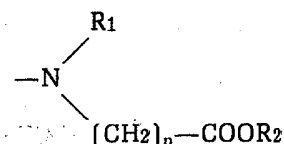
Ar znamená naftyl, substituovaný alespoň jednou alkokyskupinou o 1 až 5 atomech uhlíku,

R₁ znamená cykloalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku nebo cykloalkylalkyl o 4 až 10 atomech uhlíku.

R₂ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku nebo arylalkyl o 7 až 12 atomech uhlíku a

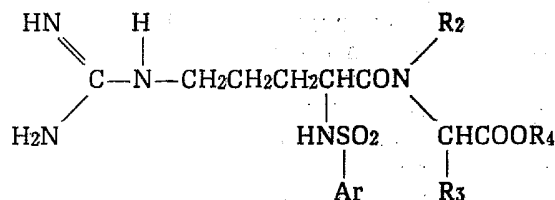
n znamená celé číslo 1, 2 nebo 3, jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že

se použije výchozích látek výše uvedených obecných vzorců, v nichž Ar a X má svrchu uvedený význam a R znamená skupinu obecného vzorce.



kde R_1 , R_2 a n mají svrchu uvedený význam.

7. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce



kde

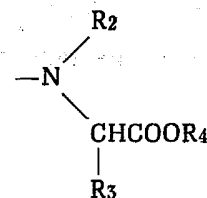
Ar znamená naftyl, substituovaný alespoň jednou alkokyskupinou o 1 až 5 atomech uhlíku.

R₂ znamená alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, alkoxyalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkylthioalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, arylalkyl o 7 až 15 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku nebo cykloalkylalkyl o 4 až 10 atomech uhlíku,

R₃ znamená alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

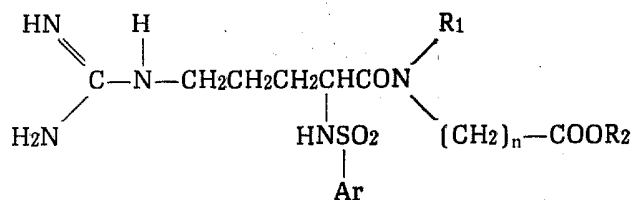
R₄ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, arylalkyl o 7 až 12 atomech uhlíku nebo aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se

tím, že se použije výchozích látek výše uvedených obecných vzorců, v nichž Ar a X má svrchu uvedený význam a R znamená skupinu obecného vzorce



kde R_2 , R_3 a R_4 mají svrchu uvedený význam.

8. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce

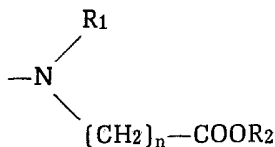


kde

Ar znamená naftyl, 5,6,7,8-tetrahydronaftyl nebo naftyl, substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, hydroxyskupiny, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku nebo dialkylaminoskupina o 2 až 20 atomech uhlíku,

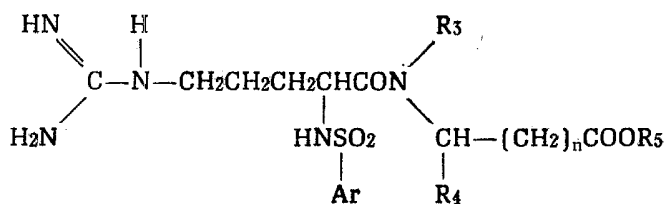
R₁ znamená alkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkoxyalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkylthioalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, arylalkyl o 7 až 15 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku nebo cykloalkylalkyl o 4 až 10 atomech uhlíku,

R₂ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, arylalkyl o 7 až 12 atomech uhlíku nebo aryl o 6 až 10 atomech uhlíku a



kde R_1 , R_2 a n mají svrchu uvedený význam.

9. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce



kde

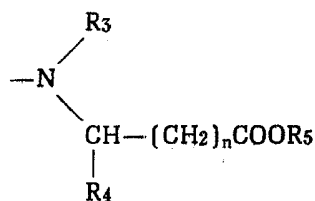
Ar znamená naftyl, 5,6,7,8-tetrahydronaftyl nebo naftyl, substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, hydroxyskupiny, nitroskupina, kyano-skupina, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, alkoxy skupina o 1 až 10 atomech uhlíku nebo dialkylaminoskupina o 2 až 20 atomech uhlíku,

R₃ znamená furfuryl, 3-furylmethyl, tetrahydrofurfuryl nebo tetrahydro-3-furylmethyl.

R₄ znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

R₅ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, arylalkyl o 7 až 12 atomech uhlíku nebo aryl o 6 až 10 atomech uhlíku a

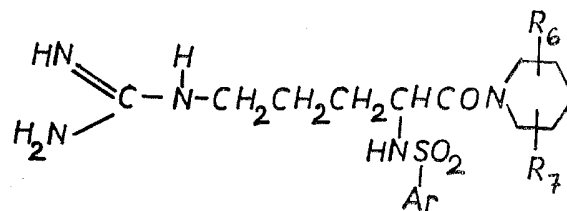
n znamená celé číslo 1, 2 nebo 0, jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se použije výchozích látek výše uvedených obecných vzorců, v nichž Ar a X má svrchu uvedený význam a R znamená skupinu obecného vzorce



kde R_4 , R_3 , R_5 a n mají svrchu uvedený význam.

10. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce

n znamená celé číslo 1, 2 nebo 3, jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se použije výchozích látek výše uvedených obecných vzorců, v nichž Ar a X má svrchu uvedený význam a R znamená skupinu obecného vzorce

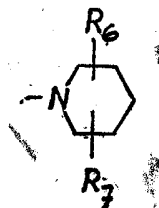


kde

Ar znamená naftyl, 5,6,7,8-tetrahydronaftyl nebo naftyl, substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxyskupina, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku nebo dialkylaminoskupina o 2 až 20 atomech uhlíku.

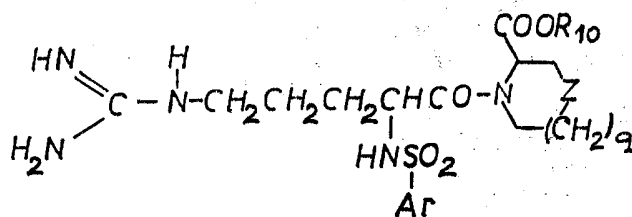
R7 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

R₆ znamená skupinu -COOR₆, v níž R₆ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku nebo arylalkyl o 7 až 12 atomech uhlíku, přičemž R₇ je substituován v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6 a R₆ v poloze 2 nebo 3, vyznačující se tím, že se použije výchozích látek výše uvedených obecných vzorců, v nichž Ar a X má svrchu uvedený význam a R znamená skupinu obecného vzorce



kde R₆ a R₇ mají svrchu uvedený význam.
čenin obecného vzorce

11. Způsob podle bodu 1 pro výrobu slou-



kde

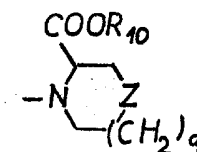
Ar znamená naftyl, 5,6,7,8-tetrahydronaftyl nebo naftyl, substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxyskupina, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, alkoxy o 1 až 10 atomech uhlíku nebo dialkylaminoskupina o 2 až 20 atomech uhlíku,

R₁₀ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku nebo arylalkyl o 7 až 12 atomech uhlíku a

Z znamená oxyskupinu, thioskupinu nebo sulfinylovou skupinu a

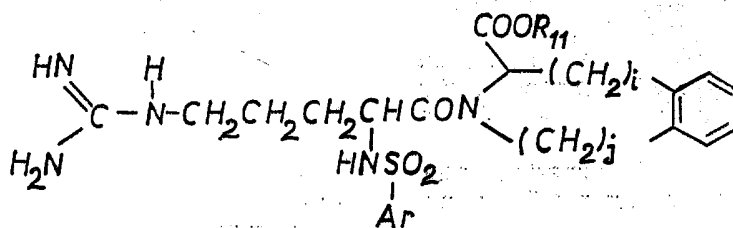
q znamená celé číslo 0 nebo 1, jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí

těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se použije výchozích látek výše uvedených obecných vzorců, v nichž Ar a X má svrchu uvedený význam a R znamená skupinu obecného vzorce



kde R₁₀, Z a q mají svrchu uvedený význam.

12. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce



kde

Ar znamená naftyl, 5,6,7,8-tetrahydronaftyl nebo naftyl, substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxyskupina, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, alkoxy o 1 až 10 atomech uhlíku nebo dialkylaminoskupina o 2 až 20 atomech uhlíku,

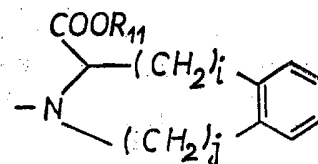
R₁₁ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku nebo arylalkyl o 7 až 12 atomech uhlíku,

j znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

i znamená celé číslo 0, 1 nebo 2 a

i plus j znamená 1 nebo 2,

jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se použije výchozích látek výše uvedených obecných vzorců, v nichž Ar a X má svrchu uvedený význam a R znamená skupinu obecného vzorce



kde

R₁₁, i a j mají svrchu uvedený význam.