

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

236772
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

- (22) Přihlášeno 19 01 78
(21) (PV 2011-81)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 19 01 77
(760 672), od 19 01 77 (760 676),
od 19 01 77 (760 745), od 19 01 77
(760 929), od 10 03 77 (776 195),
od 07 06 77 (804 331), od 07 06 77
(804 368) Spojené státy americké
a od 06 06 77 (66508/1977) Japonsko
(40) Zveřejněno 17 09 84
(45) Vydáno 15 02 87

(51) Int. Cl.³

~~G 07 C 15 / 183~~

07C 105/183

(72)
Autor vynálezu

OKAMOTO SHOSUKE, KOBE-SHI, HYOGO, KIKUMOTO RYOJI,
MACHIDA-SHI, TOKYO, TAMAO YOSHIKUNI, YOKOHAMA-SHI,
OHKUBO KAZUO, MACHIDA-SHI, TEZUKA TOHRU, YOKOHAMA-SHI,
KANAGAWA, TONOMURA SHINJI, CHIYODA-KU, TOKYO,
HIJIKATA AKIKO, KOBE-SHI, HYOGO (Japonsko)

(73)
Majitel patentu

MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, TOKYO, SHOSUKE
OKAMOTO, HYOGO (Japonsko)

(54) Způsob přípravy N²-arylsulfonyl-L-argininamidů

1

2

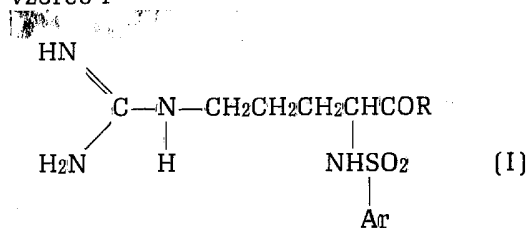
Způsob přípravy N²-arylsulfonyl-L-argininamidů a jejich farmaceuticky vhodných solí, které jsou, jak bylo zjištěno, účinnými farmaceutickými přípravky pro inhibici a léčení trombózy u savců.

Vynález se týká způsobu přípravy N²-aryl-sulfonyl-L-argininamidů a jejich farmaceuticky vhodných solí, které mají vynikající antitrombotické vlastnosti a nízkou toxicitu.

V minulosti bylo vynaloženo mnoho úsilí k získání nových a zlepšených přípravků pro léčení trombózy. Bylo zjištěno, že estery N²-(p-folylsulfonyl)-L-argininu jsou jedním typem přípravku, který se může použít a které jsou účinné při rozpouštění krevních sraženin (US patent č. 3 622 615). Bylo zjištěno, že zejména použitelným vysoce účinným inhibítorem trombinu při léčení trombózy je ester nebo amid N²-dansyl-L-argininu (US patent č. 3 978 045). Avšak stále trvá potřeba vysoce specifického inhibítora trombinu pro léčení trombózy, který má nižší toxicitu.

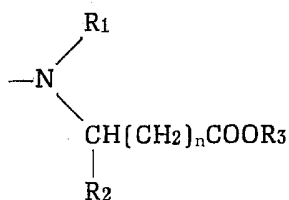
Nyní bylo objeveno, že N²-arylsulfonyl-L-argininamidy projevují antitrombotickou účinnost a též nižší hladinu toxicity při stejné relativní účinnosti ve srovnání s N²-dansyl-L-argininesterem nebo amidem.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy N²-arylsulfonyl-L-argininamidů obecného vzorce I



kde R je skupina

(1)



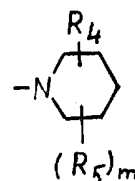
kde

R₁ je alkyl se 2 až 10 atomy uhlíku, alkoxyalkyl se 2 až 10 atomy uhlíku, alkylthioalkyl se 2 až 10 atomy uhlíku, alkylsulfinylalkyl se 2 až 10 atomy uhlíku, aralkyl se 7 až 15 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl se 4 až 10 atomy uhlíku, furfuryl, tetrahydrofurfuryl, tetrahydro-4-pyranilylmethyl, 2- nebo 3-pyridylmethyl a fenyl,

R₂ je vodík nebo alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku,

R₃ je vodík nebo alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, a n je celé číslo 0 nebo 1.

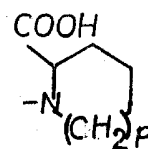
(2)



kde

R₄ je —COOR₆, kde R₆ je vodík nebo alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, R₅ je vodík nebo alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku a m je celé číslo 0 nebo 2, R₄ je v poloze 2 nebo 3 a R₅ může být v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6

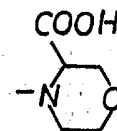
(3)



kde

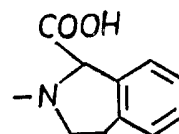
p je celé číslo 1 nebo 2,

(4)



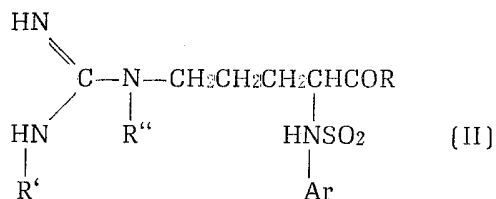
nebo

(5)



a Ar je fenyl substituovaný alespoň jednou aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, acylaminoskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 10 atomy uhlíku a hydroxyalkoxykupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, fenyl substituovaný alespoň jednou hydroxyskupinou, alkylem s 1 až 5 atomy uhlíku a alkoxykupinou s 1 až 10 atomy uhlíku a alespoň jedním aralkylem se 7 až 12 atomy uhlíku, alkylkarbonylem se 2 až 6 atomy uhlíku a fenylem, fenoxifenylová, dibenzothienylová, 9,9-dioxobenzothienylová, fenoxathiinylová, 1H-indazolylová, chinolylová, indolinylová,

fenazinylová, chinoxalinylová, ftalazinylová, 1,2,3,4-tetrahydrochinolylová nebo akridinylová skupina, jakákoliv z nich je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkylem s 1 až 10 atomy uhlíku a alkoxykupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylfenylová skupina s 9 až 16 atomy uhlíku, fluorenylová, thioxanthylová nebo 2H-chromenylová skupina, jakákoliv z nich je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkylem s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxykarbonylem s 2 až 10 atomy uhlíku, a oxoskupinou, 3-cyklohexyl-4-ethoxykarbonyloxyfenyl- nebo fenyllová skupina substituovaná alespoň jedním alkylem, alkoxykupinou, halogenalkoxykupinou, alkoxyalkoxykupinou a alkoxykarbonylalkoxykupinou, uvedené substituenty obsahují 3 až 7 atomy uhlíku a uvedená substituovaná fenyllová skupina je dále případně substituovaná alespoň jedním methylem, ethylem, methoxykupinou, ethoxykupinou, hydroxyskupinou a halogenem, a farmaceuticky vhodné soli, vyznačený tím, že se odstraní N^G-substituent z N^G-substituovaného -N²-arylsulfonyl-L-argininamidu obecného vzorce II



kde

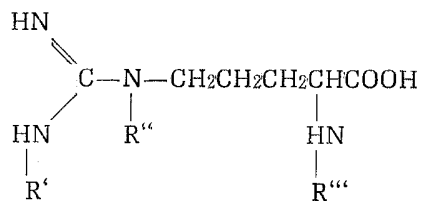
R a Ar mají výše definovaný význam a R' a R'' je vodík a ochranné skupiny pro guanidinoskupinu a alespoň jeden ze substituentů R' a R'' je ochranná skupina pro guanidinoskupinu, pomocí kyselé hydrolyzy nebo hydrogenolýzy a popřípadě se výše získaný reakční produkt převede reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou nebo se uvolní reakcí soli s bází nebo kyselinou amid.

Typické sloučeniny získané způsobem podle vynálezu zahrnují:

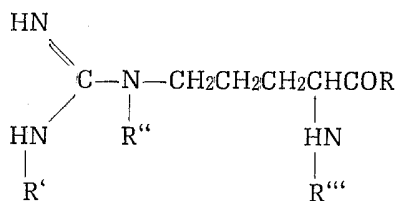
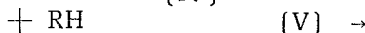
- 1-(N²-chinolin-8-sulfonyl-L-arginyl)-4-methyl-2-piperidinkarboxylová kyselina
- 1-(N²/3-methylchinolin-8-sulfonyl/-L-arginyl)-4-methyl-2-piperidinkarboxylová kyselina
- 1-(N²/3-ethylchinolin-8-sulfonyl/-L-arginyl)-4-methyl-2-piperidinkarboxylová kyselina
- 1-(N²/3-sek.butoxybenzen-1-sulfonyl/-L-arginyl)-4-methyl-2-piperidinkarboxylová kyselina

- 1-(N²/3,5-dimethyl-4-isopropoxybenzen-1-sulfonyl/-L-arginyl)-4-methyl-2-piperidinkarboxylová kyselina
 - 1-(N²/2,4-dimethoxy-3-butoxybenzen-1-sulfonyl/-L-arginyl)-4-methyl-2-piperidinkarboxylová kyselina
 - 1-(N²/3-isopropoxybenzen-1-sulfonyl/-L-arginyl)-4-methyl-2-piperidinkarboxylová kyselina
 - N²-(2-fenoxathiinylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfuryllycine
 - N²-(2-fluorensulfonyl/-L-arginyl-N/-2-methoxyethyl)glycine
 - 1-(N²/4-methoxy-3-cyklohexylbenzen-1-sulfonyl/-L-arginyl)-4-methyl-2-piperidinkarboxylová kyselina
- a farmaceuticky vhodné soli výše uvedených sloučenin.

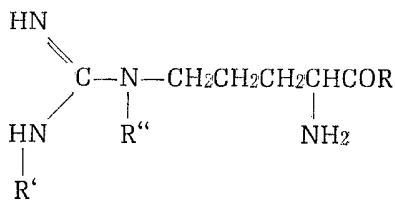
Odstranění N^G-substituentu z N^G-substituovaného-N²-arylsulfonyl-L-argininamidu může být ilustrováno následujícím schématem:



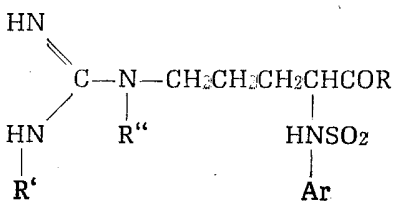
(IV)



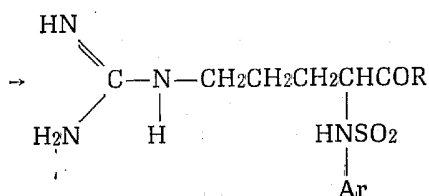
(VI) →



(VII)



(II)



(I)

Ve výše uvedených vzorcích mají R, Ar, X, R', R'' a R''' výše uvedený význam.

N²-Arylsulfonyl-L-argininamid vzorce I se připraví odstraněním N^G-substituentu z N^G-substituovaného-N²-arylsulfonyl-L-argininamidu vzorce II pomocí kyselé hydrolýzy nebo hydrogenolýzy.

Kyselá hydrolýza se obecně provádí reakcí N^G-substituovaného-N²-arylsulfonyl-L-argininamidu vzorce II a přebytku kyseliny, jako fluorovodíku, chlorovodíku, bromovodíku nebo trifluoroctové kyseliny, bez rozpouštědla nebo v rozpouštědle, jako etheru (tetrahydrofuranu, dioxanu), alkoholu (methanolu, ethanolu) nebo kyselině octové při teplotě v rozmezí -10 až 100 stupňů C, s výhodou 10 až 60 °C a nejvhodnější při teplotě místnosti po dobu 30 minut až 24 hodin. Produkt se izoluje odpařením rozpouštědla a přebytku kyseliny nebo vykrýváním ve vhodném rozpouštědle a potom filtrací a sušením.

Protože se získají produkty při použití přebytku kyseliny jako adiční soli s kyselinou N²-arylsulfonyl-L-argininamidu vzorce I, je možno je snadno převést neutralizací na volný amid.

Odstraněním nitroskupiny a oxykarbonylové skupiny, například benzyloxykarbonylu, p-nitrobenzyloxykarbonylu, se snadno provede hydrolýzou.

Současně se převede hydrogenolýzou benzyloxyesterový zbytek, který může být obsažen ve skupině R, na karboxylovou skupinu.

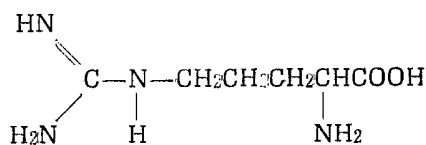
Hydrogenolýza se provádí v inertním rozpouštědle, např. methanolu, ethanolu, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, za přítomnosti katalyzátoru aktivujícího vodík, například Raneyova niklu, paládía nebo platiny ve vodíkové atmosféře při teplotě v rozmezí 0 °C až teplotu varu rozpouštědla, s výhodou 10 až 80 °C, po dobu 2 až 120 hodin. Tlak vodíku není kritický a je dostačující atmosférický tlak.

N²-Arylsulfonyl-L-argininamidy vzorce I se izolují odfiltrováním katalyzátoru a potom odpařením rozpouštědla.

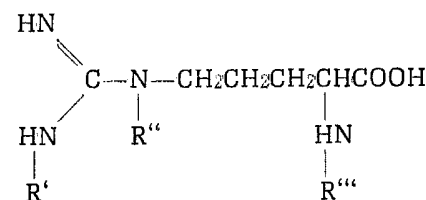
N²-Arylsulfonyl-L-argininamidy se mohou čistit triturací nebo překrystalováním z vhodného rozpouštědla, jako směsi diethylether-tetrahydrofuran, diethylether-methanol a voda-methanol nebo se mohou chromatografovat na silikagelu.

N^G-substituované-N²-arylsulfonyl-L-argininamidy vzorce I použité jako výchozí látky se mohou připravit kondenzací N^G-substituovaného-N²-substituovaného-L-argininu

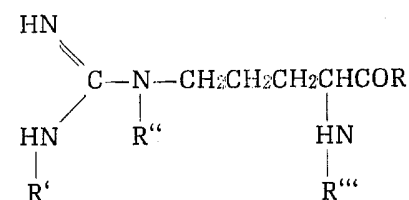
vzorce IV (obecně je N^G-substituent nitroskupina nebo acyl a N²-substituent je ochranná skupina pro aminoskupinu, jako benzyloxykarbonyl, terc.butoxykarbonyl nebo pod.) a příslušného derivátu aminokyseliny vzorce V, selektivním odstraněním pouze N²-substituentu N^G-substituovaného-N²-substituovaného-L-argininamidu vzorce VI pomocí katalytické hydrogenolýzy nebo kyselá hydrolýza a potom kondenzací takto získaného N^G-substituovaného-L-argininamidu vzorce VII s arylsulfonylhalogenidem vzorce VIII, s výhodou chloridem za přítomnosti báze v rozpouštědle, podle následujícího reakčního schématu:



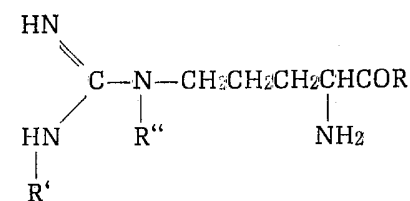
(VII) →



(IV)



(VI) →

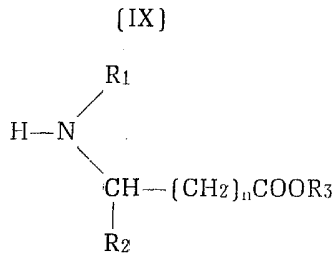


(VII)

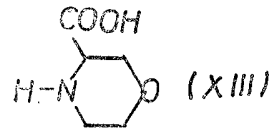
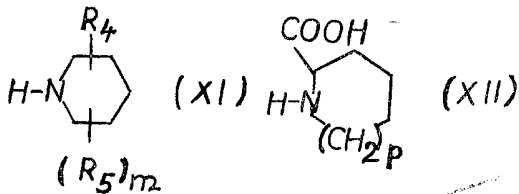


Ve výše uvedených vzorcích má R a Ar výše uvedený význam. X je halogen, R''' je ochranná skupina pro α-amino-skupinu, jako benzyloxykarbonyl nebo terc.butoxykarbonyl, R' a R'' je vodík a ochranná skupina pro guanidinoskupinu, jako nitro, tosyl, trityl, oxykarbonyl a podobně; a alespoň jeden ze substituentů R' a R'' je ochranná skupina pro guanidinoskupinu.

Deriváty aminokyseliny obecného vzorce V, které jsou výchozími látkami pro přípravu N⁶-substituovaného-N²-substituovaného-L-argininamidu obecného vzorce VI, jsou vyjádřeny následujícími obecnými vzorci:



(X)

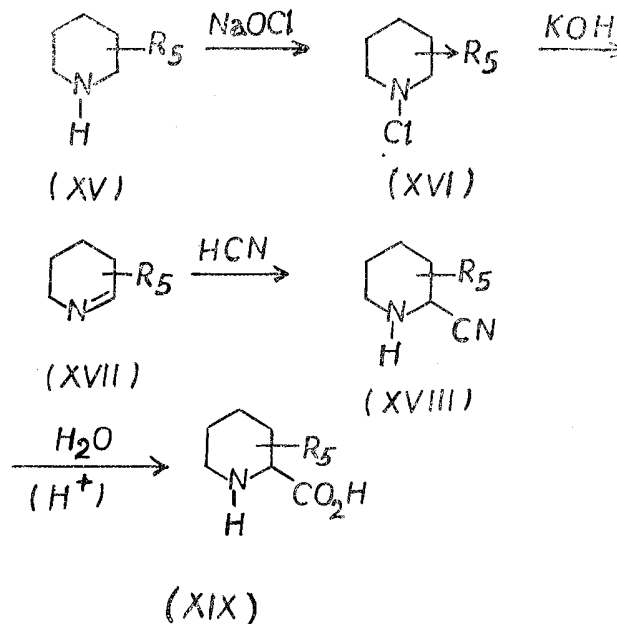


Ve výše uvedených vzorcích mají R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, n, m, p dříve uvedený význam.

Deriváty aminokyseliny výše uvedeného vzorce X se mohou připravit kondenzací halogenpropionanu nebo 4-halogenmáseľnanu s vhodným aminem vzorce R₃NH₂. [Viz J. Org. Chem. 25 728—732 /1960/.]

Kondenzační reakce se obecně provádí bez rozpouštědla nebo v rozpouštědle, jako benzenu nebo etheru, za přítomnosti organické zásady, jako triethylaminu nebo pyridinu, při teplotě 0 až 80 °C po dobu 10 minut až 20 hodin. Po skončení reakce se vytvořený derivát aminokyseliny oddělí běžnými způsoby, jako extrakcí vhodným rozpouštědlem nebo odpařením rozpouštědla a potom se čistí destilací za sníženého tlaku.

Mezi deriváty aminokyseliny jsou vhodné terc.butylestery aminokyseliny, protože se snadno přemění na jiné estery kyselou hydrolyzou za přítomnosti příslušného alkoholu a za použití anorganické kyseliny (HCl, H₂SO₄ atd.) nebo organické kyseliny (toluensulfonové kyseliny, trifluoroctové kyseliny atd.). Postup použitý pro přípravu derivátů 2-piperidinakarboxylové kyseliny obecného vzorce XI se může znázornit následujícím schématem:



Při první reakci výše uvedeného schématu se uvede vhodně substituovaný piperidin obecného vzorce XV při teplotě -5 až -0 stupňů C do styku s vodným roztokem chlornanu sodného. Získaný produkt obecného vzorce XVI se izoluje extrakcí s rozpouš-

tědlem, například diethyletherem, a potom se nechá reagovat s hydroxidem draselným v nižším alkanolu jako rozpouštědlo a získá se 1,2-dehydropiperidin obecného vzorce XVII. Účinkem činidel, jako kyanovodíku

nebo kyanidu sodného, se převede 1,2-dehydropiperidin obecného vzorce XVII na příslušné 2-kyanoanalogy obecného vzorce XVIII. Hydrolyza 2-kyanopiperidinů obecného vzorce XVIII na 2-piperidinkarboxylové kyseliny obecného vzorce XIX se provede reakcí 2-kyanopiperidinů obecného vzorce XVIII s anorganickou kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou nebo sírovou.

Arylsulfonylhalogenidy obecného vzorce VIII, které jsou výchozími látkami pro přípravu N²-arylsulfonyl-L-argininamidů obecného vzorce I, se mohou připravit halogenací žádaných arylsulfonových kyselin nebo jejich solí, například sodných solí, běžnými způsoby známými z literatury.

V praxi se halogenace provádí bez rozpouštědla nebo ve vhodném rozpouštědle, například halogenovaných uhlíkových nebo dimethylformamidu, za přítomnosti halogenačního činidla, například oxychloridu fosforečného, thienylchloridu, chloridu fosforitého, bromidu fosforitého nebo chloridu fosforečného, při teplotě -10 až 200 °C po dobu 5 minut až 5 hodin. Po skončení reakce se reakční produkt nalije do ledové vody a potom se extrahuje rozpouštědlem, jako etherem, benzenem, ethylacetátem, chloroformem nebo pod.

Arylsulfonylhalogenid se může čistit překrystalováním z vhodného rozpouštědla, jako hexanu, benzenu nebo pod.

N^G-Substituované-N²-substituované-L-argininamidy vzorce VI, výchozí látky požadované pro kondenzační reakci, se mohou připravit ochranou guanidino- a α -aminokupiny L-argininu vzorce III nitrací, acetylací, formylací, ftaloylací, atrifluoracetylací, p-methoxybenzyloxykarbonylací, benzoylací, benzyloxykarbonylací, terc.butoxykarbonylací nebo tritylací a potom obvyklým způsobem kondenzací vytvořeného N^G-substituovaného-L-argininu obecného vzorce IV s příslušným derivátem aminokyseliny obecného vzorce V jako chloridem kyseliny, azidem, směsným anhydridem, aktivovaným esterem nebo karbodiimidem.

Je dobře známo z literatury, že esterový derivát N²-arylsulfonyl-L-argininamidu I, kde R₂, R₅ je alkyl, aralkyl nebo aryl, se může připravit z derivátu kyseliny karboxylové N²-arylsulfonyl-L-argininamidu, kde R₂, R₅ je vodík, běžnými esterifikačními způsoby dobře známými z literatury. Je také dobře známo, že derivát kyseliny karboxylové se může připravit z esteru obvyklou hydrolyzou nebo kyselou hydrolyzou. Podmínky, za kterých by se prováděla esterifikace, hydrolyza nebo kyselá hydrolyza, jsou uvedeny v literatuře.

N²-Arylsulfonyl-L-argininamid vzorce I podle vynálezu tvoří adiční soli s různými anorganickými nebo organickými kyselinami. Některé N²-arylsulfonyl-L-argininamidy obsahující volnou karboxylovou skupinu, kde R₂, R₅ je vodík, tvoří soli s různými anorganickými nebo organickými zásadami.

Produkt připravený podle výše uvedených reakcí se může izolovat ve volné formě nebo ve formě solí. Dále se může produkt získat jako farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou reakcí volné báze s kyselinou, jako s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, dusičnou, sírovou, fosforečnou, octovou, citrónovou, maleinovou, jantarovou, mléčnou, vinnou, glukonovou, benzoovou, methansulfonovou, ethansulfonovou, benzensulfonovou, p-toluensulfonovou nebo pod.

Stejným způsobem se může získat produkt jako farmaceuticky vhodná sůl reakcí volné karboxylové kyseliny se zásadou, jako hydroxidem sodným, hydroxidem draselným, hydroxidem amonovým, triethylaminem, prokainem, dibenzylaminem, 1-efenaminem, N-N'-dibenzylethylendiaminem, N-ethylpiperidinem nebo pod.

Podobně reakcí solí se zásadou nebo kyselinou se regeneruje volný amid.

Jak uvedeno dříve, vyznačují se N²-arylsulfonyl-L-argininamidy a jejich soli získané způsobem podle vynálezu vysoce specifickým inhibičním účinkem vůči trombinu u savců a podstatně nižší toxicitou, a proto jsou tyto sloučeniny použitelné jako diagnostické reagensy a/nebo jako léčiva pro léčení nebo prevenci trombózy.

Sloučeniny získané způsobem podle vynálezu jsou také použitelné jako inhibitory shlukování krevních destiček.

Antitrombotický účinek N²-arylsulfonyl-L-argininamidu získaného způsobem podle vynálezu byl srovnán s účinkem známého antitrombotického přípravku N²-(p-tolylsulfonyl)-L-arginin-methylesteru stanovením koagulační doby fibrinogenu. Měření koagulační doby fibrinogenu se provádělo následujícím způsobem:

0,8 ml alikvotní části roztoku fibrinogenu, který se připravil rozpuštěním 150 mg hovězího fibrinogenu (Cohn-fractions I) dodávaným firmou Armour Inc., ve 40 ml boritanového pufru (pH 7,4) se smíchá s 0,1 ml boritanového pufru, pH 7,4 (kontrola) nebo roztokem vzorku ve stejném pufru a do roztoku v ledové lázni se přidá 0,1 ml roztoku trombinu (5 jednotek/ml), který dodává Mochida Pharmaceutical Co., Ltd., Japonsko.

Ihned po smíchání se směs přemístí z ledové lázně do lázně udržované při 25 °C. Stanoví se doba koagulace jako období mezi dobou přemístění do lázně 25 °C a dobou prvního se objevení fibrinových vláken. V případech, kdy se nepřidají žádné vzorky účinné látky, je doba koagulace 50 až 55 sekund. Experimentální výsledky jsou uvedeny v tabulce 1. Termín „koncentrace požadovaná k prodloužení doby koagulace o faktor 2“ je koncentrace účinné látky požadovaná k prodloužení normální doby koagulace 50 až 55 sekund na 100 až 110 sekund.

Koncentrace požadovaná k prodloužení doby koagulace o faktor 2, která je nezbyt-

ná pro známý antitrombotický přípravek N²-(p-tolylsulfonyl)-L-arginin-methyl-ester, je 1,100 µg. Inhibitory jsou uvedeny v tabulce 1 indikací R a Ar ve vzorci I a zbytku kyseliny.

Když se podá intravenózně roztok obsahující N²-arylsulfonyl-L-argininamid získaný způsobem podle vynálezu živočichům, udržuje se vysoký antitrombotický účinek v oběhu krevním po dobu 1 až 3 hodin. Ukázalo se, že poločas pro rozpad antitrombotických sloučenin získaných způsobem podle vynálezu v oběhu krevním, je přibližně 60 minut; fyziologické podmínky hosti-

telů (krysy, králík, pes a šimpanz) se dobře udržují. Experimentální snížení fibrinogenu u živočichů způsobené infúzí trombinu se uspokojivě reguluje současnou infúzí sloučenin podle vynálezu.

Hodnoty akutní toxicity (LD₅₀) stanovené intravenózním podáním látek vzorce I u myši (sameček) 20 g) se pohybují v rozmezí 150 až 600 miligramů na kilogram tělesné hmotnosti.

Vybrané hodnoty LD₅₀ pro sloučeniny získané způsobem podle vynálezu jsou uvedeny v následující tabulce.

Sloučenina		LD ₅₀ (mg/kg)
Ar	R	
		173
		170
		250 až 300
		270
		300
		260

Naopak jsou hodnoty LD₅₀ pro N²-dansyl-N-butyl-L-argininamid a N²-dansyl-N-methyl-N-butyl-L-argininamid menší než 10 miligramů na kilogram.

Terapeutické přípravky podle vynálezu se mohou podávat savcům, včetně lidí, samotné nebo v kombinaci s farmaceuticky vhodnými nosiči, jejichž množství je stanoveno rozpustností a chemickou povahou sloučeniny, způsobem podání a standardní farmaceutickou prací.

Například se mohou sloučeniny podávat ve formě injekcí, parenterálně, tj. intravenózně nebo subkutánně. Pro parenterální podání se mohou sloučeniny použít ve formě sterilních roztoků obsahujících další roztoky, například dostatečné množství fyziologického roztoku nebo glukózy, aby byl roztok izotonický. Sloučeniny se mohou podávat orálně ve formě tablet, kapslí nebo granulí obsahujících vhodné nosiče jako škrob, laktózu, bílý cukr apod.

Sloučeniny se mohou podávat sublinguálně ve formě pastilek, ve kterých je účinná látka smíchaná s cukrem nebo kukuřičným sirupem, aromatickými látkami a barvivy a potom se dostatečně dehydratuje, aby se získala směs vhodná pro lisování do pevné formy. Sloučeniny se mohou podávat orálně ve formě roztoků, které mohou obsahovat barviva nebo aromatizační prostředky. Dávku terapeutického přípravku, která by byla nejvýhodnější pro lidi, stanoví lékař a tato se mění podle způsobu podávání a jednotlivé vybrané sloučeniny. Kromě toho dávka závisí na stavu pacienta.

Při orálním podávání směsi je zapotřebí většího množství účinné látky k dosažení stejného účinku, jakého se dosáhne s menším množstvím parenterálně.

Terapeutická dávka na den je 10 až 50 miligramů/kg při parenterálním podání, 10 až 500 mg/kg při orálním podání.

Vynález objasňují následující příklady.

Příklad 1

A. N^G-Nitro-N²-(terc.butoxykarbonyl)-L-arginyl-N-butyl-glycin-benzylester:

K míchanému roztoku 28,4 g N^G-nitro-N²-(terc.butoxykarbonyl)-L-argininu ve 450 ml suchého tetrahydrofuranu se přidá 12,4 ml triethylaminu a 12,4 ml isobutylchlormravenčanu, zatímco se teplota udržuje při -5 stupňů C. Po 15 minutách se přidá 35,0 g N-butylglycinbenzylester p-toluensulfonanu, 12,4 ml triethylaminu a suchého tetrahydrofuranu a potom se směs míchá 15 minut při -5 °C.

Na konci této doby se reakční směs zahřívá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se dá do 400 ml ethylacetátu a postupně se promyje 200 ml vody, 100 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného,

ho, 100 ml 10% roztoku kyseliny citrónové a 200 ml vody. Ethylacetátový roztok se suší bezvodým síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se zbytek rozpustí ve 20 ml chloroformu a roztok se aplikuje na kolonu (80 cm X 6 cm) 500 g silikagelu plněného v chloroformu.

Produkt se eluuje nejprve chloroformem a potom směsí 3% methanolu-chloroform. Frakce eluovaná ze směsi 3% methanol-chloroform se odpaří do sucha a získá se 26,0 g (56 %) N^G-nitro-N²-(terc.butoxykarbonyl)-L-arginyl-N-butylglycin-benzylesteru ve formě sirupu.

Infračervené spektrum (KBr):

3300, 1740, 1690 cm⁻¹.

B. N^G-Nitro-L-arginyl-N-butylglycin-benzylesterhydrochlorid:

K míchanému roztoku 26,0 g N^G-nitro-N²-(terc.butoxykarbonyl)-L-arginyl-N-butylglycin-benzylesteru v 50 ml ethylacetátu se přidá 80 ml 10% roztoku suchého HCl-ethylacetátu při teplotě 0 °C. Po 3 hodinách se přidá k tomuto roztoku 200 ml suchého ethyletheru a vysráží se viskózní olejovitý produkt.

Tento produkt se odfiltruje a promyje suchým ethyletherem a získá se 20,8 g N^G-nitro-L-arginyl-N-butylglycin-benzylesterhydrochloridu jako amorfni látky.

C. N^G-Nitro-N²-(3-cyklohexyl-4-methoxyfenylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin-benzylester:

K míchanému roztoku 2,33 g N^G-nitro-L-arginyl-N-butyl-glycin-benzylesterhydrochloridu v 10 ml vody a 40 ml dioxanu se přidá za sebou 1,26 g hydrogenuhličitanu sodného a 2,2 g 3-cyklohexyl-4-methoxyfenylsulfonyl-chloridu při teplotě 5 °C a míchá se ještě 3 hodiny při teplotě místnosti. Na konci této doby se rozpouštědlo odpaří a zbytek se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu a promyje postupně 10 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové, 20 ml vody, 20 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 10 ml vody.

Ethylacetátový roztok se suší bezvodým síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se zbytek chromatografuje na 50 g silikagelu plněného v chloroformu, promyje se chloroformem a eluuje se směsí 3% methanol chloroform. Frakce eluovaná ze směsi 3% methanol chloroform se odpaří a získá se 2,6 g (77 %) N^G-nitro-N²-(3-cyklohexyl-4-methoxyfenylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin-benzylesteru ve formě amorfni látky.

Infračervené spektrum (KBr):

3300, 2920, 1740, 1640, 1250 cm⁻¹.

Analýza pro: $C_{32}H_{46}O_8N_6S$

vypočteno:

56,95 % C, 6,87 % H, 12,46 % N;

nalezeno:

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

D. N^2 -(3-cyklohexyl-4-methoxyfenylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin:

K roztoku 3,00 g N^G -nitro- N^2 -(3-cyklohexyl-4-methoxy-fenylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin-benzylesteru v 50 ml ethanolu, 10 ml kyseliny octové a 10 ml vody se přidá 0,5 g paládiové černi a potom se směs třepe 50 hodin ve vodíkové atmosféře při teplotě místnosti. Na konci této doby se ethanolový roztok filtruje, aby se odstranil katalyzátor a odpaří se do sucha. Zbytek se několikrát promyje suchým ethyletherem a chromatografuje se na 80 ml iontoměničové pryskyřice Daiaion $\text{\textcircled{R}}$ SK 102 (200 až 300 ok,

H^+ forma, vyrobená Mitsubishi Chemical Industries Limited) plněné ve vodě, promyje se vodou a eluuje se 3% roztokem hydroxidu amonného.

Frakce eluovaná z 3% roztoku hydroxidu amonného se odpaří do sucha a získá se 1,5 gramu (72 %) N^2 -(3-cyklohexyl-4-methoxyfenylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycinu jako amorfni látky.

Infračervené spektrum (KBr):

3350, 2920, 1630, 1250 cm^{-1} .

Analýza pro: $C_{25}H_{41}N_6O_5S_1$

vypočteno:

55,63 % C, 7,66 % H, 12,98 % N;

nalezeno:

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

Příklad 2

A. Ethyl 1-[N^G -nitro- N^2 -(3-cyklohexyl-4-methoxyfenylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylát:

K dobře míchanému roztoku 2,05 g ethyl 1-(N^G -nitro-L-arginyl)-4-methyl-2-piperidinkarboxylát-hydrochloridu a 1,26 g hydrogenuhlčitanu sodného v 10 ml vody a 40 ml dioxanu se přidá po částech 2,2 g 3-cyklohexyl-4-methoxybenzensulfonylchloridu, zatímco se teplota udržuje při 0 °C. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Na konci této doby se reakční směs odpaří do sucha.

Zbytek se dá do 50 ml ethylacetátu a ethylacetátový roztok se promyje postupně 10% roztokem kyseliny citrónové, nasyceným roztokem chloridu sodného, nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Ethylacetátový roztok se odpaří a zbytek se

chromatografuje na silikagelu plněném v chloroformu a eluuje se chloroformem obsahujícím 3% methanol.

Hlavní frakce se odpaří do sucha a získá se 2,6 g ethyl 1-[N^G -nitro- N^2 -(3-cyklohexyl-4-methoxybenzensulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylátu.

Infračervené spektrum (KBr):

3400, 1735, 1635, 1250 cm^{-1} .

B. Ethyl 1-[N^1 -(3-cyklohexyl-4-methoxyfenylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylát-acetát:

K roztoku 2,6 g ethyl 1-[N^G -nitro- N^2 -(3-cyklohexyl-4-methoxyfenylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylátu ve 40 mililitrech ethanolu, 10 ml vody a 20 ml kyseliny octové se přidá 0,5 g paládiové černi a potom se směs třepe 15 hodin při teplotě místnosti ve vodíkové atmosféře. Roztok se filtruje, aby se odstranil katalyzátor a odpaří se za vzniku olejovitého produktu.

Přesrážením ze směsi ethanol-diethylether se získá 2,4 g ethyl 1-[N^2 -(3-cyklohexyl-4-methoxyfenylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylátacetátu.

C. 1-[N^2 -(3-cyklohexyl-4-methoxyfenylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová kyselina:

Roztok 2,4 g ethyl 1-[N^2 -(3-cyklohexyl-4-methoxyfenylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylátacetátu v 10 ml ethanolu a 10 ml N roztoku hydroxidu sodného se míchá přes noc při teplotě místnosti. Potom se reakční směs koncentruje a rozpustí v 10 ml vody.

Roztok se neutralizuje 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové a získá se bílá gumovitá sraženina, která se rozpustí ve 150 ml chloroformu. Chloroformový roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se bezvodým síranem sodným a odpaří se ve vakuu a získá se 1,52 g 1-[N^2 -(3-cyklohexyl-4-methoxyfenylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové kyseliny jako amorfni látky.

Infračervené spektrum (KBr):

3350, 2920, 1620, 1250 cm^{-1} .

Analýza pro: $C_{25}H_{41}O_6N_5S$

vypočteno:

56,60 % C, 7,49 % H, 12,70 % N;

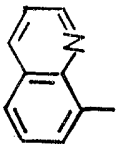
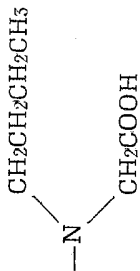
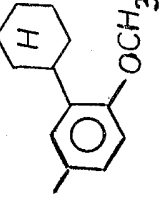

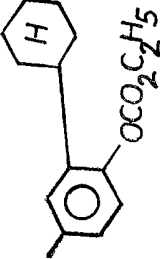
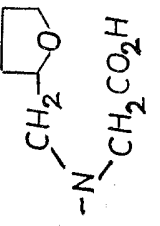
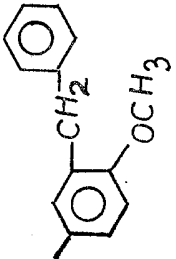
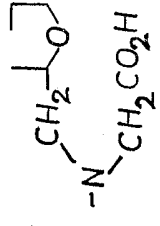
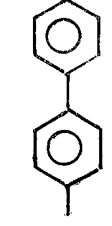
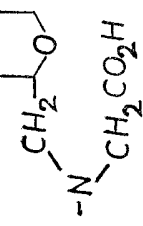
nalezeno:


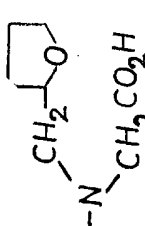

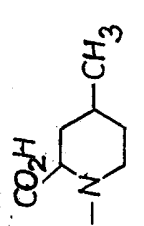
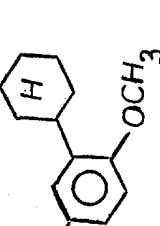
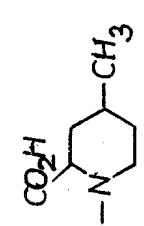
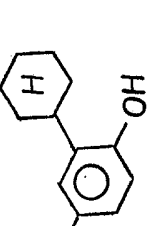
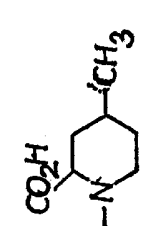
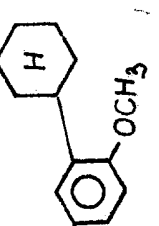
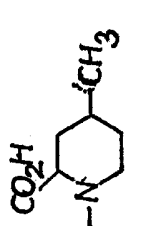
56,51 % C, 7,53 % H, 12,68 % N.

Podle postupu ve výše uvedených příkladech byly připraveny různé další N^2 -arylsulfonyl-L-argininamidy a/nebo jejich adiční soli s kyselinou a výsledky zkoušek jsou uvedeny v tabulce 1.

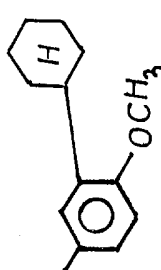
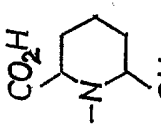
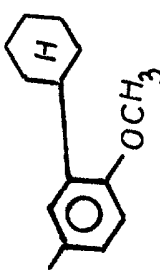
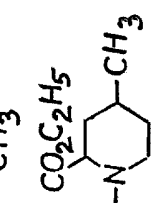

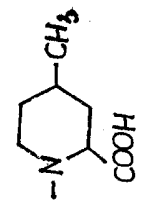
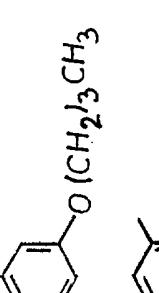
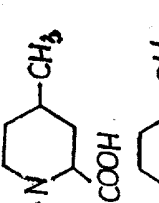

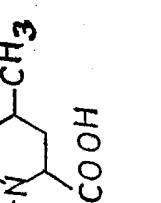
Tabulka 1

Vzor. č.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \\ \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \quad \quad \text{H} - \text{N} - \text{SO}_2 - \text{Ar} \\ \quad \quad \\ \quad \quad \text{R} \\ \text{Ar} \end{array} $	Další skupina	Koncentrace požadovaná pro prodloužení doby koagulace faktorem dvě (μmol)	Způsob přípravy (př. č.)	Fyzik. vlastnosti	Elementární analýza horní: vypočítaná dolní: nalezená	Infračervené spektrum (KBr) (cm^{-1})		
	C	H	N						
1		—	20	1	53,82 53,59	6,21 6,11	13,08 12,78	3,350 1,270	1,630 1,160
2		—	38	1	57,02 56,69	6,81 6,65	12,79 12,84	3,400 1,260	1,630
3		—	5	1	55,63 55,32	7,66 7,39	12,98 12,84	3,350 1,630	2,920 1,250
4		—	—	1	49,57 49,24	6,66 6,79	17,34 17,48	3,400 1,530	1,640 1,160
5		—	—	1	46,95 46,67	5,71 5,79	19,17 18,87	3,400 1,630	1,680 1,380

Vzor. č.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COR} \\ \text{H} \quad \text{H} \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{Ar} \end{array} $	Další skupina	Koncentrace požadovaná pro prodloužení doby koagulace faktorem dvě (μmol)	Způsob přípravy (př. č.)	Fyzik. vlastnosti	Elementární analýza horní: vypočítaná dolní: nalezená	Infračervené spektrum (KBr) (cm^{-1})			
					C H N					
6		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 	19	1		52,70 52,66	6,32 6,19	17,56 17,82	3,400 1,380	1,620
7			0,7	1		55,00 54,86	7,28 7,28	12,34 12,49	3,400 1,630	2,920 1,250
8			2,5	1		53,74 53,81	6,93 7,04	11,19 10,96	3,400 1,630	1,760 1,220
9			1,5	1		56,33 56,39	6,48 6,52	12,17 12,07	3,350 1,260	1,640
10			1,5	7		56,48 56,47	6,26 6,08	13,14 13,28	3,350 1,385	1,630 1,160

Vzor. č.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{Ar} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{N} - \text{SO}_2 - \text{Ar} \\ \\ \text{R} \end{array} $	Další skupina	Koncentrace požadovaná pro prodloužení doby koagulace faktorem dvě (μmol)	Způsob přípravy (př. č.)	Fyzik. vlastnosti	Elementární analýza horní: vypočítaná dolní: nalezená	Infračervené spektrum (KBr) (cm^{-1})		
						C	H	N		
11			—	7	7	57,44 57,63	6,12 5,99	12,88 12,76	3,400 1,150	1,630
12			—	7	7	57,23 56,95	6,47 6,45	12,84 12,76	3,400 1,160	1,630
13			—	0,1	2	56,60 56,51	7,49 7,53	12,70 12,68	3,350 1,620	2,920 1,250
14			—	2,5	2	55,84 56,07	7,31 7,46	13,03 13,08	3,350 1,380	1,620 1,150
15			—	2	2	57,23 57,15	6,47 6,70	9,721 9,821	3,350 1,260	1,620 1,155

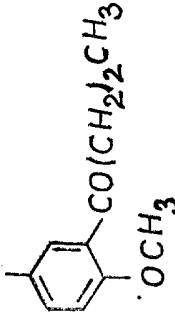
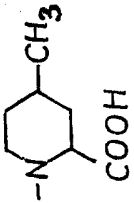
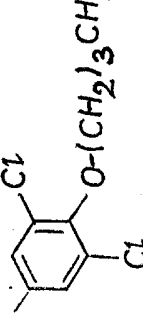
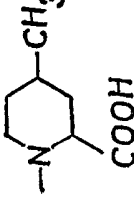
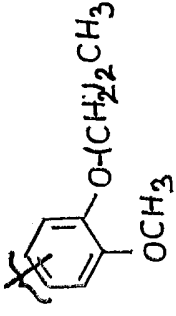
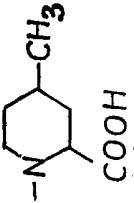
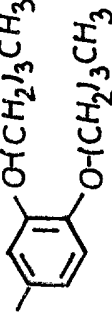
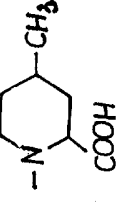
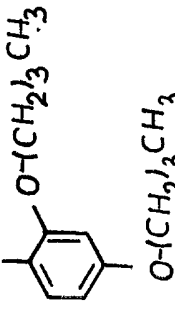
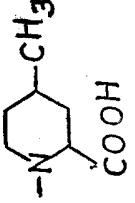
Vzor. č.	HN HN	H C-N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CHCOR	H ₂ N Ar	H H-N-SO ₂ -Ar	R	Další skupina	Koncentrace požadovaná pro prodloužení doby koagulace faktorem dvě (μmol)	Způsob přípravy (př. č.)	Fyzik. vlastnosti	Elementární analýza horní: vypočítaná dolní: nalezená	Infračervené spektrum (KBr) (cm ⁻¹)			
										C H N				
16							0,6	2		58,23 58,08	6,45 6,51	13,58 13,62	3,375 1,385	1,620 1,160
17							0,1	2		59,18 59,08	6,30 6,52	13,27 13,36	3,350 1,140	1,610
18										51,77 52,05	5,10 5,08	13,13 12,98	3,400 1,160	1,630
19										53,65 53,88	5,22 5,36	12,51 12,40	3,400 1,630	1,710
20							0,5	2		53,86 54,08	6,16 6,07	17,13 17,39	3,375 1,460	1,620 1,290
21										57,32 57,27	7,66 7,68	12,38 12,45	3,400 1,250	1,620

Vzor. č.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{Ar} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{N} - \text{SO}_2 - \text{Ar} \\ \\ \text{R} \end{array} $	Další skupina	Koncentrace požadovaná pro prodloužení doby koagulace faktorem dvě (μmol)	Způsob přípravy (př. č.)	Fyzik. vlastnosti	Elementární analýza horní: vypočítaná dolní: nalezená	Infračervené spektrum (KBr) (cm^{-1})		
							C H N			
22			—	2		56,60 56,82	7,49 7,36	12,70 12,86	3,400 1,140	1,620
23			CH_3COOH	2		56,85 56,69	6,84 7,15	11,05 10,88	3,400 1,635	1,740
24			—	2		53,10 52,93	7,09 7,20	14,08 14,00	3,300 (široké) 1,630 1,160	
25			—	2		53,98 53,77	7,29 7,18	13,69 13,60	3,300 (široké) 1,620 1,160	
26			—	0,8		53,98 53,71	7,29 7,21	13,69 13,28	3,300 (široké) 1,620 1,155	

Vzor. č.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \mid \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{Ar} \end{array} $	Další skupina	Koncentrace požadovaná pro prodloužení doby koagulace faktorem dvě (μmol)	Způsob přípravy (př. č.)	Fyzik. vlastnosti	Elementární analýza horní: vypočítaná dolní: nalezená C H N	Infračervené spektrum (KBr) (cm^{-1})		
27		—	1	—	52,35 52,27	7,07 7,19	13,27 13,00	3,370 1,255	1,630 1,155
28		—	2	—	54,83 54,95	7,48 7,46	13,32 13,41	3,350 (široké) 1,620 1,155	—
29		—	1,5	—	52,35 52,41	7,07 7,15	12,27 12,46	3,380 1,255	1,630 1,135
30		—	6,4	—	51,24 51,31	7,23 7,46	13,58 13,29	3,350 1,250	1,630 1,150
31		—	13	—	51,24 51,38	7,23 7,15	13,58 13,62	3,350 1,255	1,630 1,155

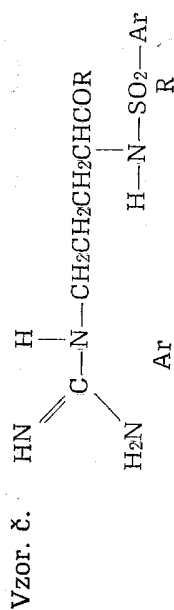
Vzor. č.	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \\ \text{C}=\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{Ar} \\ \\ \text{H}-\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar} \\ \\ \text{R} \end{array}$	Další skupina	Koncentrace požadovaná pro prodloužení doby koagulace faktorem dvě (μmol)	Způsob přípravy (př. č.)	Fyzik. vlastnosti	Elementární analýza horní: vypočítaná dolní: nalezená	Infračervené spektrum (KBr) (cm^{-1})			
	C	H	N			C	H	N		
32			2	1		53,21 53,16	7,26 7,05	12,93 12,91	3,400 1,260	1,635 1,160
33			0,75	2		54,83 54,97	7,48 7,48	13,32 13,36	3,400 1,260	1,630 1,160
34			4	1		53,21 52,95	7,26 7,31	12,93 13,15	3,375 1,255	1,630 1,145
35				2		48,73 48,93	6,82 6,90	13,53 13,48	3,300 1,110	1,620

Vzor. č.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{Ar} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{N} - \text{SO}_2 - \text{Ar} \\ \\ \text{R} \end{array} $	Další skupina	Koncentrace požadovaná pro prodloužení doby koagulace faktorem dvě [μmol]	Způsob přípravy (př. č.)	Fyzik. vlastnosti	Elementární analýza horní: vypočítaná dolní: nalezená	Infračervené spektrum (KBr) (cm^{-1})		
							C H N			
36		—	1	2		56,39 56,43	7,83 7,85	12,65 12,49	3,350 1,380	1,620 1,150
37		—	3	7		54,81 54,76	7,61 7,60	12,29 12,35	3,350 1,145	1,630
38		—		2		53,99 54,15	7,29 7,28	13,69 13,58	3,400 1,150	1,630
39		CH_3COOH $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$		2		54,79 54,86	7,72 7,54	11,41 11,46	3,400 1,630	1,740

Vzor. č.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{Ar} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{N} - \text{SO}_2 - \text{Ar} \\ \\ \text{R} \end{array} $	Další skupina	Koncentrace požadovaná pro prodloužení doby koagulace faktorem dvě [μmol]	Způsob přípravy (př. č.)	Fyzik. vlastnosti	Elementární analýza horní: vypočítaná dolní: nalezená	Infračervené spektrum (KBr) (KBr)		
							C H N			
40			—	2		54,23 54,48	7,10 7,04	12,65 12,63	3,400 1,630	1,680 1,150
41			—	2		47,58 47,36	6,08 6,15	12,06 12,08	3,350 1,150	1,630
42			—	2		52,35 52,19	7,07 7,02	13,27 13,41	3,420 1,270	1,630 1,165
43			—	2		55,55 55,73	7,77 7,68	12,00 11,99	3,410 1,290	1,630 1,170
44			—	2		55,55 55,64	7,77 7,96	12,00 11,82	3,420 1,260	1,650 1,165

Vzor. č.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \mid \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{Ar} \end{array} $	Další skupina	Koncentrace požadovaná pro prodloužení doby koagulace faktorem dvě (μmol)	Způsob přípravy (př. č.)	Fyzik. vlastnosti	Elementární analýza horní: vypočítaná dolní: nalezená	Infračervené spektrum (KBr) (cm^{-1})		
					C	H	N		
45		—	1		54,07 54,05	7,56 7,81	11,68 11,43	3,350 1,160	1,630
46		—	2		51,68 51,44	7,06 7,12	12,56 12,67	3,350 1,380	1,630 1,090
47		—	2	0,9	52,51 51,99	7,24 7,15	12,25 12,30	3,350 1,460	1,630 1,090
48		—	1		49,17 49,31	7,01 7,13	12,47 12,52	3,300 1,400	1,630 1,090

Vzor. č.	HN H C=N H ₂ N	Ar	H—N—SO ₂ —Ar R	Další skupina	Koncentrace požadovaná pro prodloužení doby koagulace faktorem dvě (μmol)	Způsob přípravy (př. č.)	Fyzik. vlastnosti	Elementární analýza horní: vypočítaná dolní: nalezená	Infračervené spektrum (KBr) (cm ⁻¹)			
								C H N				
49				—		1		52,33 52,47	7,55 7,23	12,21 12,31	3,350 1,460	1,630
50				—		1		52,33 52,51	7,55 7,61	12,21 12,18	3,400 1,095	1,620
51				—		1		54,07 54,12	7,56 7,34	11,58 11,52	3,350 1,090	1,620
52				—		1		53,31 53,28	7,40 7,28	11,96 11,77	3,350 1,450	1,620



Koncentrace požadovaná pro prodloužení doby koagulace faktorem dvě [μmol]

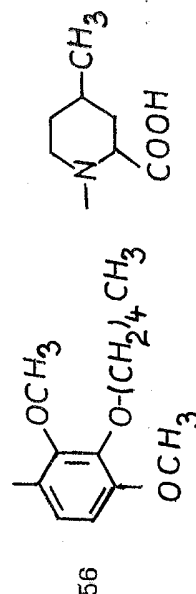
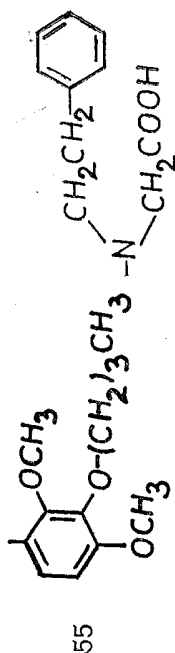
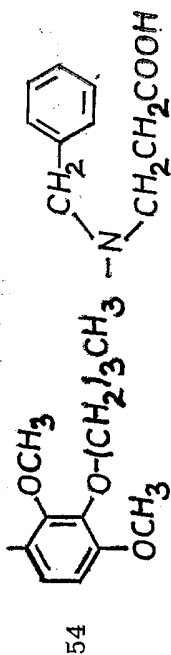
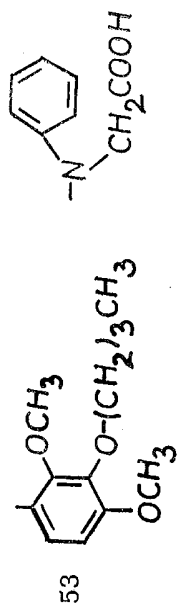
Způsob přípravy (př. č.)

Fyzik. vlastnosti

Elementární analýza
horní: vypočítaná
dolní: nalezená

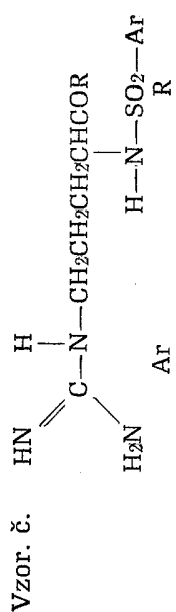
C H N

Infračervené spektrum (KBr) (cm^{-1})



53	53,87 53,72	6,43 6,54	12,08 12,00	3,400 1,090	1,630
54	55,33 55,49	6,80 6,71	11,53 11,51	3,370 1,580	1,635 1,090
55	55,33 55,21	6,80 6,75	11,53 11,34	3,350 1,455	1,620 1,090
56	53,30 53,41	7,41 7,42	11,96 12,03	3,350 1,455	1,620 1,090

Vzor. č.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{Ar} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{N} - \text{SO}_2 - \text{Ar} \\ \\ \text{R} \end{array} $	Další skupina	Koncentrace požadovaná pro prodloužení doby koagulace faktorem dvě (μmol)	Způsob přípravy (př. č.)	Fyzik. vlastnosti	Elementární analýza horní: vypočítaná dolní: nalezená	Infračervené spektrum (KBr) (cm^{-1})		
							C H N			
57		—	—	2		54,06 54,16	7,58 7,69	11,68 11,70	3,350 1,460	1,625 1,090
58		—	—	5		50,25 50,39	6,85 6,79	12,21 12,30	3,400 1,455	1,630 1,090
59		—	—	2		45,28 45,46	6,02 5,95	11,00 11,26	3,400 1,080	1,620
60		—	—	4		51,09 51,20	7,03 7,14	11,92 11,87	3,375 1,455	1,620 1,090



Koncentrace požadovaná pro prodloužení doby koagulace faktorem dvě (μmol)

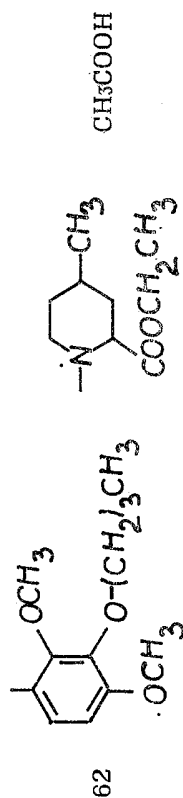
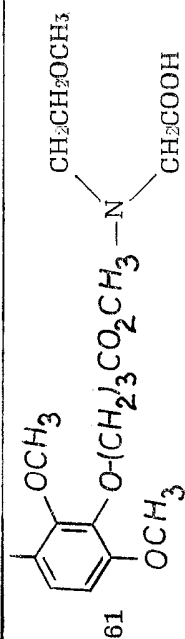
Fyzik. vlastnosti

Způsob přípravy (př. č.)

Elementární analýza
horní: vypočítaná
dolní: nalezená

C H N

Infračervené spektrum (KBr) (cm^{-1})



46,69 6,30 11,84 3,400 1,720
46,48 6,41 11,88 1,630 1,080

1

52,79 7,49 10,62 3,400 1,735
52,83 7,65 10,43 1,625

2

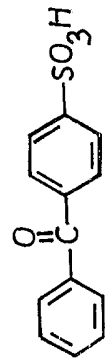
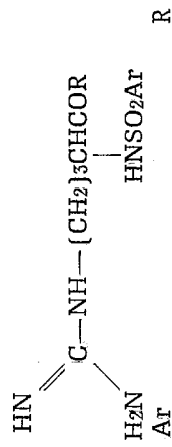
Sloučeniny uvedené v následující tabulce 2 se připraví stejným způsobem. V této tabulce ukazuje literární odkaz citovaný ve 2. sloupci způsob přípravy sloučeniny uvedené ve 2. sloupci.

Tabulka 2

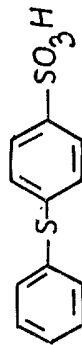
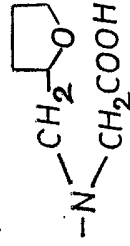
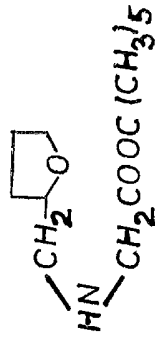
Číslo ArSO₂Cl nebo ArSO₃H
nebo sůl
(literární odkaz)

Výchozí látka
Ester aminokyseliny

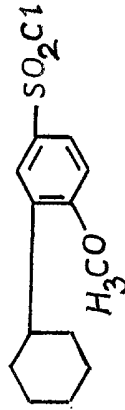
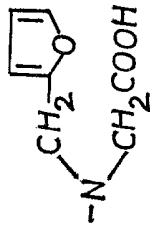
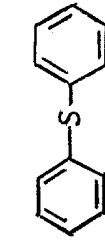
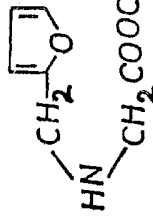
Produkt



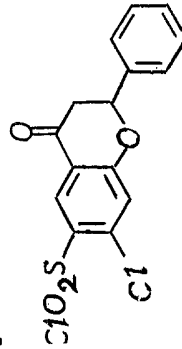
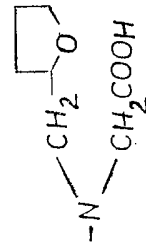
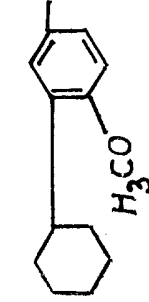
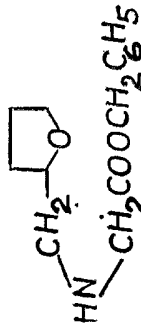
Ber. 31, 1663



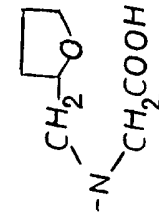
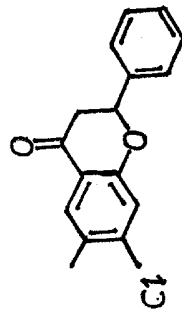
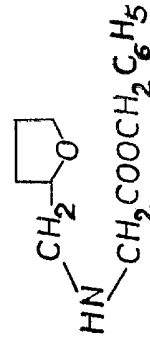
Ber. 26, 996

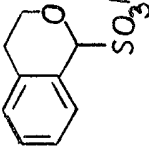
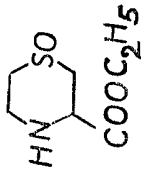
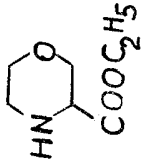
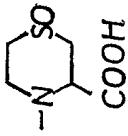
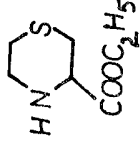
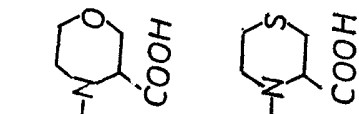
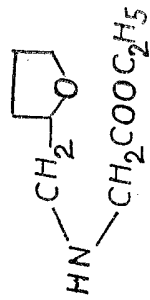
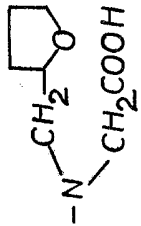


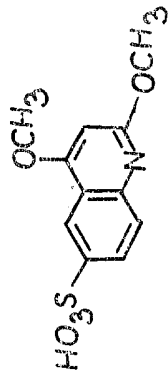
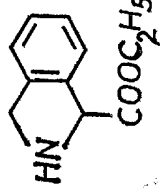
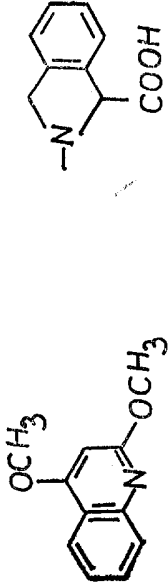
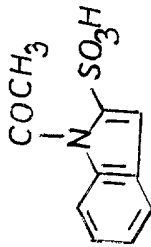
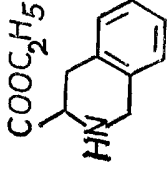
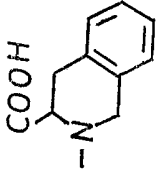
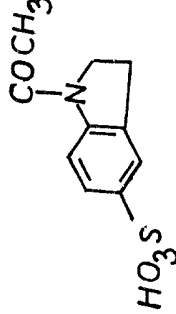
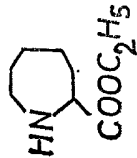
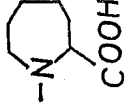
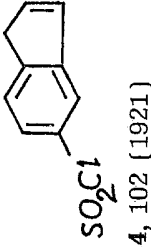
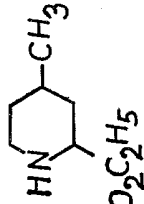
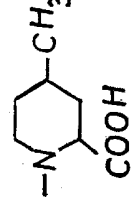
m. p. 55 °C

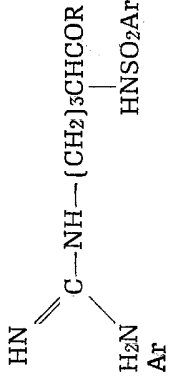


Helv. chim. Acta., 46, 727 (1963)



Číslo	ArSO ₂ Cl nebo ArSO ₃ H nebo sůl (literární odkaz)	Výchozí látka Ester aminokyseliny	Produkt
5			$\text{HN}=\text{C}(\text{H}_2\text{N}-\text{Ar})-\text{NH}-[(\text{CH}_2)_3\text{CHCOR}]\text{HNSO}_2\text{Ar} \quad \text{R}$
6	Ber. 84, 1254 (1956)		
7	Zhur. Obschei Khim 22, 866 (1952)		
8	Zhur. Obschei Khim 22, 866 (1952)		

Číslo	ArSO ₂ Cl nebo ArSO ₃ H nebo sůl (literární odkaz)	Výchozí látka Ester aminokyseliny	Produkt
9	 <p>HO₃S</p> <p>OCH₃</p>	 <p>COOC₂H₅</p>	 <p>COOH</p>
10	 <p>COCH₃</p> <p>SO₃H</p>	 <p>COOC₂H₅</p>	 <p>COOH</p>
11	 <p>COCH₃</p> <p>HO₃S</p>	 <p>COOC₂H₅</p>	 <p>COOH</p>
12	 <p>SO₂Cl</p>	 <p>CO₂C₂H₅</p>	 <p>COOH</p>

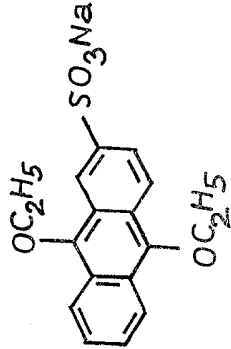
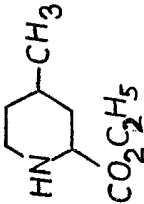
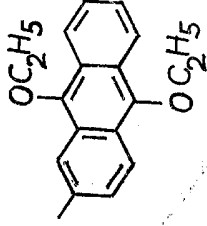
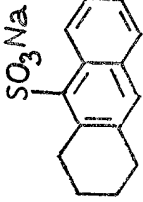
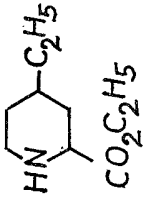
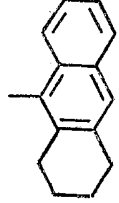
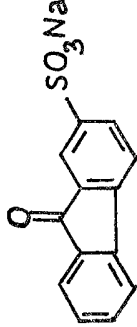
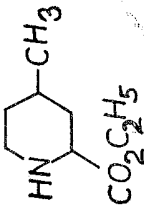
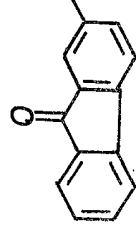
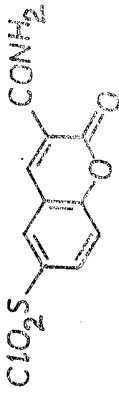
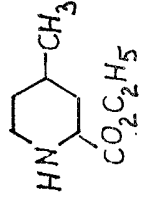
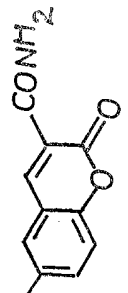


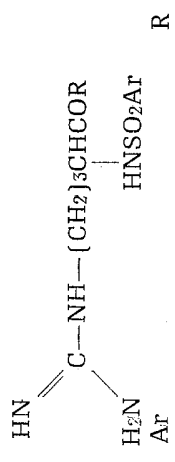
Ber., 86, 951 (1953)

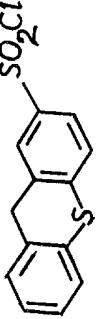
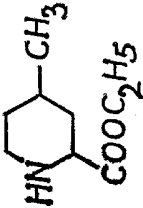
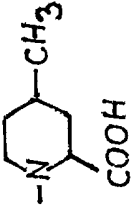
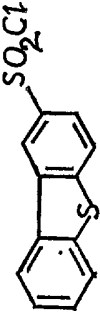
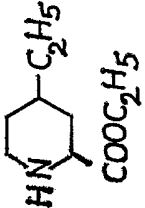
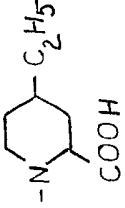
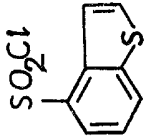
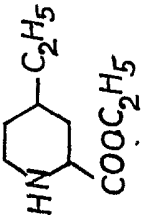
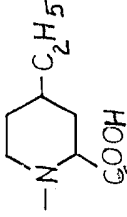
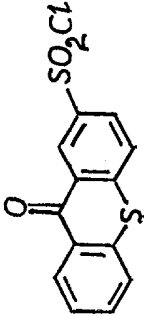
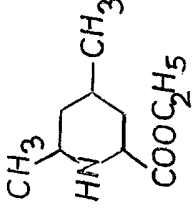
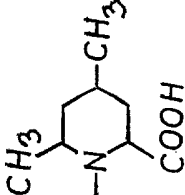
Ber., 86, 951 (1953)

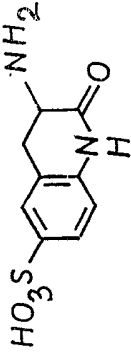
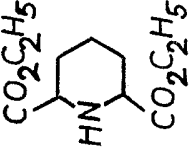
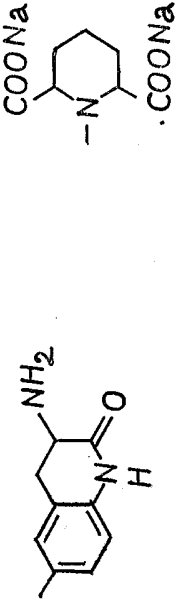
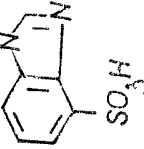
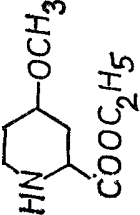
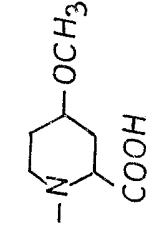
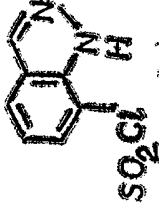
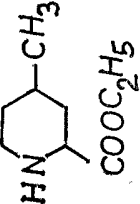
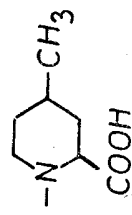
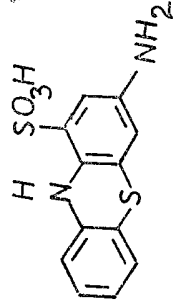
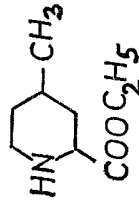
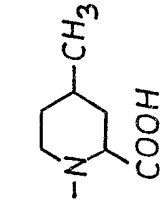
Zhur Obschei Khim, 30, 1218 (1960)

Ber., 54, 102 (1921)

Číslo	ArSO ₂ Cl nebo ArSO ₃ H nebo sůl (literární odkaz)	Výchozí látka Ester aminokyseliny	Produkt
13	 <p>CA, 25, 5420</p>		
14	 <p>CA, 22, 413</p>		
15	 <p>CA, 33, 4227</p>		
16	 <p>Zhur Obschei Khim 18, 1459 (1948)</p>		



Číslo	ArSO ₂ Cl nebo ArSO ₂ H nebo sůl (literární odkaz)	Výchozí látka Ester aminokyseliny	Produkt	
17	 Compt. rend 198 , 2260 (1934)		$\text{HN}=\text{C}(\text{H}_2\text{N}-\text{Ar})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{CO}_2\text{R})\text{COR}$	
18	 Compt. rend 198 , 2260 (1934)			
19	 J. Chem. Eng. Data 12 , 610 (1967)			
20	 J. Pharm. Soc. Japan 73 , 1878 (1953)			

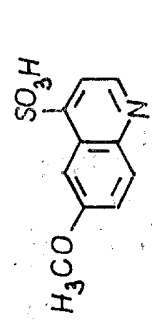
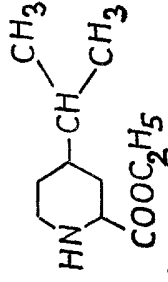
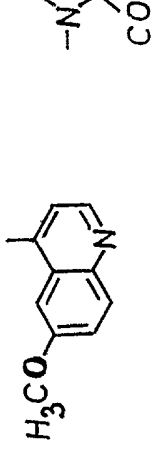
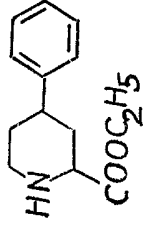
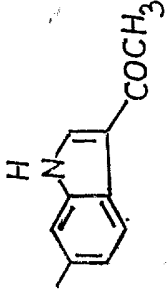
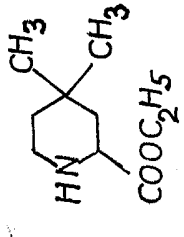
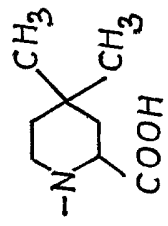
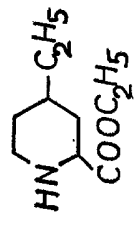
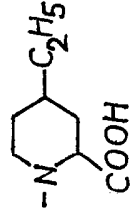
Číslo	ArSO ₂ Cl nebo ArSO ₃ H nebo sůl (literární odkaz)	Výchozí látka Ester aminokyseliny	Produkt
21			
22			
23			
24			

J. Pharm. Soc. Japan 76, 103 (1958)

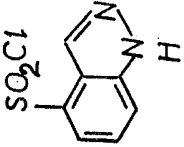
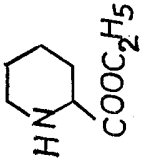
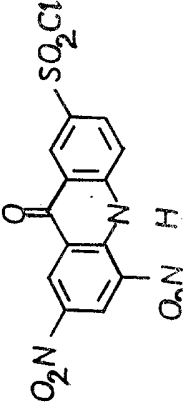
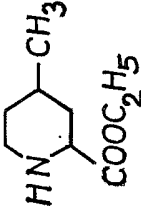
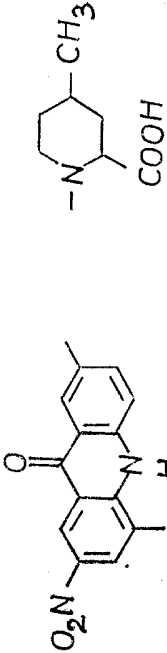
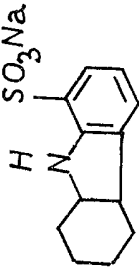
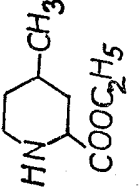

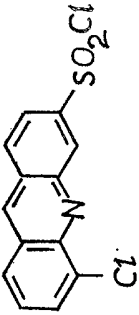
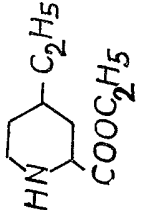
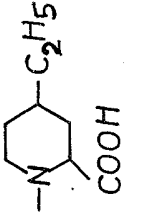
U. S. 2 476 541

J-Pr. (2), 118, 75

Photophysik Photochem 58, 3 (1963)

Číslo	ArSO ₂ Cl nebo ArSO ₃ H nebo sůl (literární odkaz)	Výchozí látka Ester aminokyseliny	Produkt
25			
26	J. Gen. Chem., 16, 1873		
27	Ber. 86, 951 (1953)		
28	Zhur Obschei Khim, 30, 1218 (1960)		

Bull. Soc. Chem. Franco, 1950, 466

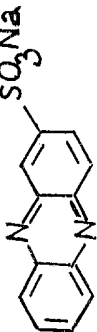
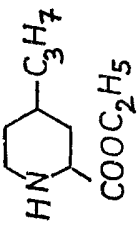
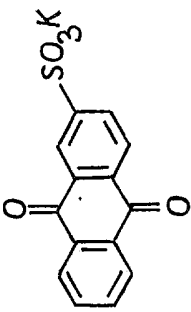
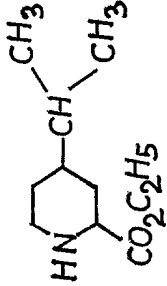
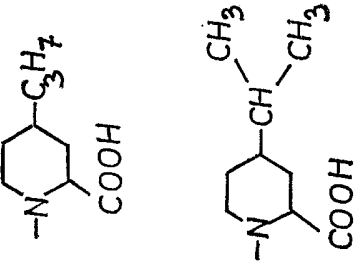
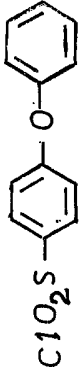
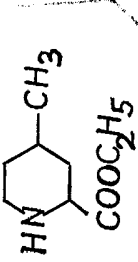
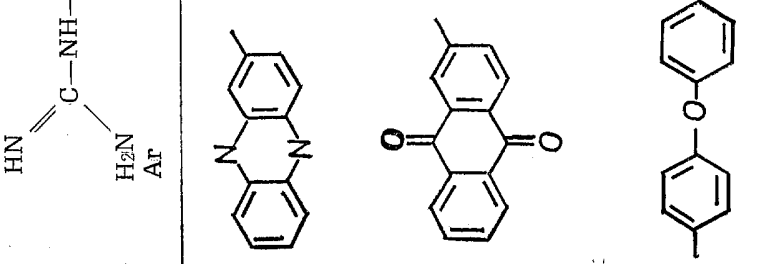
Číslo	ArSO ₂ Cl nebo ArSO ₃ H nebo sůl (literární odkaz)	Výchozí látka Ester aminokyseliny	Produkt
29			$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_3 \text{CHCOR} \\ \qquad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{HNSO}_2\text{Ar} \\ \text{Ar} \qquad \text{R} \end{array}$
30			
31			
32			

Bull. Soc. Chem. Franco, 1950, 466

CA 62, 14675 b

CA 26, 4723

J. Am., Chem. Soc., 57, 1533 (1935)

Číslo	ArSO ₂ Cl nebo ArSO ₃ H nebo sůl (literární odkaz)	Výchozí látka Ester aminokyseliny	Produkt
33			$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{Ar} \end{array}$
34			
35			

Org. Synth. II, 539

Beilstein 11, II, 135

Příklad 3

Tablety vhodné pro orální podání.

Tablety obsahující níže uvedené složky se mohou připravit běžným způsobem.

Složka	Množství na tabletu (mg)
N ² -(3-cyklohexyl-4-methoxy- fenylsulfonyl)-L-arginyl-N- -butylglycin	250
laktóza	140
kukuřičný škrob	35
talek	20
stearan hořečnatý	5
celkem	450

Příklad 4

Kapsle pro orální podání

Kapsle níže uvedeného složení se zhotoví důkladným smíchaním složek a naplněním tvrdých želatinových kapslí směsí.

Složka	Množství na kapsli (mg)
N ² -(3-cyklohexyl-4-methoxy- fenylsulfonyl)-L-arginyl-N- -butylglycin	250
laktóza	250
celkem	500

Příklad 5

Sterilní roztok pro infúzi

Následující složky se rozpustí ve vodě pro intravenózní perfúzi a výsledný roztok se potom steriluje.

Složka	Množství (g)
N ² -(3-cyklohexyl-4-methoxy- fenylsulfonyl)-L-arginyl-N- -butylglycin pufrový systém	25 podle požadavku
glukóza	25
destilovaná voda	500

Arylsulfonylchloridy

(A) 3-butoxy-2,4-dimethoxybenzensulfonan sodný

K dobře míchanému roztoku 50,8 g 2-butoxy-1,3-dimethoxybenzenu v 160 ml chloridu uhličitého se přidá po kapkách při teplotě 0 až 4 °C 16,1 ml chlorsulfonové kyseliny. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, nalije se na rozdrčený led a potom se zředí vodou na 300 ml.

Po odpaření chloridu uhličitého se výsledná vodná vrstva extrahuje etherem a potom se neutralizuje 2N roztokem hydroxidu sodného a vysráží se bílé krystaly, které se odfiltrují a suší se 63,3 g (85,1 %) 3-butoxy-2,4-dimethoxybenzensulfonanu sodného.

(B) 3-butoxy-2,4-dimethoxybenzensulfonylchlorid

K míchané suspenzi 60,0 g suchého, práškovitého 3-butoxy-2,4-dimethoxybenzensulfonanu sodného ve 150 ml suchého dimethylformamidu se přidá po kapkách během 20 minut, při teplotě místnosti 69 ml thionylchloridu.

Reakční směs se míchá 15 minut a postupně se nalije do 1000 ml ledové vody a důkladně se míchá. Po 1 hodině se vodná vrstva dekantuje a zbylý olej se extrahuje benzenem, promyje se vodou, suší bezvodým síranem sodným, destiluje se, aby se odstranilo rozpouštědlo a potom se znovu destiluje ve vakuu a získá se 47,5 g (80,1 procent) 3-butoxy-2,4-dimethoxybenzensulfonylchloridu (t. v. 154 až 155 °C/133 Pa).

Analýza pro: C₁₂H₁₅ClO₅S

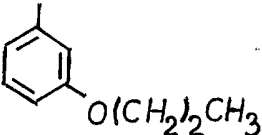
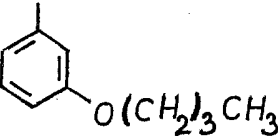
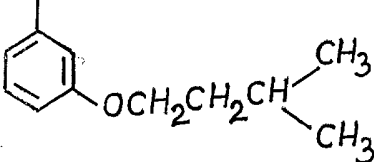
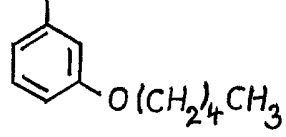
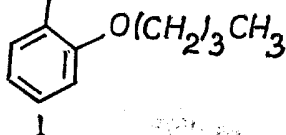
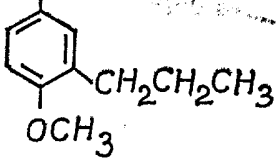
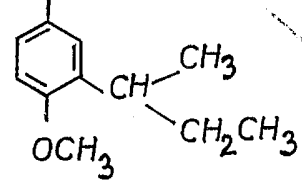
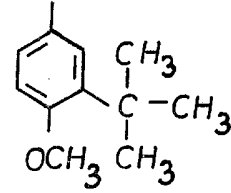
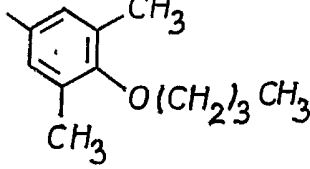
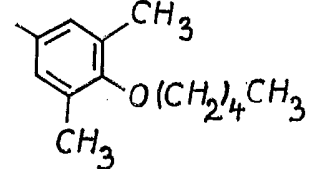
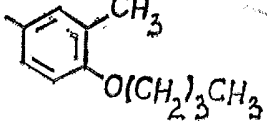
vypočteno:

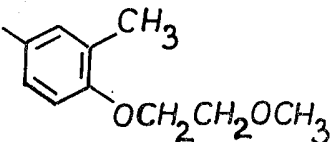
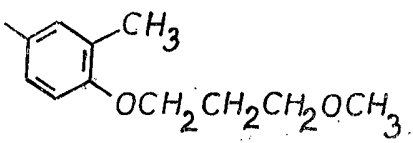
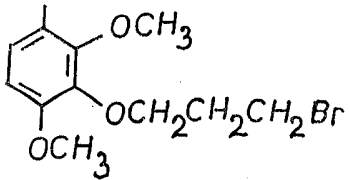
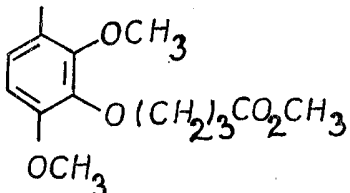
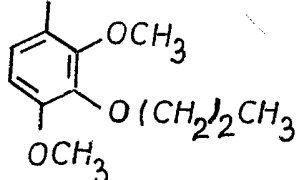
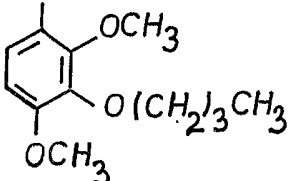
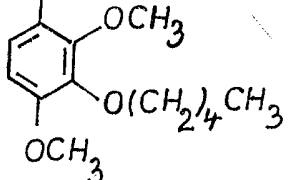
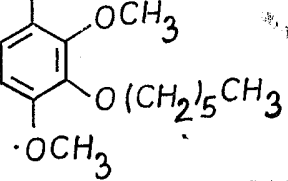
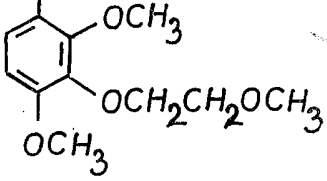
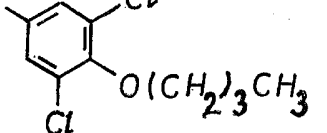
46,68 % C, 5,56 % H;

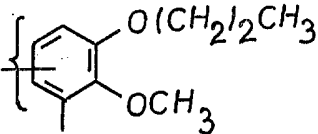
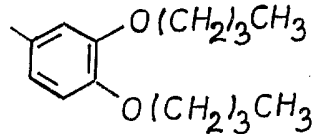
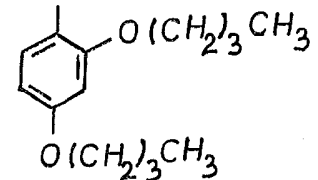
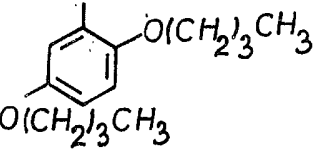
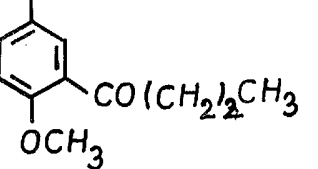
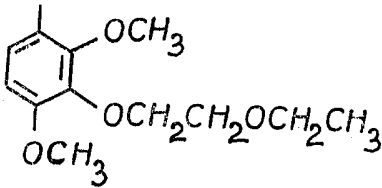
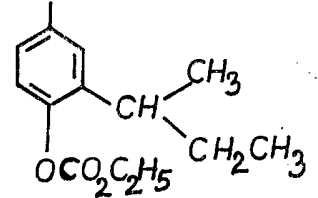
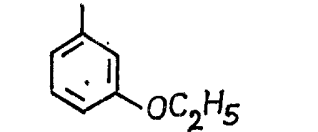
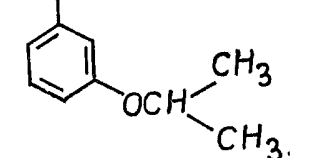
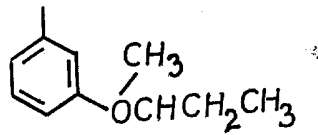
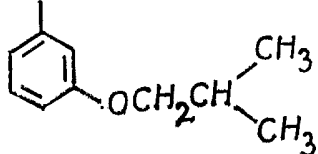
nalezeno:

46,71 % C, 5,60 % H.

Následující arylsulfonylchloridy, dosud neuvedené v chemické literatuře, byly připraveny uvedeným postupem.

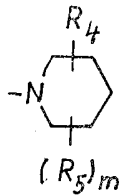
Číslo	Ar—SO ₂ Cl Ar	Teplota varu (teplota tání)
1		165 až 166 °C/133,3 Pa (57,5 až 58,5 °C)
2		112 až 115 °C/133,3 Pa (33 až 35 °C)
3		127 až 129 °C/66,65 Pa
4		148 až 150 °C/133 Pa
5		143 až 145 °C/133 Pa (48 až 51 °C)
6		(41 až 42 °C)
7		139 až 140 °C/133 Pa
8		129,5 až 132 °C/133 Pa
9		145 až 148 °C/133 Pa
10		151,5 až 153,5 °C/199,65 Pa
11		155 až 156 °C/266 Pa

Číslo	Ar—SO ₂ Cl Ar	Teplota varu (teplota tání)
12	 <chem>Cc1ccc(OC)cc1</chem>	(44 až 45 °C)
13	 <chem>Cc1ccc(OCCCO)cc1</chem>	187 °C/133 Pa
14	 <chem>COc1cc(Br)cc(OC)c1OCCCO</chem>	198 až 200 °C/266 Pa
15	 <chem>COc1cc(C(=O)OC)cc(OC)c1OCC(C)C</chem>	210 až 220 °C/133 Pa
16	 <chem>COc1cc(OCCO)cc(OC)c1</chem>	160 až 162 °C/266 Pa
17	 <chem>COc1cc(OCCCO)cc(OC)c1</chem>	154 až 155 °C/133 Pa
18	 <chem>COc1cc(OCCCCO)cc(OC)c1</chem>	170 až 172 °C/266 Pa
19	 <chem>COc1cc(OCCCCCO)cc(OC)c1</chem>	183 až 185 °C/133 Pa
20	 <chem>COc1cc(OCCCO)cc(OC)c1</chem>	(46 až 47 °C)
21	 <chem>Clc1cc(OCCCO)cc(Cl)c1</chem>	131 °C/133 Pa

Číslo	Ar—SO ₂ Cl Ar	Teplota varu (teplota tání)
22	 <chem>COc1ccc(OCC)cc1OCC</chem>	(65 až 66 °C)
23	 <chem>COCCc1ccccc1OCC</chem>	(30 až 32 °C)
24	 <chem>COCCc1ccc(OCC)cc1</chem>	208 až 210 °C/133 Pa
25	 <chem>COc1cc(OCC)ccc1OCC</chem>	178 až 179 °C/266 Pa
26	 <chem>COc1cccc(c1)C(=O)OCC</chem>	olejovitá látka
27	 <chem>COc1cc(OCCOCC)cc(OC)c1</chem>	165 až 168 °C/133 Pa
28	 <chem>CCOC1=CC=C(C1)C(C)CC</chem>	olejovitá látka
29	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)CCC</chem>	109 až 110 °C/199,65 Pa
30	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)CC(C)C</chem>	111 až 116 °C/133 Pa
31	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C(C)CC</chem>	olejovitá látka
32	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C(C)(C)CC</chem>	olejovitá látka

Číslo	Ar—SO ₂ Cl Ar	Teplota varu (teplota tání)
33		148 až 150 °C/133 Pa
34		152 až 153 °C/266 Pa
35		133 až 134 °C/133 Pa
36		142 až 143 °C/133 Pa
37		121 až 122 °C/133 Pa
38		133 až 135 °C/133 Pa
39		136 až 139 °C/133 Pa
40		(95 až 96 °C)
41		(101 až 103 °C)

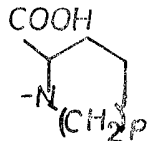
(2)



kde

R_4 je $-\text{COOR}_6$, kde R_6 je vodík nebo alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, R_5 je vodík nebo alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku a m je celé číslo 0 nebo 2, R_1 je v poloze 2 nebo 3 a R_3 může být v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6

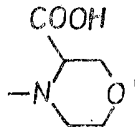
(3)



kde

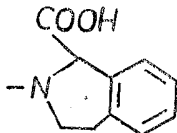
p je celé číslo 1 nebo 2,

(4)



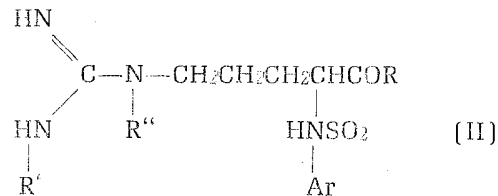
nebo

(5)



a Ar je fenyl substituovaný alespoň jednou aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, acylaminoskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinou se 7 až 10 atomy uhlíku a hydroxyalkoxyskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, fenyl substituovaný alespoň jednou hydroxyskupinou, alkylem s 1 až 5 atomy uhlíku a alkoxykupinou s 1 až 10 atomy uhlíku a alespoň jedním aralkylem se 7 až 12 atomy uhlíku, alkylkarbonylem se 2 až 6 atomy uhlíku a fenylem, fenoxifynylová, dibenzothienylová, 9,9-dioxobenzothienylová, fenoxathiinylová, 1H-indazolylová, chinolylová, indolinylová, fenazinylová, chinoxalinylová, ftalazinylová, 1,2,3,4-tetrahydrochinolylová nebo akridinylová skupina, jakákoliv z nich je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkylem s 1 až 10 atomy uhlíku a alkoxykupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylfenylová skupina s 9 až

16 atomy uhlíku, fluorenylová, thioxanthylová nebo 2H-chromenylová skupina, jakákoliv z nich je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkylem s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxykarbonylem s 2 až 10 atomy uhlíku, a oxoskupinou, 3-cyklohexyl-4-ethoxykarbonyloxyfenyl- nebo fenylová skupina substituovaná alespoň jedním alkylem, alkoxykupinou, halogenalkoxykupinou, alkoxyalkoxykupinou a alkoxykarbonylalkoxykupinou, uvedené substituenty obsahují 3 až 7 atomy uhlíku a uvedená substituovaná fenyllová skupina je dále případně substituovaná alespoň jedním methylem, ethylem, methoxykupinou, ethoxykupinou, hydroxyskupinou a halogenem, a farmaceuticky vhodné soli, vyznačený tím, že se odstraní N^G -substituent z N^G -substituovaného N^2 -arylsulfonyl-L-argininamidu obecného vzorce II



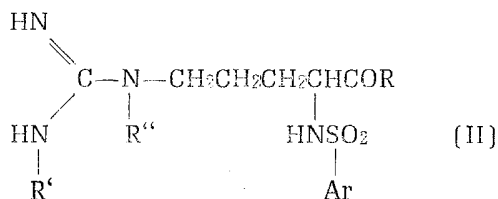
kde

R a Ar mají výše definovaný význam a R' a R'' je vodík a ochranné skupiny pro guanidinoskupinu a alespoň jeden ze substituentů R' a R'' je ochranná skupina pro guanidinoskupinu, pomocí kyselé hydrolýzy nebo hydrogenolýzy a popřípadě se výše získaný reakční produkt převede reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou nebo se uvolní reakcí soli s bází nebo kyselinou amid.

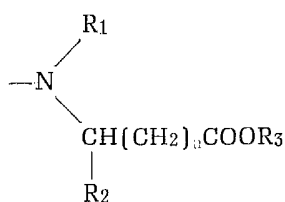
2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se kyselá hydrolýza provádí reakcí N^G -substituovaného N^2 -arylsulfonyl-L-argininamidu vzorce II a přebytku kyseliny při teplotě v rozmezí -10 až 100 °C.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se hydrogenolýza provádí v inertním rozpouštědle za přítomnosti katalyzátoru aktivujícího vodík ve vodíkové atmosféře při teplotě v rozmezí 0 °C až teploty varu rozpouštědla.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se odstraní N^G -substituent z N^G -substituovaného N^2 -arylsulfonyl-L-argininamidu obecného vzorce II



kde R je



kde

R₁ je alkyl se 2 až 10 atomy uhlíku, alkoxyalkyl se 2 až 10 atomy uhlíku, alkylthioalkyl se 2 až 10 atomy uhlíku, alkylsulfanylalkyl se 2 až 10 atomy uhlíku, aralkyl se 7 až 15 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 10 atomy uhlíku a cykloalkylalkyl se 4 až 10 atomy uhlíku,

R₂ je vodík nebo alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku,

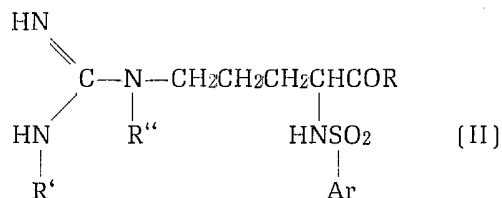
R₃ je vodík nebo alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku,

n je číslo 0 nebo 1, a

Ar je fenylová skupina substituovaná alespoň jednou aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, acylaminoskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, hydroxyalkylem s 1 až 10 atomy uhlíku a fenylem, fenylová skupina substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkylem s 1 až 5 atomy uhlíku a alkoxyskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku a alespoň jedním aralkylem se 7 až 12 atomy uhlíku, alkylkarbonylem se 2 až 6 atomy uhlíku a fenylem, fenoxifynylová, dibenzothienylová, fenoxathiinylová, 1H-indazolylová, chinolylová, fenazinylová, chinoxalinylová, indolinylová, fenazinylová, chinoxalinylová, ftalazinylová, 1,2,3,4-tetrahydrochinolylová nebo akridinylová skupina, jakákoliv z nich je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, s 1 až 10 atomy uhlíku a alkylovou skupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, nebo fluorenylová, thioxanthylová nebo 2H-chromenylová skupina, jakákoliv z nich je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkylem s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxykarbonylem se 2 až 10 atomy uhlíku a oxoskupinou, a

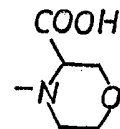
R' a R'' je vodík a ochranné skupiny pro guanidinoskupinu a alespoň jeden ze substituentů R' a R'' je ochranná skupina pro guanidinoskupinu, pomocí kyselých hydrolyzy nebo hydrogenolýzy a popřípadě se výše získaný reakční produkt převede reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou nebo se uvolní reakcí soli s báží nebo kyselinou amid.

5. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se odstraní N^G-substituent z N^G-substituovaného N²-arylsulfonyl-L-argininamidu obecného vzorce II

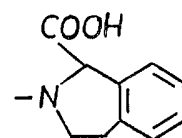


kde R je skupina

(1)



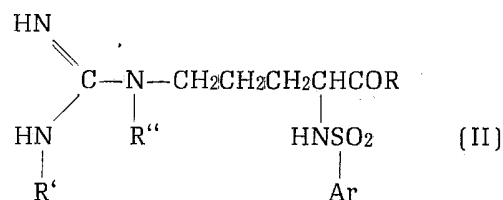
a (2)



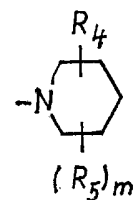
a Ar je fenoxifynylová skupina, dibenzothienylová, fenoxathiinylová, 1H-indazolylová, chinolylová, fenazinylová, chinoxalinylová, ftalazinylová nebo akridinylová skupina, jakákoliv z nich je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku a alkylem s 1 až 10 atomy uhlíku a

R' a R'' je vodík a ochranné skupiny pro guanidinoskupinu a alespoň jednou ze substituentů R' a R'' je ochranná skupina pro guanidinoskupinu, pomocí kyselých hydrolyzy nebo hydrogenolýzy a popřípadě se výše získaný reakční produkt převede reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou nebo se uvolní reakcí soli s báží nebo kyselinou amid.

6. Způsob podle bodů 1 a 3, vyznačený tím, že se odstraní N^G-substituent z N^G-substituovaného N²-arylsulfonyl-L-argininamidu obecného vzorce II



kde R je



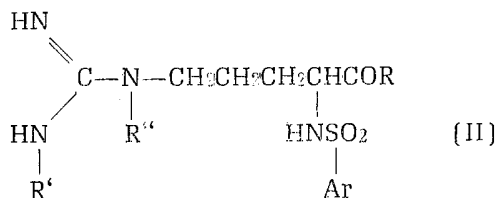
kde

R_4 je $-\text{COOR}_6$, kde R_5 je vodík nebo alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, R_5 je vodík nebo alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku a m je číslo 1 nebo 2, R_4 je v poloze 2 nebo 3 a R_5 může být v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6 a

Ar je fenoxifyfenylová, dibenzothienylová, fenoxathiinylová, 1H-indazolylová, chinolylová, indolinylová, fenazinylová, chinoxalinylová, ftalazinylová, 1,2,3,4-tetrahydrochinolylová nebo akridinylová skupina, jakákoliv z nich je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku a alkylem s 1 až 10 atomy uhlíku, nebo fluorenylová, thioxantenylová nebo 2H-chromenylová skupina, jakákoliv z nich je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkylem s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxykarbonylem se 2 až 10 atomy uhlíku a oxoskupinou, a

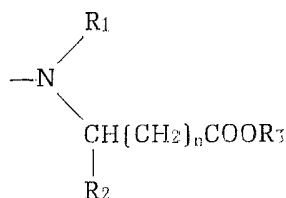
R' a R'' je vodík a ochranné skupiny pro guanidinoskupinu a alespoň jeden ze substituentů R' a R'' je ochranná skupina pro guanidinoskupinu, pomocí kyselého hydrolyzy nebo hydrogenolýzy a popřípadě se výše získaný reakční produkt převede reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou nebo se uvolní reakcí soli s bázi nebo kyselinou amid.

7. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se odstraní N^G -substituent z N^G -substituovaného N^2 -arylsulfonyl-L-argininamidu obecného vzorce II



kde R je skupina

(1)



kde

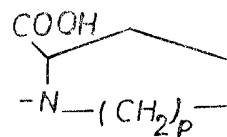
R_1 je tetrahydrofurfuryl nebo tetrahydro-4-pyranylmethyl,

R_2 je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku,

R_3 je vodík nebo alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku,

n je číslo 0 nebo 1, a

(2)



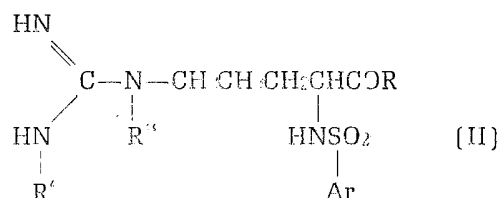
kde

p je číslo 1 nebo 2, a

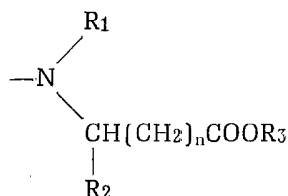
Ar je fenyllová skupina substituovaná alespoň jednou aminoskupinou, alkylamino skupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, acylamino skupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, hydroxyalkylem s 1 až 10 atomy uhlíku a fenylem, fenyllová skupina substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkylem s 1 až 5 atomy uhlíku a alkoxyskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku a alespoň jedním aralkylem se 7 až 12 atomy uhlíku, alkylylkarbonylem se 2 až 6 atomy uhlíku a fenylem, fenoxifyfenylová, dibenzothienylová, fenoxathiinylová, 1H-indazolylová, chinolylová, indolinylová, fenazinylová, chinoxalinylová, ftalazinylová, 1,2,3,4-tetrahydrochinolylová nebo akridinylová skupina, jakákoliv z nich je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku a alkylem s 1 až 10 atomy uhlíku nebo fluorenylová, thioxantenylová nebo 2H-chromenylová skupina, jakákoliv z nich je nesubstituovaná a substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkylem s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 10 atomy uhlíku a oxoskupinou a

R' a R'' je vodík a ochranné skupiny pro guanidinoskupinu a alespoň jeden ze substituentů R' a R'' je ochranná skupina pro guanidinoskupinu, pomocí kyselého hydrolyzy nebo hydrogenolýzy a popřípadě se výše získaný reakční produkt převede reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou nebo se uvolní reakcí soli s bázi nebo kyselinou amid.

8. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se odstraní N^G -substituent z N^G -substituovaného N^2 -arylsulfonyl-L-argininamidu obecného vzorce II



kde R je



kde

R₁ je alkyl se 2 až 10 atomy uhlíku, alkoxyalkyl se 2 až 10 atomy uhlíku, alkylthioalkyl se 2 až 10 atomy uhlíku, alkylsulfinylalkyl se 2 až 10 atomy uhlíku, aralkyl se 7 až 15 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl se 4 až 10 atomy uhlíku a fenyl,

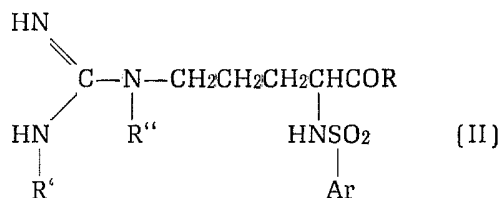
R₂ je alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku,

R₃ je vodík nebo alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku a

n je číslo 0 nebo 1, a

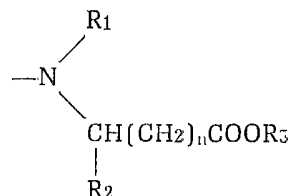
Ar je fenylová skupina substituovaná alespoň jednou aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, acylaminoskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, hydroxyalkylem s 1 až 10 atomy uhlíku a fenylem, fenylová skupina substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkylem s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku a alespoň jedním aralkylem se 7 až 12 atomy uhlíku, alkylkarbonylem se 2 až 6 atomy uhlíku a fenylem, fenoxifynylová, dibenzothienylová, fenoxathiinylová, 1H-indazolylová, chinolylová, indolinylová, fenazinylová, chinoxalinylová, ftalazinylová, 1,2,3,4-tetrahydrochinolylová nebo akridinylová skupina, jakákoliv z nich je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkoxyskupinou a 1 až 10 atomy uhlíku a alkylem s 1 až 10 atomy uhlíku, nebo cykloalkylfenylová skupina s 9 až 16 atomy uhlíku, fluorenylová skupina, thioxanthylová nebo 2H-chromenylová skupina, jakákoliv z nich je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkylem s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxykarbonylem se 2 až 10 atomy uhlíku a oxoskupinou, a R' a R'' je vodík a ochranné skupiny pro guanidinoskupinu a alespoň jeden ze substituentů R' a R'' je ochranná skupina pro guanidinoskupinu, pomocí kyselé hydrolýzy nebo hydrogenolýzy a popřípadě se výše získaný reakční produkt převede reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou nebo se uvolní reakcí soli s bázi nebo kyselinou amid.

9. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se odstraní N^G-substituent z N^G-substituovaného N²-arylsulfonyl-L-argininamidu obecného vzorce II



kde R je skupina

(1)



kde

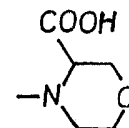
R₁ je furfuryl a tetrahydrofurfuryl,

R₂ je vodík nebo alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku,

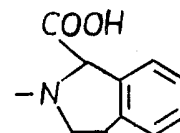
R₃ je vodík nebo alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku a

n je číslo 0 nebo 1,

(2)



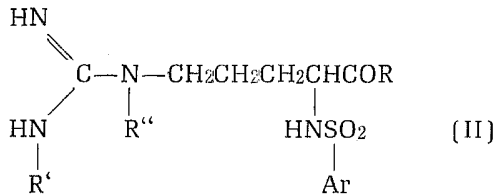
a (3)



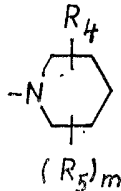
a Ar je fenylová skupina substituovaná alespoň jednou aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, acylaminoskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, hydroxyalkylem s 1 až 10 atomy uhlíku a fenylem, fenoxifynylová, dibenzothienylová, fenoxathiinylová, 1H-indazolylová, chinolylová, fenazinylová, chinoxalinylová, ftalazinylová, 1,2,3,4-tetrahydrochinolylová nebo akridinylová skupina, jakákoliv z nich je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku a alkylem s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylfenylová skupina s 9 až 16 atomy uhlíku, fluorenylová, thioxanthylová nebo 2H-chromenylová skupina, jakákoliv z nich je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkylem s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxykarbonylem se 2 až 10 atomy uhlíku a oxoskupinou, a

R' a R'' je vodík a ochranné skupiny pro guanidinoskupinu a alespoň ze substituentů R' a R'' je ochranná skupina pro guanidinoskupinu, pomocí kyselého hydrolyzy nebo hydrogenolýzy a popřípadě se výše získaný reakční produkt převede reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou nebo se uvolní reakcí soli s bází nebo kyselinou amid.

10. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se odstraní N^G-substituent z N^G-substituovaného N²-arylsulfonyl-L-argininamidu obecného vzorce II



kde R je



kde

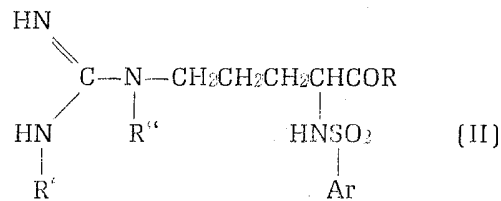
R₄ je —COOR₆, kde R₆ je vodík nebo alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, R₅ je vodík nebo alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku a m je číslo 1 nebo 2, R₄ je v poloze 2 nebo 3 a R₅ může být v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6, a

Ar je fenoxifynylová, dibenzothiénylová, fenoxathiinylová, 1H-indazolylová, chinolylová, indolinylová, fenazinylová, chinoxalinylová, ftalazinylová nebo akridinylová skupina, jakákoliv z nich je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku a alkylem s 1 až 10 atomy uhlíku, nebo cykloalkylfenylová skupina s 9 až 16 atomy uhlíku, fluorenylová, thioxanthylová nebo 2H-chromenylová skupina, jakákoliv z nich je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jednou hydroxyskupinou, alkylem s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxykarbonylem se 2 až 10 atomy uhlíku a oxoskupinou, a

R' a R'' je vodík a ochranné skupiny pro guanidinoskupinu a alespoň jeden ze substituentů R' a R'' je ochranná skupina pro guanidinoskupinu, pomocí kyselého hydrolyzy nebo hydrogenolýzy a popřípadě se výše získaný reakční produkt převede reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou nebo se uvolní reakcí soli s bází nebo kyselinou amid.

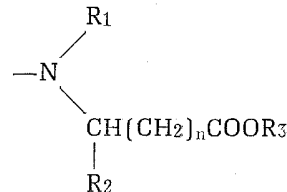
11. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se odstraní N^G-substituent z N^G-sub-

stituovaného N²-arylsulfonyl-L-argininamidu obecného vzorce II



kde R je skupina

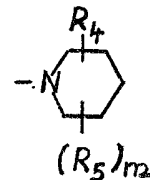
(1)



kde

R₁ je alkyl s 2 až 10 atomy uhlíku, alkoxyalkyl se 2 až 10 atomy uhlíku, alkylthioalkyl se 2 až 10 atomy uhlíku, alkylsulfinylalkyl se 2 až 10 atomy uhlíku, aralkyl se 7 až 15 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl se 4 až 10 atomy uhlíku, furfuryl, tetrahydrofurfuryl a tetrahydro-4-pyranylmethyl

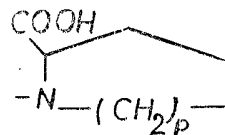
(2)



kde

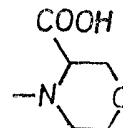
R₄ je —COOR₆, kde R₆ je vodík nebo alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, R₅ je vodík nebo alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku a m je číslo 1 nebo 2, R₄ je v poloze 2 nebo 3 a R₅ může být v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6.

(3)

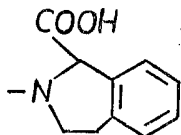


kde p je číslo 1 nebo 2

(4)



a (5)



a Ar je fenylová skupina substituovaná alespoň jedním alkylem, alkoxykupinou, halogenalkoxykupinou, alkoxyalkoxykupinou a alkoxykarbonylalkoxykupinou, uvedené substituenty obsahují 3 až 7 atomů uhlíku a uvedená substituovaná fenylová skupina je popřípadě dále substituovaná

alespoň jedním methylem, ethylem, methoxykupinou, ethoxykupinou, hydroxykupinou a halogenem, a

R' a R'' je vodík a ochranné skupiny pro guanidinoskupinu a alespoň jeden ze substituentů R' a R'' je ochranná skupina pro guanidinoskupinu, pomocí kyselé hydrolýzy nebo hydrogenolýzy a popřípadě se výše získaný reakční produkt převede reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou nebo se uvolní reakcí soli s bází nebo kyselinou amid.