



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 08.12.76 (P. 204 966)

Pierwszeństwo: 09.12.75 dla zastrz. 2
05.01.76 dla zastrz. 3
14.01.76 dla zastrz. 4
28.01.76 dla zastrz. 5
06.02.76 dla zastrz. 6
10.02.76 dla zastrz. 7
24.03.76 dla zastrz. 8
22.07.76 dla zastrz. 9
11.08.76 dla zastrz. 10
14.09.76 dla zastrz. 11
30.09.76 dla zastrz. 12
Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 22.11.77

Opis patentowy opublikowano: 3.01.1983

Int. Cl.² C07C 143/78
C07D 209/02
C07D 213/79
C07D 217/22
C07D 225/02

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych N²-arylosulfonylo-L-argininoamidów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych N²-arylosulfonylo-L-argininoamidów ewentualnie w postaci dopuszczalnych farmaceutycznie soli, wykazujących wybitne właściwości przeciwwzakrzepicowe i niską toksyczność.

Dotychczas podejmowano wiele prób zmierzających do otrzymania nowych, bardziej skutecznych środków do leczenia zakrzepicy. Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3622615 wiadomo, że jednym typem związków, które mogą być stosowane do tego celu są estry N²-/-p-tolilosulfonylo/-L-argininy, skuteczne przy rozpuszczaniu skrzepów krwi.

Inną grupą związków, które jak stwierdzono posiadają szczególną użyteczność jako wysoce specyficzne środki hamujące powstawanie trombiny, nadające się do leczenia zakrzepicy są ester i amid N²-dansylo-L-argininy. Mimo to, nadal istnieje potrzeba opracowania sposobu wytwarzania wysoce specyficznych środków hamujących powstawanie trombiny, nadających się do leczenia zakrzepicy, które wykazywałyby niską toksyczność.

Stwierdzono, że N²-arylosulfonylo-L-argininoamidy są środkami przeciwwzakrzepicowymi o niższej toksyczności, przy tej samej sile działania, w porównaniu z estrem lub amidem N²-dansylo-L-argininy.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku określone są wzorem 1, w którym R oznacza (1) grupę o wzorze 2, w którym R₁ oznacza grupę al-

2

kilową o 2—10 atomach węgla, alkenyloową o 3—10 atomach węgla, alkinyloową o 3—10 atomach węgla, alkoksyalikilową o 2—10 atomach węgla, alkilotioalkilową o 2—10 atomach węgla, alkilosulfinyloalkilową o 2—10 atomach węgla, hydroksyalikilową o 1—10 atomach węgla, karboksyalikilową o 2—10 atomach węgla, alkoksylkarbonyloalkilową o 3—10 atomach węgla, alkilokarbonyloalkilową o 3—10 atomach węgla, chlorowcoalkilową o 1—10 atomach węgla, aryloalkilową o 7—15 atomach węgla, α-karboksylaryloalkilową o 8—15 atomach węgla, cykloalkiloalkilową o 4—10 atomach węgla, furfuryloową, czterowodorofurfuryloową, alkoksylową o 1—5 atomach węgla, ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla 3-furylo-metylową, czterowodoro-3-furylometylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i /lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, grupę czterowodoro-2/3 lub 4/-piranylometylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla, grupę 1,4-dioksa-2-cykloheksylometylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, 2-tenyloową, 3-tenyloową, czterowodoro-2-tenyloową lub czterowodoro-3-tenyloową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową

o 1—5 atomach węgla, R_2 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, arylową o 6—10 atomach węgla, aryloalkilową o 7—12 atomach węgla lub indanylową-5, a n oznacza liczbę całkowitą 1, 2 lub 3, lub R we wzorze 1 oznacza grupę o wzorze 3, w którym R_3 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, alkenylową o 3—10 atomach węgla, alkinylową o 3—10 atomach węgla, alkoksyalikilową o 2—10 atomach węgla, alkilatioalkilową o 2—10 atomach węgla, alkilosulfinyloalkilową o 2—10 atomach węgla, hydroksyalikilową o 1—10 atomach węgla, karboksyalikilową o 2—10 atomach węgla, alko-

ksykarbonyloalkilową o 3—10 atomach węgla, alkilokarbonyloalkilową o 3—10 atomach węgla, chlorowcoalkilową o 1—10 atomach węgla, aryloalkilową o 7—15 atomach węgla, α -karboksyaryloalkilową o 8—15 atomach węgla, cykloalkilową o 3—10 atomach węgla, cykloalkiloalkilową o 4—10 atomach węgla, furfurylową, czterowodorofurfurylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, 3-furylometylową, czterowodoro-3-furfurylometylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, 2-tenylową, 3-tenylową, czterowodoro-2-tenylową lub czterowodoro-3-tenylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, grupę czterowodoro-2/3 lub 4-piranylometylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, grupę 1,4-dioksa-2-cykloheksylometylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, R_4 oznacza grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, karboksylową, alko-

ksykarbonylową o 2—10 atomach węgla, fenylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, aryloalkilową o 7—12 atomach węgla lub podstawioną w pierścieniu grupę benzylową, w której podstawnikami są grupa alkilowa o 1—5 atomach węgla lub grupa alkoksylowa o 1—5 atomach węgla, R_5 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, arylową o 6—10 atomach węgla, aryloalkilową o 7—12 atomach węgla lub indanylową-5, a m oznacza liczbę całkowitą 0, 1 lub 2, lub R we wzorze 1 oznacza (3) grupę o wzorze 4, w którym R_6 oznacza grupę $-\text{COOR}_6$, w której R_6 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, arylową o 6—10 atomach węgla, aryloalkilową o 7—12 atomach węgla lub indanylową-5, R_7 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, fenylową, alkoksylową o 1—5 atomach węgla lub karboksylową, a p oznacza 1—5, przy czym R_8 podstawione jest w pozycji 2 lub 3, a R_7 może być podstawione w pozycji 2, 3, 4, 5 lub 6, lub R we wzorze 1 oznacza (4) grupę o wzorze 5, która jest ewentualnie podstawiona co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, w którym to wzo-

rze R_9 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, arylową o 6—10 atomach węgla, aryloalkilową o 7—12 atomach węgla lub indanylową-5, a r oznacza liczbę całkowitą 1, 2, 3 lub 4, lub R we wzorze 1 oznacza (5) grupę o wzorze 6, w którym R_{10} oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, arylową o 6—10 atomach węgla, aryloalkilową o 7—12 atomach węgla lub indanylową-5, Z oznacza grupę keto, tio lub sulfinylową, a q oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1, lub też R we wzorze 1 oznacza (6) grupę o wzorze 7, w którym R_{11} oznacza atom wodoru grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, arylową o 6—10 atomach węgla, aryloalkilową o 7—12 atomach węgla lub indanylową-5, i oznacza liczbę całkowitą 0, 1 lub 2, a j oznacza liczbę całkowitą 0, 1 lub 2, przy czym suma $i+j$ oznacza liczbę całkowitą 1 lub 2, a Ar we wzorze 1 oznacza grupę naftyloową, 5,6,7,8-czterowodoronaftyloową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, grupę naftyloową podstawioną co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak atom chlorowca, grupa nitrowa, cyjanowa, hydroksylowa, alkilowa o 1—10 atomach węgla, alkoksylowa o 1—10 atomach węgla lub dwualkiloaminowa o 2—20 atomach węgla, albo grupę fenyloową ewentualnie podstawioną co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak atom chlorowca, grupa nitrowa, cyjanowa, hydroksylowa, alkilowa o 1—10 atomach węgla, alkoksylowa o 1—10 atomach węgla lub dwualkiloaminowa o 2—20 atomach węgla, albo grupę aryloalkilową o 7—12 atomach węgla i grupę o wzorze 8, 9, 10, 11, 12 lub 13, albo grupę o wzorze 14, które są ewentualnie podstawione co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, a w którym to wzorze R_{12} oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla lub alkoksylową o 1—10 atomach węgla.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się w razie potrzeby związki o wzorze 1 w postaci dopuszczalnych farmaceutycznie soli.

Wprowadzenie do żywego organizmu skutecznej leczniczo ilości N^2 -arylosulfonylo-L-argininoamidu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli hamuje aktywność i tłumi aktywację trombiny in vivo.

Jak wspomniano, sposobem według wynalazku otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę o wzorze 2, w którym R_1 oznacza grupę alkilową o 2—10 atomach węgla, taką jak grupa etylowa, propylowa, butylowa, izobutylo-

wa, pentylowa, heksylowa, oktylowa, decylowa lub podobna, grupę alkenylową o 3—10, korzystnie 3—6 atomach węgla, taką jak grupa allilowa, butenylowa-2, butenylowa-3, pentenylowa-2 lub podobna, grupę alkinylową o 3—10, korzystnie 3—6 atomach węgla, taką jak grupa propynylowa-2, butynylowa-2, butynylowa-3 lub podobna, grupę alkoksyalikilową o 2—10, korzystnie 2—6 atomach węgla, taką jak grupa metoksymetylowa, etoksymetylowa, propoksymetylowa, 2-metoksycetylowa, 2-etoksycetylowa, 2-propoksycetylowa, 2-metoksypropylowa, 3-metoksypropylowa, 3-etoksypropylowa,

5

10

15

20

25

30

36

40

10

10

lową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, 2-tenylową, 3-tenylową, czterowodoro-2-tenylową lub czterowodoro-3-tenylową, ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, R₂ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, taką jak grupa metylowa, etylowa, propylowa, butylowa, IIIrz.-butylowa, heksylowa, oktylowa, decylowa lub podobna, grupę arylową o 6—10 atomach węgla, taką jak grupa fenylowa m-tolilowa, naftylowa lub podobna, grupę aryloalkilową o 7—12, korzystnie 7—10 atomach węgla, taką jak grupa benzylowa, 2-fenylaoetylowa, lub podobna albo grupę indynylową-5, a n oznacza liczbę całkowitą 1, 2 lub 3, albo R oznacza grupę o wzorze 3, w którym R₃ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, taką jak grupa metylowa, etylowa, propylowa, butylowa, izobutylowa, pentylowa, heksylowa, oktylowa, decylowa lub podobna, grupę alkenylową o 3—10, korzystnie 3—6 atomach węgla, taką jak grupa allilowa, butenylova-2, butenylova-3, pentenylova-2 lub podobna, grupę alkinylową o 3—10, korzystnie 3—6 atomach węgla, taką jak grupa propynylowa-2, butynylowa-2, butynylowa-3 lub podobna, grupę alkoksyalkilową o 2—10, korzystnie 2—6 atomach węgla, taką jak grupa metoksymetylowa, etoksymetylowa, propoksymetylowa, 2-metoksyetylowa, 2-etoksyetylowa, 2-propoksyetylowa, 2-metoksypropylowa, 3-metoksypropylowa, 3-etoksypropylowa, 3-propoksypropylowa, 4-metoksybutylowa, 4-etoksybutylowa, 4-butoksybutylowa, 5-bitoksy-pentylowa lub podobna, grupę alkilotioalkilową o 2—10, korzystnie 2—6 atomach węgla, taką jak grupa metylotiometylowa, etylotiometylowa, propylotiometylowa, 2-metylotioetylowa, 2-etylotioetylowa, 2-propylotioetylowa, 3-metylotiopropylowa, 2-metylotiopropylowa, 3-etylotiopropylowa, 3-propylotiopropylowa, 4-metylotiobutylowa, 4-etylotiobutylowa, 4-butylotiobutylowa, 5-butylotiopentylowa lub podobna, grupę alkilosulfinyloalkilową o 2—10, korzystnie 2—6 atomach węgla, taką jak grupa metylosulfinylometylowa, etylosulfinylometylowa, propylosulfinylometylowa, 2-metylosulfinyloetylowa, 2-etylosulfinyloetylowa, 2-propylosulfinyloetylowa, 3-metylosulfinylopropylowa, 3-etylosulfinylopropylowa lub podobna, grupę hydroksyalkilową o 1—10, korzystnie 1—6 atomach węgla, taką jak grupa hydroksymetylowa, 2-hydroksyetylowa, 3-hydroksypropylowa, 2-hydroksypropylowa, 4-hydroksybutylowa, 3-hydroksybutylowa, 5-hydroksypentylowa lub podobna, grupę karboksyalkilową o 2—10, korzystnie 2—7 atomach węgla, taką jak grupa karboksymetylowa, 2-karboksyetylowa, 2-karboksypropylowa, 3-karboksypropylowa, 1-karboksybutylowa, 2-karboksybutylowa, 4-karboksybutylowa lub podobna, grupę alkoksykarbonyloalkilową o 3—10, korzystnie 3—8 atomach węgla, taką jak grupa metoksykarbonylometylowa, 2-metoksykarbonyloetylowa, 2-etoksykarbonylopropylowa, 3-metoksykarbonylopropylowa, 1-metoksykarbonylobutylowa, 2-etoksykarbonylobutylowa, 4-metoksykarbonylobutylowa lub podobna, grupę alkilokarbo-

nyloalkilową o 3—10 atomach węgla, taką jak grupa metylokarbonyloetylowa, grupę chlorowcoalkilową o 1—10, korzystnie 1—5 atomach węgla, taką jak grupa chlorometylowa, 2-chloroetylowa, 2-bromoetylowa, 2-chloropropylowa, 3-chloropropylowa, 2-chlorobutylowa, 4-chlorobutylowa, lub podobna, grupę aryloalkilową o 7—15, korzystnie 7—10 atomów węgla, taką jak grupa benzylowa, 2-fenyletylowa, 3-fenylpropylowa, 4-fenylbutylowa, 6-fenylheksylowa, 1-fenyletylowa, 2-fenylpropylowa lub podobna, grupę α -karboksyaryloalkilową o 8—15, korzystnie 8—12 atomach węgla, taką jak grupa α -karboksybenzylowa, α -karboksy-2-fenyletylowa lub podobna, grupę cykloalkilową o 3—10 atomach węgla, taką jak grupa cyklopropylowa, cyklobutylowa, cyklopentylowa, cykloheksylowa, cykloheptylowa, cyklooktylowa, cyklononylowa lub cyklodecylowa, grupę cykloalkilalkilową o 4—10 atomach węgla, taką jak grupa cyklopropylometylowa, cyklopentylometylowa, cykloheksylometylowa, 2-cykloheksyloetylowa, cyklooktylometylowa lub podobna, grupę furfurylową, czterowodorofurfurylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksy o 1—5 atomach węgla, 3-furylometylową, czterowodoro-3-furylometylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, grupę czterowodoro-2/3 lub 4-piranylometylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, grupę 1,4-dioksa-2-cykloheksylometylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, 2-tenylową, 3-tenylową, czterowodoro-2-tenylową lub czterowodoro-3-tenylową, ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, R_4 oznacza grupę alkilową o 1—10, korzystnie 1—5 atomach węgla, taką jak grupa metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa, izobutylowa, IIrz.-butylowa, pentylowa lub podobna, grupę karboksylową, grupę alkoksylkarbonylową o 2—10, korzystnie 2—5 atomach węgla, taką jak grupa metoksykarbonylowa, etoksykarbonylowa, propoksykarbonylowa lub podobna, grupę fenylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, grupę aryloalkilową o 7—12, korzystnie 7—10 atomach węgla, taką jak grupa benzylowa, 2-fenyletylowa, lub podobna albo podstawioną w pierścieniu grupę benzylową, w której podstawnikiem jest grupa alkilowa o 1—5, korzystnie 1—3 atomach węgla, taka jak grupa metylowa, etylowa, propylowa lub izopropylowa albo grupa alkoksylowa o 1—5, korzystnie 1—3 atomach węgla, taka jak grupa metoksylova, etoksylova, propoksylova lub izopropoksylova, R_5 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, taką jak grupa metylowa, etylowa, propylowa, butylowa, IIIrz.-butylowa, heksylowa oktylowa, decylowa lub podobna, grupę arylową o 6—10 atomach węgla, taką jak grupa fenylowa, m-tolilowa, naftylowa

lub podobna, grupę aryloalkilową o 7—12, korzystnie 7—10 atomach węgla, taką jak grupa benzylowa, 2-fenyletylowa lub podobna albo grupę indanylową-5, a m oznacza liczbę całkowitą 0, 1 lub 2, albo R oznacza grupę o wzorze 4, w którym R_6 oznacza grupę $-\text{COOR}_6$, w którym R_6 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, taką jak grupa metylowa, etylowa, propylowa, butylowa, IIIrz.-butylowa, heksylowa, oktylowa, decylowa lub podobna, grupę arylową o 6—10 atomach węgla, taką jak grupa fenylowa, m-tolilowa, naftylowa lub podobna, grupę aryloalkilową o 7—12, korzystnie 7—10 atomach węgla, taką jak grupa benzylowa, 2-fenyletylowa lub podobna albo grupę indanylową-5, a R_7 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—10, korzystnie 1—6 atomach węgla, taką jak grupa metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa, heksylowa, oktylowa, decylowa lub podobna, grupę fenylową, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla lub grupę karboksylową, p oznacza liczbę 1—5, przy czym R_6 jest podstawiony w pozycji 2, lub 3, a R_7 może być podstawiony w pozycji 2, 3, 4, 5 lub 6, albo R oznacza ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla grupę o wzorze 5, w którym R_8 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, taką jak grupa metylowa, etylowa, propylowa, butylowa, IIIrz.-butylowa, heksylowa, oktylowa, decylowa lub podobna, grupę arylową o 6—10 atomach węgla, taką jak grupa fenylowa, m-tolilowa, naftylowa lub podobna, grupę aryloalkilową o 7—12, korzystnie 7—10 atomach węgla, taką jak grupa benzylowa, 2-fenyletylowa lub podobna albo grupę indanylową-5, a r oznacza liczbę całkowitą 1, 2, 3 lub 4, albo R oznacza grupę o wzorze 6, w którym R_{10} oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, taką jak grupa metylowa, etylowa, propylowa, butylowa, IIIrz.-butylowa, heksylowa, oktylowa, decylowa, lub podobna, grupę arylową o 6—10 atomach węgla, taką jak grupa fenylowa, m-tolilowa, naftylowa lub podobna, grupę aryloalkilową o 7—12, korzystnie 7—10 atomach węgla, taką jak grupa benzylowa, 2-fenyletylowa lub podobna albo grupę indanylową-5, Z oznacza grupę keto ($-\text{O}-$), tio ($-\text{S}-$) lub sulfinylova ($-\text{SO}-$) a q oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1, albo też R oznacza grupę o wzorze 7, w którym R_{11} oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, taką jak grupa metylowa, etylowa, propylowa, butylowa, IIIrz.-butylowa, heksylowa, oktylowa, decylowa lub podobna, grupę arylową o 6—10 atomach węgla, taką jak grupa fenylowa, m-tolilowa, naftylowa lub podobna, grupę aryloalkilową o 7—12, korzystnie 7—10 atomach węgla, taką jak grupa benzylowa, 2-fenyletylowa lub podobna albo grupę indanylową-5, i oznacza liczbę całkowitą 0, 1 lub 2, a j oznacza liczbę całkowitą 0, 1 lub 2, przy czym suma i+j jest liczbą całkowitą 1 lub 2, a Ar oznacza grupę naftylową, taką jak grupa naftylowa-1 lub naftylowa-2, 5,6,7,8-czterowodoronaftylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 ato-

Odpowiednimi podstawnikami R_1 w wymienionym, poprzednio wzorze 2 są grupy, alkilowa o 2—10 atomach węgla, taka jak propylowa, butylowa, izobutylova, pentylowa, heksylowa lub oktylova, alkenylowa o 3—6 atomach węgla, taka jak allilowa, alkinylova o 3—6 atomach węgla, taka jak propynylova-2, alkoksyalkilowa o 2—6 atomach węgla, taka jak 2-metoksyetylova, 2-metoksypropylowa, 2-etyloksyetylova lub 3-metoksypropylowa, alkilotioalkilowa o 2—6 atomach węgla, taka jak 2-etylotioetylova lub 2-metylotioetylova, alkilosulfinyloalkilowa o 2—6 atomach węgla, taka jak 2-metylosulfinyloetylova, hydroksyalkilowa o 1—6 atomach węgla, taka jak 2-hydroksyetylova lub 3-hydroksybutylowa, karboksyalkilowa o 2—7 atomach węgla, taka jak 1-karboksybutylowa, alkoksykarbonyloalkilowa o 3—8 atomach węgla, taka jak 2-etoksykarbonyloetylova, aryloalkilowa o 7—10 atomach węgla, taka jak benzylowa lub 2-fenyloetylova, α -karboksyaryloalkilowa o 8—12 atomach węgla, taka jak α -karboksy-2-fenyloetylova.

Odpowiednimi grupami o wzorze 16, który to wzór odpowiada wzorowi 7, w którym R_{11} oznacza atom wodoru, są grupy 2-karboksy-1,2,3,4-czterowodoro-1-chinililowa, 3-karboksy-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinililowa, 1-karboksy-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinililowa, 2-karboksy-1-indolilowa i 1-karboksy-2-izoidolilowa.

Odpowiednimi podstawnikami R_2 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} i R_{11} we wzorach 2, 3, 4, 5, 6 i 7 są: atom wodoru, grupa alkilowa o 1—10 atomach węgla, taka jak metylowa, etylowa, IIIrz.-butylowa lub oktylowa, grupa arylowa o 6—10 atomach węgla, taka jak fenylowa lub m-tolilowa, grupa aryloalkilowa o 7—10 atomach węgla, taka jak benzylo-
wa i grupa indanylowa-5.

Odpowiednimi podstawnikami Ar we wzorze 1 są grupa naftylova, taka jak naftylova-1 lub naftylova-2, 5,6,7,8-czterowodoronaftylova, taka jak 5,6,7,8-czterowodoro-1-naftylova lub 5,6,7,8-czterowodoro-2-naftylova, naftylova podstawiona co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak atom chlorowca, na przykład atom chloru lub bromu, grupa hydroksylova, alkilowa o 1—5 atomach węgla, taka jak grupa metylowa, etylowa lub izopropylowa, alkoksylova o 1—5 atomach węgla, taka jak metoksylova lub etoksylova i grupa dwualkiloamino-
wa o 2—10 atomach węgla, taka jak dwumetyloaminowa lub dwuetyloaminowa, fenylova ewentualnie podstawiona co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak atom chlorowca, na przykład chloru, grupa alkilowa o 1—5 atomach węgla, taka jak metylowa, etylowa lub izopropylowa, alkoksylova o 1—5 atomach węgla, taka jak metoksylova, aryloalkilowa o 7—10 atomach węgla, taka jak 2-fenyl-
oetylova, grupa o wzorze 8, taka jak grupa o wzorze 17, grupa o wzorze 10, taka jak grupa o wzorze 18 i grupa o wzorze 13, taka jak grupa o wzorze 19.

Korzystnymi grupami Ar są grupa naftylova-1, naftylova-2, 5,6,7,8-czterowodoro-1-naftylova, 5,6,7,8-czterowodoro-2-naftylova, 5-chloro-1-naftylova, 6-chloro-2-naftylova, 6-bromo-1-naftylova, 5-hydroksy-1-naftylova, 7-hydroksy-2-naftylova, 6-metylo-2-naftylova, 6-metylo-1-naftylova, 7-metylo-1-naftylova, 7-metylo-2-naftylova, 6-etylo-2-naftylova, 6,7-dwumetylo-1-naftylova, 6,7-dwumetylo-2-naftylova, 6-izopropyl-2-naftylova, 5-metyloksy-1-naftylova, 6-metoksy-2-naftylova, 7-metoksy-2-naftylova, 4,6-dwumetyloksy-2-naftylova, 6,7-dwumetyloksy-2-naftylova, 6,7-dwuetyloksy-2-naftylova, 5-dwumetyloamino-1-naftylova, 5-dwumetyloamino-2-naftylova, 5-dwuetyloamino-1-naftylova, 6-dwumetyloamino-1-naftylova, 6-dwumetyloamino-2-naftylova, 4-chlorofenylova, 2,4,5-trójklorofenylova, p-tolilowa, anizylova, 3,4-dwumetoksyfenylova, 3,4,5-trójkmetoksyfenylova, grupa o wzorze 17, 18 i 19.

Przykładowymi związkami o ogólnej nazwie N^2 -arylosulfonylo-L-argininoamidy, otrzymywanymi sposobem według wynalazku i wykazującymi właściwą aktywność są następujące związki:

N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-propyloglicyna,
ester IIIrz.-butylowy N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-propyloglicyny,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyna,
ester IIIrz.-butylo N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyny,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-izobutyloglicyna,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginy-

lo-N-pentyloglicyna,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-heksyloglicyna,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-oktyloglicyna,
 N^2 -/4,6-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyna,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyna,
 N^2 -/6-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyna,
 N^2 -/5-metoksy-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyna,
 N^2 -/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-propyloglicyna,
 N^2 -/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyna,
 N^2 -/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-pentyloglicyna,
ester etylowy N^2 -/2-naftylosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyny,
ester benzylovy N^2 -/2-naftylosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyny,
 N^2 -/2-naftylosulfonylo/-L-arginylo-N-butylo- β -alanina,
 N^2 -/5,6,7,8-czterowodoro-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyna,
 N^2 -/5,6,7,8-czterowodoro-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-pentyloglicyna,
 N^2 -/5,6,7,8-czterowodoro-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butylo- β -alanina,
 N^2 -/6-bromo-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyna,
 N^2 -/6-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-pentyloglicyna,
 N^2 -/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyna,
 N^2 -/5-dwumetyloamino-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyna,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-allilloglicyna,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-propynylo/glicyna,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyna,
ester etylowy N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny,
ester oktylovy N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny,
ester benzylovy N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny,
ester 3-metylofenylovy N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny,
ester indanylovy-5 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/- β -alanina,
ester etylowy N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/- β -alaniny,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-N-/2-metoksyetylo/-N-/3-karboksypropylo/-L-argininoamid,

N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-N-/2-
 -metoksyetylo/-N-/3-IIIrz.-butoksykarbonylopropy-
 lo/-L-argininoamid,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-N-/3-me-
 toksypropylo/glicyna,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-argi-
 nylo-N-/2-etoksyetylo/-β-alanina,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginy-
 lo-N-/2-metoksypropylo/glicyna,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginy-
 lo-N-/2-metoksyetylo/glicyna,
 N²-/4,6-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginy-
 lo-N-/2-metoksyetylo/glicyna,
 ester etylowy N²-/4,6-dwumetoksy-2-naftalenosulfo-
 nylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny,
 N²-/6-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -/2-metoksyetylo/glicyna,
 N²-/5-metoksy-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -/2-metoksyetylo/glicyna,
 N²-/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -/2-metoksyetylo/glicyna,
 ester etylowy N²-/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-
 -L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny,
 N²-/5-metoksy-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -/2-metoksyetylo/-β-alanina,
 N²-/1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksy-
 etylo/glicyna,
 N²-/5,6,7,8-czterowodoro-1-naftalenosulfonylo/-L-ar-
 ginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyna,
 N²-/5-chloro-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-
 -metoksyetylo/glicyna,
 N²-/6-chloro-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-
 -metoksyetylo/glicyna,
 N²-/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -/2-metoksyetylo/glicyna,
 N²-/7-metylo-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -/2-metoksyetylo/glicyna,
 N²-/6,7-dwumetylo-1-naftalenosulfonylo/-L-arginy-
 lo-N-/2-metoksyetylo/glicyna,
 N²-/5-dwumetyloamino-1-naftalenosulfonylo/-L-ar-
 ginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyna,
 N²-/7-hydroksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-
 -N-/2-metoksyetylo/glicyna,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-argi-
 nylo-N-/2-etylotioetylo/glicyna,
 N²-/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -/2-metylotioetylo/glicyna,
 N²-/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -/2-metylosulfinyloetylo/glicyna,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-argi-
 nylo-N-/2-hydroksyetylo/glicyna,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-argi-
 nylo-N-/3-hydroksybutylo/glicyna,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-argi-
 nylo-N-/1-karboksybutylo/glicyna,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-argi-
 nylo-N-/2-etoksykarbonyloetylo/glicyna,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-argi-
 nylo-N-benzyloglicyna,
 ester IIIrz.-butylowy N²-/6,7-dwumetoksy-2-nafta-
 lenosulfonylo/-L-arginylo-N-benzyloglicyny,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginy-
 lo-N-/2-fenylotioetylo/glicyna,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginy-
 lo-N-benzylo-β-alanina,

ester IIIrz.-butylowy N²-/6,7-dwumetoksy-2-nafta-
 lenosulfonylo/-L-arginylo-N-benzylo-β-alaniny,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-argi-
 nylo-N-/2-fenylotioetylo/-β-alanina,
 5 N²-/4,6-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-argi-
 nylo-N-benzyloglicyna,
 N²-/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -/2-fenylotioetylo/glicyna,
 N²-/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -benzylo-β-alanina,
 10 N²-/6-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-N-benzylo-N-
 -/3-karboksypropylo/-L-argininoamid,
 N²-/6-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-N-benzylo-N-
 -/3-IIIrz.-butoksykarbonylopropylo/-L-argininoamid,
 15 N²-/5-metoksy-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -benzyloglicyna,
 N²-/2-naftilosulfonylo/-L-arginylo-N-benzylo-β-ala-
 nina,
 N²-/2-naftilosulfonylo/-L-arginylo-N-benzyloglicy-
 20 na,
 N²-/5,6,7,8-czterowodoro-1-naftalenosulfonylo/-L-ar-
 ginylo-N-/2-fenylotioetylo/glicyna,
 N²-/5,6,7,8-czterowodoro-2-naftalenosulfonylo/-L-ar-
 ginylo-N-benzyloglicyna,
 25 N²-/5,6,7,8-czterowodoro-2-naftalenosulfonylo/-L-ar-
 ginylo-N-benzylo-β-alanina,
 N²-/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-
 -fenylotioetylo/glicyna,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginy-
 30 lo-N-/α-karboksy-2-fenylotioetylo/glicyna,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginy-
 lo-N-cykloheksylometyloglicyna,
 ester IIIrz.-butylowy N²-/6,7-dwumetoksy-2-nafta-
 lenosulfonylo/-L-arginylo-N-cykloheksylometylogli-
 35 cyny,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginy-
 lo-N-cykloheptyloglicyna,
 N²-/4,6-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginy-
 lo-N-cykloheksyloglicyna,
 40 N²-/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -cykloheksyloglicyna,
 N²-/6-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -cykloheksylometyloglicyna,
 N²-/5-metoksy-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -cykloheksylometylo-β-alanina,
 45 ester IIIrz.-butylowy N²-/5-metoksy-1-naftalenosul-
 fonylo/-L-arginylo-N-cykloheksylometylo-β-alaniny,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginy-
 lo-N-cykloheksyloglicyna,
 50 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginy-
 lo-N-cykloheksylo-β-alanina,
 ester IIIrz.-butylowy N²-/6,7-dwumetoksy-2-nafta-
 lenosulfonylo/-L-arginylo-N-cykloheksylo-β-alaniny,
 N-cyklopropylo-N-/3-karboksypropylo/-N²-/6,7-dwu-
 55 metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-argininoamid,
 N²-/1-naftilosulfonylo/-L-arginylo-N-cykloheksylo-
 glicyna,
 N²-/5,6,7,8-czterowodoro-1-naftalenosulfonylo/-L-ar-
 ginylo-N-cykloheksyloglicyna,
 60 N²-/5,6,7,8-czterowodoro-2-naftalenosulfonylo/-L-ar-
 ginylo-N-cykloheksylometyloglicyna,
 N²-/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -cykloheksylometyloglicyna,
 N²-/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -furfuryloglicyna,

N^2 -/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -czterowodorofurfuryloglicyna,
 N^2 -/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -furfuryloglicyna,
 ester III rz.-butylowy N^2 /7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-furfuryloglicyny,
 N^2 -/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -czterowodorofurfuryloglicyna,
 N^2 -/5-dwumetyloamino-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-czterowodorofurfuryloglicyna,
 N^2 -/5-chloro-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-
 -czterowodorofurfuryloglicyna,
 N^2 -/1-naftylosulfonylo/-L-arginylo-N-czterowodorofurfuryloglicyna,
 N^2 -/6,7-dwumetylo-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-czterowodorofurfuryloglicyna,
 N^2 -/5,6,7,8-czterowodoro-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-czterowodorofurfuryloglicyna,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-czterowodorofurfuryloglicyna,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyoalanina,
 ester II rz.-butylowy N^2 /6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyoalaniny,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-pentyloalanina,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-benzyloalanina,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-fenyletylo/alanina,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-cykloheksyloalanina,
 N^2 -/4,6-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-cykloheksyloametyloalanina,
 N^2 -/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-propyloalanina,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/alanina,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-orwalina,
 kwas N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyoasparaginowy,
 ester dwuetylowy kwasu N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyoasparaginowego,
 kwas N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-benzyloasparaginowy,
 ester dwuetylowy kwasu N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-benzyloasparaginowego,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-metylo- β -fenyloalanina,
 N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N- β -4-metoksyfenylo/alanina,
 kwas 1-[N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-piperydynokarboksylowy-2,
 ester etylowy kwasu 1-[N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]piperydynokarboksylowego-2,
 kwas 1-[N^2 -/6-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]piperydynokarboksylowy-2,
 kwas 1-[N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowy-2,
 kwas 1-[N^2 -/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowy-2,

kwas 1-[N^2 -/5-metoksy-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowy-2,
 ester etylowy kwasu 1-[N^2 -/5-metoksy-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowego-2,
 kwas 1-[N^2 -/4,6-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowy-2,
 kwas 1-[N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowy-2,
 kwas 1-[N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-etylopiperydynokarboksylowy-2,
 kwas 1-[N^2 -/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-etylopiperydynokarboksylowy-2,
 kwas 1-[N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-propylopiperydynokarboksylowy-2,
 kwas 1-[N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-izopropylopiperydynokarboksylowy-2,
 kwas 1-[N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-6-metylopiperydynokarboksylowy-2,
 kwas 1-[N^2 -/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-2-metylopiperydynokarboksylowy-2,
 kwas 1-[N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]piperydynokarboksylowy-3,
 ester metylowy kwasu 1-[N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]piperydynokarboksylowego-3,
 kwas 1-[N^2 -/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-piperydynokarboksylowy-3,
 kwas 1-[N^2 -/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-piperydynokarboksylowy-2,6,
 kwas 1-[N^2 -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-fenylpiperydynokarboksylowy-2,
 kwas 1-[N^2 -/1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowy-2,
 ester etylowy kwasu 1-[N^2 -/1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowego-2,
 kwas 1-[N^2 -/2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-izopropylopiperydynokarboksylowy-2,
 ester etylowy kwasu 1-[N^2 -/2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-izopropylopiperydynokarboksylowego-2,
 kwas 1-[N^2 -/5,6,7,8-czterowodoro-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowy-2,
 ester etylowy kwasu 1-[N^2 -/5,6,7,8-czterowodoro-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowego-2,
 kwas 1-[N^2 -/6-chloro-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-izopropylopiperydynokarboksylowego-2,
 kwas 1-[N^2 -/5-dwumetyloamino-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-piperydynokarboksylowy-2,
 kwas 1-[N^2 -/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowy-2,
 kwas 1-[N^2 -/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-etylopiperydynokarboksylowy-2,
 kwas 1-[N^2 -/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-izopropylopiperydynokarboksylowy-2,
 ester etylowy kwasu 1-[N^2 -/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-izopropylopiperydynokarboksylowego-2,
 kwas 1-[N^2 -/6-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-izopropylopiperydynokarboksylowy-2,
 kwas 1-[N^2 -/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-sześciometylenoiminokarboksylowy-2,
 kwas 4-[N^2 -/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-tiomorfolinokarboksylowy-3,

1-tlenek 4-[N²-/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-3-karboksytiomorfoliny,
 kwas 4-[N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-morfolinokarboksylowy-3,
 kwas 4-[N²-/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-morfolinokarboksylowy-3,
 kwas 3-[N²-/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-tiazolidynokarboksylowy-4,
 kwas 2-[N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-1,2,3,4-czterowodorozochinolinokarboksylowy-3,
 kwas 2-[N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-izindolinokarboksylowy-1,
 N²-/4-chlorofenylosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyna,
 N²-/2,4,5-trójjchlorofenylosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyna,
 N²-tosylo-L-arginylo-N-butyloglicyna,
 N²-/4-metoksyfenylosulfonylo/-L-arginylo-N-benzyloglicyna,
 N²-/3,4-dwumetoksyfenylosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyna,
 N²-/2,4,5-trójjmetoksyfenylosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyna,
 N²-/[2-feniloetylo/sulfonylo]-L-arginylo-N-furfuryloglicyna,
 N²-/1,4-benzodioksano-6-sulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyna,
 N²-/6,7-etylenodioksy-2-naftylosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyna,
 kwas 1-[N²-/2-dwubenzofuranylo/-L-arginylo]-piperidynokarboksylowy-2.

Sposób związków wytwarzanych sposobem według wynalazku najkorzystniejsze ze względu na wysoką aktywność przeciwwązkową i niską toksyczność są następujące związki:

N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyna,
 N²-/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyna,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyna,
 ester etylowy N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny,
 N²-/4,6-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyna,
 N²-/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyna,
 N²-/5,6,7,8-czterowodoro-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyna,
 N²-/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-czterowodorofurfuryloglicyna,
 N²-/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-czterowodorofurfuryloglicyna,
 N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-czterowodorofurfuryloglicyna,
 kwas 1-[N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksylowy-2,
 kwas 1-[N²-/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksylowy-2,
 kwas 1-[N²-/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-etylopiperidynokarboksylowy-2.

Oczywiście związki o wzorze 1 otrzymywane sposobem według wynalazku mogą być przekształcone w dopuszczalne farmaceutycznie sole.

Jak łatwo zauważyć znawcy przedmiotu, atom węgla N²-arylosulfonylo-L-argininoamidów, do którego przyłączona jest grupa karboksylowa ewentualnie w postaci estru, może być niesymetryczny, a zatem związek ten może istnieć w postaci dwóch izomerów optycznych, czyli D- i L-diastereoizomerów, jak również w postaci mieszaniny racemicznej DL.

Stwierdzono, że aktywność przeciwwązkowa związków posiadających asymetryczny atom węgla zależy od konfiguracji. Związki o wzorze 1 posiadające konfigurację D są bardziej aktywne od związków o konfiguracji L, a zatem są korzystniejsze. Mimo to związki o konfiguracji L i pozostać DL mogą również mieć zastosowanie.

Wymienione poprzednio związki podano w celu dokładniejszego zilustrowania zakresu wynalazku ale lista ta nie może być traktowana jako ograniczenie sposobu według wynalazku.

Sposób wytwarzania N²-arylosulfonylo-L-argininodów według wynalazku polega na usunięciu podstawnika przy atomie N² z N²-podstawionego N²-arylosulfonylo-L-argininoamidu.

Przebieg reakcji ilustruje schemat 3.

N²-Arylosulfonylo-L-argininoamid o wzorze 1 otrzymuje się usuwając podstawnik przy atomie N² z N²-podstawionego N²-arylosulfonylo-L-argininoamidu o wzorze 38 na drodze hydrolizy kwaśnej lub wodorolizy.

Hydrolizę kwaśną przeprowadza się zwykle przez kontaktowanie N²-podstawionego N²-arylosulfonylo-L-argininoamidu o wzorze 38 z nadmiarem kwasu, takiego jak fluorowodorowy, chlorowodorowy, bromowodorowy lub trójjfluorooctowy, bez rozpuszczalnika, lub w takim rozpuszczalniku jak eter (czterowodorofuran, dioksan), alkohol (metanol, etanol) lub kwas octowy, w temperaturze od -10°C do 100°C, korzystnie w temperaturze pokojowej, w czasie od 30 minut do 24 godzin.

Produkty oddziela się na drodze odparowania rozpuszczalnika i nadmiaru kwasu lub przez rozcieńczenie z odpowiednim rozpuszczalnikiem, a następnie przez odsączenie i wysuszenie.

Ze względu na użycie nadmiaru kwasu otrzymuje się produkty w postaci soli addycyjnych N²-arylosulfonylo-L-argininoamidów z kwasami, które można łatwo przekształcić w wolne amidy przez zobojętnienie.

Usunięcie grupy nitrowej i oksykarbonylowej, na przykład benzyloksykarbonylowej lub p-nitrobenzyloksykarbonylowej, przeprowadza się na drodze wodorolizy. Jednocześnie grupa estru benzylowego, która może występować w podstawniku R, zostaje na skutek wodorolizy przekształcona w grupę karboksylową.

Wodorolizę przeprowadza się w rozpuszczalniku obojętnym wobec środowiska reakcji, na przykład w metanolu, etanolu, czterowodorofuranie lub dioksanie, w obecności katalizatora aktywującego wodor, takiego jak nikiel Raney'a, pallad lub platyna, w atmosferze wodoru, w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, w czasie 2—120 godzin. Ciśnienie wodoru nie ma decydującego znaczenia, a korzystne jest ciśnienie atmosferyczne.

N²-Arylosulfonylo-L-argininoamidy oddziela się przez odsączenie katalizatora i odparowanie rozpuszczalnika. Produkt można oczyszczać w taki sam sposób jak opisany poprzednio.

Wyjściowe związki, N⁶-podstawione-N²-arylosulfonylo-L-argininoamidy o wzorze 38 otrzymuje się na drodze kondensacji N⁶-podstawionej-N²-podstawionej-L-argininy o wzorze 21, w której zwykle podstawnikiem przy atomie N⁶ jest grupa nitrowa lub acylowa, a podstawnikiem przy atomie N² jest grupa ochronna grupy aminowej, taka jak grupa benzylokarbonylowa, IIIr_z-butoksykarbonylowa lub podobne, i odpowiedniej pochodnej aminokwasu o wzorze 22, selektywne usunięcie jedynie podstawnika w pozycji N² N⁶-podstawionego-N²-podstawionego-L-argininoamidu o wzorze 23 na drodze katalitycznej wodorolizy lub hydrolizy kwaśnej, a następnie przez kondensację tak otrzymanego N⁶-podstawionego-L-argininoamidu o wzorze 37 z halogenkiem arylosulfonylu o wzorze 25, korzystnie z chlorkiem, w obecności zasady i w rozpuszczalniku. Warunki reakcji są takie same jakie opisano. W odniesieniu do kondensacji L-argininoamidu z halogenkiem arylosulfonylu i usuwania podstawnika przy atomie N⁶ z N⁶-podstawionego-N²-arylosulfonylo-L-argininoamidu.

N²-arylosulfonylo-L-arginino-amidy można również otrzymać na drodze kondensacji amidu L-argininy z halogenkiem arylosulfonylu.

Przebieg reakcji ilustruje schemat 1. W występujących w schemacie wzorach 20, 21, 22, 23, 24, 25 i 1 R i Ar mają wyżej podane znaczenie, X oznacza atom chlorowca, R''' jest grupą ochronną grupy α-aminowej, taką jak grupa benzylokarboksylowa lub IIIr_z-butoksykarbonylowa, a R' i R'' oznaczają atom wodoru lub grupę ochronną grupy guanidynowej, taką jak grupa nitrowa, tosylova, trójfenylo-metylova, oksykarbonylova lub podobna, przy czym co najmniej jeden spośród podstawników R' i R'' stanowi grupę ochronną grupy guanidynowej. Te grupy ochronne mogą być usunięte na drodze hydrolizy kwaśnej.

Jak wspomniano N²-arylosulfonylo-L-argininoamid o wzorze 1 otrzymuje się na drodze kondensacji L-argininoamidu o wzorze 24 z równomolarną w zasadzie ilością halogenku arylosulfonylu o wzorze 25, korzystnie chlorku.

Reakcję kondensacji prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, w obecności nadmiaru zasady, takiej jak zasada organiczna, na przykład trójetylamina lub pirydyna albo w obecności roztworu zasady nieorganicznej, na przykład wodorotlenku sodu lub węglanu potasu, w zakresie temperatur od 0°C do temperatury wrzenia rozpuszczalnika i w czasie od 10 minut do 15 godzin.

Korzystnymi rozpuszczalnikami dla tego procesu są benzen — eter dwuetylowy, eter dwuetylowy — woda i dioksan — woda.

Po zakończeniu reakcji otrzymaną sól ekstrahuje się wodą, a rozpuszczalnik usuwa się takimi standardowymi metodami jak odparowanie pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymany N²-arylosulfonylo-L-argininoamid o wzorze 1 można oczyścić przez rozcieranie lub krystalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika, takiego jak eter dwuetylowy —

czterowodorofuran, eter dwuetylowy — metanol lub woda — metanol — albo można poddać oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym.

L-Argininoamidy o wzorze 24 potrzebne do kondensacji otrzymuje się chroniąc grupę guanidynową i α-aminową L-argininy o wzorze 20 przez nitrowanie, acetylowanie, formylowanie, ftaloilowanie, trójfluoroacetylowanie, p-metoksybenzyloksykarbonylowanie, benzoilowanie, benzoalksykarbonylowanie, IIIr_z-butoksykarbonylowe lub trójfenylo-metylowanie, a następnie otrzymaną N⁶-podstawioną-N²-podstawioną-L-argininę o wzorze 21 poddaje się kondensacji z odpowiednią pochodną aminokwasu o wzorze 22 stosując zwykle metody, takie jak działanie chlorkiem kwasowym, azydkiem, mieszanym bezwodnikiem, aktywowanym estrem lub karbodiimidem, a potem usuwa się selektywnie grupy ochronne otrzymanego N⁶-podstawionego-N²-podstawionego-L-argininoamidu o wzorze 23. Pochodne aminokwasów o wzorze 22, które są związkami wyjściowymi do otrzymywania N⁶-podstawionych-N²-podstawionych-L-argininoamidów o wzorze 23 przedstawione są wzorami 26, 27, 28, 29, 30 i 31, w których to wzorach R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, Z, n, m, r, q, i oraz j mają wyżej podane znaczenie.

Pochodne aminokwasu o wzorach 26 i 27 otrzymuje się na drodze kondensacji chlorowcooctanów, 3-chlorowcopropionianów lub 4-chlorowcomaślanów z odpowiednią aminą o wzorze R₁NH₂ lub R₂NH₂ (J. Org. Chem., 25, 728—732 (1960)).

Reakcję kondensacji przeprowadza się zazwyczaj bez rozpuszczalnika lub w takim rozpuszczalniku jak benzen lub eter, w obecności zasady organicznej, takiej jak trójetylamina lub pirydyna, w temperaturze 0—80°C, w czasie od 10 minut do 20 godzin. Po zakończeniu reakcji otrzymaną pochodną aminokwasu oddziela się w zwykły sposób, na przykład przez ekstrakcję odpowiednim rozpuszczalnikiem lub odparowanie rozpuszczalnika, a następnie oczyszcza się na drodze destylacji pod obniżonym ciśnieniem.

Korzystnymi pochodnymi aminokwasu są pochodne estry IIIr_z-butylowe aminokwasu, ponieważ związki te dają się łatwo przekształcić w inne pochodne estrowe na drodze hydrolizy kwaśnej, w obecności odpowiedniego alkoholu, stosując kwas nieorganiczny (HCl, H₂SO₄ itp.) lub kwas organiczny (toluenosulfonowy, trójfluoroocetowy itp.).

Schemat 2 przedstawia sposób wytwarzania pochodnych kwasu piperydynokarboksylowego-2 o wzorze 28.

W pierwszym etapie reakcji odpowiednio podstawioną pirydynę o wzorze 32 kontaktuje się z wolnym roztworem podchlorynu sodu w temperaturze od -5°C do 0°C. Otrzymany produkt o wzorze 33 oddziela się przez ekstrakcję rozpuszczalnikiem, na przykład eterem dwuetylowym, a następnie zadaje się wodorotlenkiem potasu rozpuszczonym w niższym alkoholu, przy czym otrzymuje się 1,2-dehydropiperydynę o wzorze 34. Działaniem środka cyjanogennego, na przykład cyjanowodoru lub cyjanku sodu przekształca się 1,2-dehydropiperydynę o wzorze 34 w odpowiednią pochodną 2-

-cyjanową o wzorze 35. Hydrolizę 2-cyjanopiperydiny o wzorze 35 do kwasu piperydynokarboksylowego-2 o wzorze 36 przeprowadza się działając na 2-cyjanopiperydynę kwasem nieorganicznym, takim jak kwas solny lub siarkowy.

Halogenki arylosulfonylu o wzorze 25, które są związkami wyjściowymi do otrzymywania N²-arylosulfonylo-L-argininoamidów o wzorze 1 otrzymuje się przez chlorowcowanie kwasów arylosulfonowych lub ich soli, na przykład soli sodowych, stosując zwykle, dobrze znane fachowcom metody postępowania.

W praktyce chlorowcowanie prowadzi się bez rozpuszczalnika lub w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład w chlorowcowanym węglowodorze lub w dwumetyloformamidzie (DMF), w obecności środka chlorowcującego, takiego jak tlenochlorek fosforu, chlorek tionylu, trójklorek fosforu, trójbromek fosforu lub pięciochlorek fosforu, w temperaturze od -10°C do 200°C, w czasie od 5 minut do 5 godzin. Po zakończeniu reakcji produkt wylewa się do lodowatej wody i poddaje się ekstrakcji takim rozpuszczalnikiem jak eter, benzen, octan etylu, chloroform itp.

Halogenek arylosulfonylu oczyszcza się przez krystalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika, takiego jak heksan, benzen itp.

N²-Arylosulfonylo-L-argininoamid o wzorze 1 można otrzymać również przez guanidylowanie N²-arylosulfonylo-L-ornitynoamidu o wzorze 39 przy użyciu zwykle stosowanego środka guanidylującego, takiego jak O-alkiloizomocznik, S-alkiloizotiomocznik, 1-guanylo-3,5-dwumetylopirazol lub karbodwuimid. Korzystnymi środkami guanidylującymi są O-alkiloizomocznik i S-alkiloizotiomocznik.

Przebieg reakcji ilustruje schemat 4. We wzorach 39 i 1 występujących w schemacie podstawniki R i Ar mają wyżej podane znaczenie.

Guanidylowanie N²-arylosulfonylo-L-ornitynoamidu o wzorze 39 O-alkiloizomocznikiem lub S-alkiloizotiomocznikiem prowadzi się zwykle w rozpuszczalniku, w obecności zasady, w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, w czasie od 30 minut do 50 godzin.

Przykładami korzystnych zasad są trójetylamina, pirydyna, wodorotlenek sodu lub metanolan sodu. Zasadę stosuje się w ilości 0,01–0,1 równoważnika w stosunku do N²-arylosulfonylo-L-ornitynoamidu.

Przykładami korzystnych rozpuszczalników są woda, woda — etanol i woda — dioksan.

Po zakończeniu reakcji N²-arylosulfonylo-L-argininoamid o wzorze 1 oddziela się przez odparowanie rozpuszczalnika i usunięcie nadmiaru zasady i otrzymanej soli przez przemycie wodą

Wiadomo, że pochodne estrowe N²-arylosulfonylo-L-arginionamidu o wzorze 1, w którym grupy R o wzorze 2, 3, 4, 5, 6 lub 7 zawierają jako podstawniki R₂, R₅, R₈, R₉, R₁₀ lub R₁₁ grupy alkilowe, aryloalkilowe, aryłowe lub indanyłowe-5 otrzymuje się z kwasu karboksylowego pochodzącego od N²-arylosulfonylo-L-argininoamidu, zawierającego jako R grupę o wymienionym poprzednio wzorze, w której R₂, R₅, R₈, R₉, R₁₀ lub R₁₁ oznacza atom

wodoru, stosując przyjęte metody estryfikacji, dobrze znane fachowcom. Wiadomo również, że pochodne kwasu karboksylowego można otrzymać z pochodnych estrów na drodze prowadzonej zwykłymi metodami hydrolizy lub hydrolizy kwaśnej. Warunki prowadzenia procesów estryfikacji, hydrolizy lub hydrolizy kwaśnej są znane fachowcom.

Otrzymane sposobem według wynalazku N²-arylosulfonylo-L-argininoamidy o wzorze 1 tworzą sole z różnymi kwasami organicznymi i nieorganicznymi. Niektóre N²-arylosulfonylo-L-argininoamidy zawierające wolną grupę karboksylową, czyli te, które w podstawniku R zawierają jedną z grup o podanym wyżej wzorze, w której R₂, R₅, R₈, R₉, R₁₀ lub R₁₁ oznacza atom wodoru, tworzą sole z różnymi zasadami organicznymi i nieorganicznymi.

Produkt otrzymany sposobem według wynalazku wyodrębnia się w postaci wolnej albo w postaci soli. Poza tym, produkt można otrzymać w postaci dopuszczalnej farmaceutycznie soli addycyjnej z kwasem przez poddanie związku w postaci zasady reakcji z kwasem, takim jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, jodowodorowy, azotowy, siarkowy, fosforowy, octowy, cytrynowy, maleinowy, bursztynowy, mlekowy, winowy, glikonowy, benzoesowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, benzenosulfonowy, p-toluenosulfonowy lub podobny. Produkt można otrzymać również w postaci dopuszczalnej farmaceutycznie soli addycyjnej przez poddanie związku w postaci wolnego kwasu karboksylowego reakcji z zasadą, taką jak wodorotlenek sodu, wodorotlenek potasu, wodorotlenek amonu, trójetylamina, prokaina, dwubenzylamina, 1-efenamina, N,N'-dwubenzylodwuetylamina, N-etypiperydyna lub podobna.

Analogiczne działanie na sole zasadą lub kwasem doprowadza do regeneracji wolnego amidu.

Jak wspomniano poprzednio, N²-arylosulfonylo-L-argininoamidy i ich sole otrzymane sposobem według wynalazku odznaczają się wysoce specyficzną zdolnością hamowania procesu tworzenia się trombiny, jak również praktycznie brakiem toksyczności. Z tego powodu związki te są użyteczne przy określaniu zawartości trombiny w krwi jako reagenty diagnostyczne i/lub środki do regulacji albo zapobiegania zakrzepicy. Związki otrzymane sposobem według wynalazku są ponadto użyteczne jako inhibitory zlepienia płytek krwi.

Aktywność przeciwwakrzepicową N²-arylosulfonylo-L-argininoamidu otrzymanego sposobem według wynalazku porównywano z aktywnością znanego środka przeciwwakrzepicowego, estru metylowego N²-p-toliliosulfonylo-L-argininy, przez określenie czasu koagulacji fibrynogenu. Pomiaru koagulacji fibrynogenu dokonywano w następujący sposób.

Podwielokrotność 0,8 ml roztworu fibrynogenu otrzymanego przez rozpuszczenie 150 mg fibrynogenu wołowego (Cohn, reakcja I), dostarczonego przez firmę Armour Inc., w 40 ml buforu soli boru o wartości pH=7,4 miesza się z 0,1 ml buforu soli boru o wartości pH=7,4 i traktuje się jako próbę kontrolną lub próbkę roztworu w tym samym buforze i 0,1 ml roztworu trombiny (5 jednostek/ml), dostarczanego przez firmę Mochida Phar-

maceutical Co. Ltd. dodaje się do tego roztworu w łaźni lodowej.

Natychmiast po zamieszaniu mieszaninę reakcyjną przenosi się z łaźni lodowej do łaźni o temperaturze 25°C. Za czas koagulacji uważa się okres między przeniesieniem próbki do łaźni o temperaturze 25°C i momentem pojawienia się pierwszych nitek fibryny. W przypadkach, kiedy nie wprowadza się próbek leku, czas koagulacji wynosi 50–55 sekund. Wyniki doświadczeń zestawiono w tablicy 1. Określenie „stężenie potrzebne do dwukrotnego przedłużenia czasu koagulacji” oznacza stężenie składnika aktywnego potrzebne do przedłużenia normalnego czasu koagulacji rzędu 50–55 sekund do 100–110 sekund.

Stężenie potrzebne do dwukrotnego przedłużenia czasu koagulacji dla znanego środka przeciwzkrzepicowego, estru metylowego N²-p-tolilosulfonylo/-L-argininy wynosi 1,100 µm. W tablicy 2 zestawiono związki o wzorze 1, podając zawarte w nim podstawniki R i Ar, a także dodatkową część związku.

Jeżeli roztwór zawierający N²-arylosulfonylo-L-argininoamid otrzymany sposobem według wynalazku wprowadzi się dożylnie do ciała zwierzęcia, to wysoka aktywność przeciwzkrzepicowa utrzymuje się w krążącej krwi w ciągu 1–3 godzin. Czas połowicznego rozpadu związków przeciwzkrzepicowych otrzymanych sposobem według wynalazku w krążącej krwi wynosi około 60 minut. Warunki fizjologiczne zwierząt doświadczalnych, takich jak szczur, królik, pies i szympanz były na dobrym poziomie. Doświadczalne obniżenie fibrynogenu u zwierząt wywołane wlewką trombiny było w zadanym stopniu hamowane przez równoczesną wlewkę związku otrzymanego sposobem według wynalazku.

Wartości ostrej toksyczności LD₅₀ określano przez dootrzewnowe podawanie związków o wzorze 1 myszom płci męskiej o wadze 20 g, stosując dawkę 1000–10000 miligramów na kilogram wagi ciała.

Reprezentatywne wartości LD₅₀ dla związków otrzymanych sposobem według wynalazku zestawiono w tablicy 1.

Tablica 1

Związek	LD ₅₀ (mg/kg)
1	2
N ² -/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloglicyna	>1500
N ² -6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-2-metoksyetylo/glicyna	1990–2400
N ² -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-2-etoksyetylo/-β-alanina	660–100
N ² -/4,6-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-2-metoksyetylo/glicyna	660–1000
N ² -/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-2-metoksyetylo/glicyna	2000
N ² -/5,6,7,8-czterowodoro-1-naftaleno-	

c.d. tablicy 1

1	2
sulfonylo/-L-arginylo-N-2-metoksyetylo/glicyna	>1500
N ² -/6,7-dwumetylo-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-2-metoksyetylo/glicyna	>1500
N ² -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-2-etylotioetylo/glicyna	>1500
N ² -6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-benzyloglicyna	>1500
N ² -/4,6-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-benzyloglicyna	>1000
N ² -/5-metoksy-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-benzyloglicyna	>1000
N ² -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-2-feniloetylo/glicyna	>1500
N ² -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-cykloheksyloglicyna	>1500
N ² -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-cykloheksylo-metyloglicyna	>1500
N ² -/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-czterowodorofurfuryloglicyna	600
N ² -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-czterowodorofurfuryloglicyna	620
N ² -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-butyloalanina	>1500
N ² -/4,6-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-cykloheksylo-metyloalanina	>1500
kwasy 1-[N ² -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-piperydynokarboksylowy-2	1500
ester etylowy kwasu 1-[N ² -/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowego-2	670–1000
kwasy 1-[N ² -/4,6-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowy-2	670–1000
kwasy 1-[N ² -/1-naftylosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowy-2	700–1000
kwasy 1-[N ² -/5-dwumetyloamino-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-piperydynokarboksylowy-2	700–1000
kwasy 4-[N ² -/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-morfolinokarboksylowy-3	>1000
kwasy 2-[N ² -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinokarboksylowy-3	>1000
kwasy 2-[N ² -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-izoindolinokarboksylowy-1	>1000
N ² -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosul-	

1	2
fonylo/-L-arginylo-N-propyloglicyna	1300—1600
N ² -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyna	>1500
N ² -/7-hydroksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyna	>1500
kwas 1-[N ² -/2-dwubenzylfuranylo-sulfonylo/-L-arginylo]-4-etylo-2-piperidynokarboksylowy	1000—1500
kwas 1-[N ² -/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-etylo-2-piperidynokarboksylowy	1500—2000
N ² -/5-dwumetyloamino-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-czterowodorofuranyloglicyna	800
kwas 1-[N ² -/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-2-izopropyl-2-piperidynokarboksylowy	1000—1500
N ² -/5-chloro-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-czterowodorofurfuryloglicyna	800—1100
N ² -/2-naftylsulfonylo/-L-arginylo-N-butylloglicyna	>1500
N ² -/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/1-karboksybutylo/-glicyna	1000—1500

Wartości LD₅₀ dla N²-dansylo-N-butyl-L-arginoamidu i N²-dansylo-N-metylo-N-butyl-L-arginoamidu wynoszą odpowiednio 75 i 70 miligramów na kilogram.

Preparaty farmaceutyczne przygotowane ze związku otrzymanego sposobem według wynalazku mogą być podawane bez dodatków albo w połączeniu z dopuszczalnymi farmaceutycznie nośnikami, których ilość określona jest rozpuszczalnością i charakterem chemicznym, wybranym sposobem podawania i zwykłą praktyką farmaceutyczną. Na przykład związek można wstrzykiwać pozajelitowo, to jest domięśniowo, dożylnie lub podskórnie. Do stosowania pozajelitowego związek przygotowuje się w postaci jałowych roztworów zawierających inne substancje rozpuszczone, na przykład odpowiednie sole lub glukoze, które nadają roztworowi izotoniczność. Związki można również podawać doustnie w postaci tabletek, kapsułek, lub granulek zawierających stosowany dodatek nadający mu pożądaną postać, taki jak skrobia laktoza, biały cukier i podobne. Związki można podawać podjęzykowo w postaci kołacyków lub tabletek, w których składnik czynny zmieszany jest z cukrem lub syropem trzcinowym, środkiem zapachowym i barwnikiem, a następnie odwodniony w wystarczającym stopniu, ażeby przystosować mieszaninę do formowania przez prasowanie w stanie stałym. Związki można stosować doustnie w postaci roztworów zawierających ewentualnie środki barwiące i zapachowe. Najbardziej odpowiednią dawkę leku określa lekarz, przy czym waha się ona w zależności od

sposobu podawania i konkretnego związku. Ponadto, dawka zależy od stanu pacjenta. Jeżeli lek podaje się doustnie, to w celu uzyskania tego samego efektu terapeutycznego jaki powoduje mniejsza ilość leku podanego pozajelitowo należy podać większą dawkę doustną. Dzienna dawka terapeutyczna wynosi zwykle 10—50 mg/kg składnika czynnego przy podawaniu pozajelitowym i 10—500 mg/kg przy podawaniu doustnym.

Następujące przykłady podano w celu bliższego zilustrowania sposobu według wynalazku, który opisano ogólnie powyżej.

Przykład I. (A) N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginina.

Do dokładnie mieszanego roztworu 83,6 g L-argininy w 800 ml 10% roztworu węglanu potasu dodaje się 114,7 g chlorku 6,7-dwumetoksynaftalenosulfonylu w 800 ml benzenu i miesza się w temperaturze 60°C w ciągu 5 godzin. Podczas mieszania wytrąca się osad. Po odstawieniu na 1 godzinę w temperaturze pokojowej osad odsącza się i przemywa kolejno benzenem i wodą otrzymując 129 g (76%) N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-argininy o temperaturze topnienia 252—255°C.

Przykład II. (A) Ester etylowy N²-nitro-N²-/IIIr. -butoksykarbonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny.

Podczas mieszania do roztworu 28,3 g N²-nitro-N²-/IIIr. -butoksykarbonylo/-L-argininy w 450 ml suchego czterowodorofuranu dodaje się kolejno 12,4 ml trójetyloaminy i 12,4 ml chloromrówczanu izobutylo utrzymując w czasie dodawania temperaturę -5°C. Po 15 minutach do otrzymanej mieszaniny dodaje się 14,2 g estru etylowego N-/2-metoksyetylo/glicyny i całość miesza się w temperaturze -5°C w ciągu 15 minut, a następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury pokojowej. Rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza się w 400 ml octanu etylu i przemywa się kolejno 200 ml wody, 100 ml 5% roztworu wodorowęglanu sodu, 100 ml 10% roztworu kwasu cytrynowego i 200 ml wody. Roztwór octanowy suszy się bezwodnym siarczanem sodu, a po odparowaniu rozpuszczalnika rozpuszcza się pozostałość w 200 ml chloroformu i roztwór ten nanosi się na kolumnę (80 cm × 6 cm) zawierającą 500 g żelu krzemionkowego wprowadzonego do kolumny w chloroformie. Produkt eluuje się najpierw chloroformem, a następnie 3% mieszaniną metanolu z chloroformem. Frakcję otrzymaną podczas przemywania kolumny 3% roztworem metanolu w chloroformie odparowuje się do sucha otrzymując 25,8 g (63%) estru etylowego N²-nitro-N²-/IIIr. -butoksykarbonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny w postaci syropu; IR (KBr): 3300, 1740, 1690 cm⁻¹.

(B) Chlorowodorek estru etylowego N²-nitro-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny.

Do mieszanego roztworu 29,8 g estru etylowego N²-nitro-N²-/IIIr. -butoksykarbonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny w 50 ml octanu etylu dodaje się w temperaturze 0°C 80 ml 10% suchego HCl w octanie etylu. Po 3 godzinach do roztworu dodaje się 200 ml suchego eteru etylowego w celu

wytrącenia produktu w postaci lepkiego oleju, który odsącza się i przemywa suchym eterem etylowym otrzymując 24,1 g chlorowodoru estru etylowego N^o-nitro-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny w postaci amorficznego ciała stałego.

(C) Ester etylowy N^o-nitro-N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny.

Do mieszanego roztworu 4,0 g chlorowodoru estru etylowego N^o-nitro-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny w 20 ml wody i 20 ml dioksanu dodaje się kolejno 2,5 g wodorowęglanu sodu i 3,5 g chlorku 6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylu w 30 ml dioksanu, w temperaturze 5°C i mieszanie kontynuuje się w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza się w 40 ml chloroformu i przemywa się 10 ml 1n roztworu kwasu solnego i 20 ml wody.

Roztwór chloroformowy suszy się bezwodnym siarczanem sodu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość poddaje się chromatografii na 50 g żelu krzemionkowego wprowadzonego do kolumny w chloroformie, którą przemywa się chloroformem, a eluuje 3% roztworem metanolu i chloroformu. Frakcję wyeluowaną 3% roztworem metanolu i chloroformu odparowuje się i otrzymuje się 5,3 g (87%) estru etylowego N^o-nitro-N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny w postaci amorficznego ciała stałego; IR (KBr): 3240, 1740, 1630 cm⁻¹.

(D) Ester etylowy N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny.

Do roztworu 3,00 g estru etylowego N^o-nitro-N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny w 50 ml etanolu i 0,5 ml kwasu octowego dodaje się 0,5 g czerni palladowej i mieszaninę wytrząsa się w atmosferze wodoru, w temperaturze pokojowej, w ciągu 100 godzin, a następnie przesącza się roztwór etanolowy w celu usunięcia katalizatora i odparowuje się otrzymując oleisty produkt. Po ponownym wytrąceniu z mieszaniny etanolu i eteru etylowego otrzymuje się 2,53 g (91%) estru etylowego N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny.

Do analizy część produktu przeprowadza się we flawianin w temperaturze topnienia 185°C; IR (KBr): 3375, 3200, 1740 cm⁻¹.

Analiza:

Obliczono dla C₂₅H₂₇N₅O₈S · C₁₀H₈N₂O₆S%

C — 47,67 H — 4,92 N — 11,12

Znaleziono % C — 47,64 H — 4,81 N — 11,12

(E) N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyna.

Roztwór 2,5 estru etylowego N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny w 5 ml etanolu i 7 ml 1n roztworu wodorotlenku sodu miesza się w 30 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie roztwór zateża się do objętości 5 ml i poddaje się chromatografii na 80 ml żywicy jonowymiennej Daiiaion[®] SK 102 [około 78—114 oczek na centymetr /200—300 mesh/, w formie H⁺, produkowanej przez Mitsubishi Chemical Industries Limited], wprowadzonej do ko-

lumnny w wodzie i przemytej wodą, a eluowanej 3% roztworem wodorotlenku amonu. Frakcję wyeluowaną 3% roztworem wodorotlenku amonu odparowuje się do sucha, a pozostałość oczyszcza się przez ponowne wytrącenie z mieszaniny etanolu i eteru etylowego i otrzymuje się 1,32 g (72%) N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-argininylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny w postaci amorficznego ciała stałego; IR (KBr): 3380, 3180, 1630 cm⁻¹.

Analiza:

Obliczono dla C₂₅H₂₅N₅O₈S%

C — 51,20 H — 6,17 N — 12,98

Znaleziono: C — 50,93 H — 6,02 N — 12,63

Przykład III. (A) Chlorowodorek estru etylowego L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny.

Do roztworu 4,0 g chlorowodoru estru etylowego N^o-nitro-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny w 50 ml etanolu dodaje się 0,5 g czerni palladowej i mieszaninę wytrząsa się w atmosferze wodoru w temperaturze pokojowej w ciągu 150 godzin, a następnie przesącza się roztwór etanolowy w celu usunięcia katalizatora i odparowuje się otrzymując oleisty produkt. Po ponownym wytrąceniu z mieszaniny etanolu i eteru etylowego otrzymuje się 3,0 g (81%) chlorowodoru estru etylowego L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny w postaci proszku.

(B) Ester etylowy N²-/4,6-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny.

Do dokładnie mieszanego roztworu 2,00 g chlorowodoru estru etylowego L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny i 1,95 g K₂CO₃ w 20 ml wody i 10 ml dioksanu dodaje się kroplami roztwór 2,17 g chlorku 4,6-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylu w 30 ml dioksanu, w czasie 30 minut, przy czym podczas dodawania utrzymuje się temperaturę 0°C. Reagenty miesza się przez dalsze 5 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza się w 50 ml chloroformu. Roztwór chloroformowy przesącza się w celu usunięcia substancji nierozpuszczalnych i suszy bezwodnym siarczanem sodu. Dodanie do roztworu chloroformowego 150 ml eteru etylowego powoduje wytrącenie osadu, który oddziela się przez dekantację i oczyszcza przez ponowne wytrącenie z roztworu etanolu w eterze etylowym, przy czym otrzymuje się 2,31 g (72%) estru etylowego N²-/4,6-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny.

Do analizy część produktu przekształca się we flawianian o temperaturze topnienia 225—227°C; IR (KBr): 3375, 3200, 1742 cm⁻¹.

Analiza:

Obliczono dla C₂₅H₂₇N₅O₈S · C₁₀H₈N₂O₆S%

C — 47,67 H — 4,92 N — 11,12

Znaleziono % C — 47,62 H — 4,84 N — 11,18

(B) N²-/4,6-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyna.

Tytułowy związek otrzymuje się w podobny sposób do opisanego w przykładzie II (E) w postaci apomorficznego ciała stałego; IR (KBr): 3360, 3180, 1610 cm⁻¹.

Przykład IV. (A) N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-fenyletylo/glicyna.

Ester benzylowy N⁶-nitro-N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-feniloetylo/glicyny otrzymuje się w sposób opisany w przykładzie III, przy czym temperatura topnienia tego produktu wynosi 133–135°C.

Do roztworu 3,00 g estru benzylowego N⁶-nitro-N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-feniloetylo/glicyny w 50 ml etanolu i 0,5 ml kwasu octowego dodaje się 0,5 g czerni palladowej i mieszaninę wytarza się w atmosferze wodoru, w temperaturze pokojowej, w ciągu 100 godzin, a następnie przesącza się roztwór etanolowy w celu usunięcia katalizatora i odparowuje się do sucha. Pozostałość przemywa się kilkakrotnie suchym eterem etylowym i poddaje się chromatografii na 80 ml żywicy jonowymiennej Daiiaion[®] SW 102 [około 78–114 oczek na centymetr /200–300 mesh/, w formie H⁺, produkowanej przez Mitsubishi Chemical Industries Limited], wprowadzonej do kolumny w wodzie, przemytej wodą i eluowanej 3% roztworem wodorotlenku amonu. Frakcję wyeluowaną 3% roztworem wodorotlenku amonu odparowuje się do sucha otrzymując 1,71 g (70%) N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-feniloetylo/glicyny w postaci amorficznego ciała stałego: IR (KBr): 3360, 3200, 1590 cm⁻¹.

Analiza:

Obliczono dla C₂₈H₃₅N₅O₇S%:

C — 57,42 H — 6,02 N — 11,97

Znaleziono % C — 57,09 H — 6,06 N — 11,74

Przykład V. (A) Chlorowodorek chlorku N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicylu.

Zawiesinę 2,00 g N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny w 20 ml chlorku tionylu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. Dokładnie zimnego, suchego eteru etylowego powoduje wytrącenie osadu, który odsącza się i przemywa kilkakrotnie suchym eterem etylowym otrzymując chlorowodorek chlorku N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicylu.

(B) Chlorowodorek estru m-tolilowego N²-/6,7-

-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny.

Mieszaninę 2 g m-krezolu i otrzymany poprzednio chlorowodorek chlorku N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicylu ogrzewa się do temperatury 90°C w ciągu 50 minut, a następnie chłodzi się, przemywa kilkakrotnie suchym eterem etylowym i rozpuszcza się w 10 ml suchego alkoholu etylowego. Dodanie zimnego, suchego eteru etylowego powoduje wytrącenie osadu, który przemywa się kilkakrotnie suchym eterem etylowym, otrzymując 2,12 g (86%) chlorowodoru estru m-tolitu N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny w postaci proszku: IR (KBr): 3250, 3100, 1740, 1640 cm⁻¹.

W podobny sposób otrzymuje się następujące związki:

ester fenylowy N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-etylotioetylo/glicyny,
 ester benzylowy N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-etylotioetylo/glicyny,
 ester fenylowy N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-benzylglicyny,
 ester benzylowy N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-furfuryloglicyny,
 ester fenylowy N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-czterowodorofurfuryloglicyny,
 ester fenylowy kwasu 1-[N²-/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-etylopiperydynokarboksyłowego-2,
 ester benzylowy kwasu 1-[N²-/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-etylopiperydynokarboksyłowego-2,
 ester benzylowy kwasu 1-[N²-/6-chloro-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksyłowego-2,
 ester etylowy kwasu 4-[N²-/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]morfolinokarboksyłowego-3.

Wiele innych N²-arylosulfonylo-L-argininoamidów lub ich soli otrzymano według syntez opisanych w przytoczonych powyżej przykładach. Wyniki badania tych związków zestawiono w tablicy 2.

Tablica 2

Numer próbki	Związki o wzorze 1			Stężenie potrzebne do dwukrotnego przedłużenia czasu koagulacji (M)	Sposób wytwarzania (nr przykładu)	Temperatura topnienia (°C)	Analiza elementarna dolna liczba: obliczono % górną liczbą: znaleziono %			IR (KBr) (cm ⁻¹)
	Ar	R	człon dodatkowy				C	H	N	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	wzór 40	wzór 41	—	0,5	II	proszek	51,20 50,93	6,17 6,02	12,98 12,63	3380 3180 1630
2	wzór 40	wzór 42	wzór 43	1,5	II	185	47,67 47,64	4,92 4,81	11,12 11,12	3375 3200 1740

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3	wzór 40	wzór 44	—	2,5	II	proszek	52,07 52,21	6,37 6,04	12,67 12,51	3380 3200 1620
4	wzór 40	wzór 45	—		II	proszek	53,69 53,53	6,76 6,69	12,04 12,38	3380 3200 1740
5	wzór 46	wzór 41	—	4	III ₂	proszek	51,20 51,31	6,17 6,01	12,98 12,67	3360 3180 1610
6	wzór 46	wzór 42	wzór 43		III	225—227	47,67 47,62	4,92 4,84	11,12 11,18	3375 3200 1742
7	wzór 47	wzór 41	—	0,5	II	proszek	51,86 51,72	6,13 6,11	13,75 13,63	3370 3160 1620
8	wzór 47	wzór 42	wzór 43		II	158—160	47,94 47,83	4,85 4,80	11,51 11,43	3375 3200 1740
9	wzór 48	wzór 49	—	20	IV	210—213	54,86 54,72	7,33 7,21	14,54 14,27	3350 1630
10	wzór 50	wzór 51	—		IV	120—130	55,73 55,82	7,52 7,50	14,13 14,01	3350 1630
11	wzór 48	wzór 41	—	10	IV	108—110	52,15 52,21	6,88 6,71	14,48 14,52	3300 (szeroki) 1630
12	wzór 50	wzór 52	—	30	IV	proszek	58,23 58,01	6,45 6,35	13,58 13,46	3300 (szeroki) 1635
13	wzór 48	wzór 53	—		IV	proszek	58,96 58,91	6,66 6,79	13,22 13,15	3200 (szeroki) 1635
14	wzór 50	wzór 54	—		IV	proszek	55,73 55,81	7,52 7,40	14,13 14,10	3300 (szeroki) 1630
15	wzór 50	wzór 55	—		IV	170—173	57,56 57,41	7,54 7,39	13,43 13,50	3335 1630
16	wzór 48	wzór 56	—		IV	proszek	56,78 56,85	7,35 7,29	13,80 13,71	3200 (szeroki) 1630
17	wzór 50	wzór 57	—		IV	proszek	58,96 58,79	6,66 6,51	13,22 13,19	3300 (szeroki) 1630
18	wzór 58	wzór 41	—		IV	142—145	49,07 48,90	5,49 5,38	13,63 13,42	3150 1620
19	wzór 59	wzór 49	—		IV	proszek	47,47 47,29	5,43 5,31	12,58 12,39	3150 1630
20	wzór 60	wzór 41	—		IV	proszek	49,07 49,12	5,49 5,28	13,63 13,59	3150 1630

2	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
21	wzór 61	wzór 51	—		IV	123—130	57,01 56,88	6,98 6,71	13,85 13,65	3300 1635
22	wzór 62	wzór 49	—	0,3	IV	proszek	56,19 56,00	6,77 6,50	14,25 14,00	3300 8150 1630
23	wzór 62	wzór 41	—	0,2	IV	proszek	53,53 53,24	6,33 6,19	14,19 13,99	3300 (szeroki) 1630
24	wzór 62	wzór 53	—		IV	proszek	60,09 59,79	6,16 6,02	12,93 12,61	3300 (szeroki) 1630
25	wzór 62	wzór 55	—	14	IV	proszek	58,73 58,66	7,01 6,90	13,17 12,91	3380 1635
26	wzór 63	wzór 41	—		IV	147—150	52,59 52,31	6,10 6,01	14,61 14,33	3380 1640
27	wzór 63	wzór 56	—		IV	proszek	57,23 56,98	6,61 6,33	13,91 13,81	3300 (szeroki) 1630
28	wzór 64	wzór 52	—		IV	proszek	58,69 58,79	5,71 5,55	13,69 13,39	3300 (szeroki) 3150 1630
29	wzór 64	wzór 54	—		IV	proszek	56,19 55,95	6,77 6,58	14,25 13,97	3190 (szeroki) 1620
30	wzór 65	wzór 41	—	20	IV	130—135	53,53 53,28	6,33 6,19	14,19 13,97	3350 1640
31	wzór 66	wzór 41	—	10	IV	152—157	54,42 54,28	6,55 6,32	13,80 13,59	3350 1635
32	wzór 67	wzór 49	—	4	IV	proszek	55,36 55,10	6,97 6,76	16,14 16,07	3380 1630
33	wzór 67	wzór 41	—		IV	proszek	52,86 52,71	6,56 6,29	16,08 16,07	
34	wzór 68	wzór 41	—		IV	proszek	50,90 50,81	5,90 5,70	14,13 13,89	3180 (szeroki) 1630
35	wzór 64	wzór 57	—		IV	proszek	59,41 59,22	5,95 5,73	13,33 13,28	3170 (szeroki) 1620
36	wzór 64	wzór 69	HCl		V	proszek	53,17 52,89	6,69 6,52	12,92 12,74	
37	wzór 64	wzór 70	HCl		V	proszek	57,66 57,31	6,34 6,14	11,59 11,16	
38	wzór 64	wzór 49	—		IV	proszek	55,33 55,26	6,54 6,62	14,67 14,58	3200 (szeroki) 1630

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
39	wzór 62	wzór 71	—	0,2	IV	proszek	55,05 55,28	7,12 7,00	13,38 13,12	3200 (szeroki) 1635 1380
40	wzór 67	wzór 71	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$		IV	proszek	53,28 53,13	6,62 6,82	13,81 13,71	33200 (szeroki) 1630 1140
41	wzór 58	wzór 71	—		IV	proszek	51,15 50,86	5,60 5,66	12,97 12,87	3320 (szeroki) 1630 1380
42	wzór 63	wzór 71	—		IV	proszek	54,64 53,36	6,18 6,00	13,85 13,58	3350 (szeroki) 1640 1390
43	wzór 66	wzór 71	—		IV	proszek	56,27 55,98	6,61 6,78	13,12 13,24	330 (szeroki) 1630 1380 1140
44	wzór 48	wzór 71	—		IV	proszek	54,21 54,36	6,92 6,93	13,74 13,76	3300 (szeroki) 1625 1380 1160
45	wzór 62	wzór 72	—	0,2	II	proszek	57,23 56,89	6,61 6,50	13,91 13,70	3390 (szeroki) 1625
46	wzór 62	wzór 73	CH_3COOH		II	proszek	56,83 56,72	6,98 6,81	11,84 11,56	3400 (szeroki) 1735 1640
47	wzór 61	wzór 74	—		II	proszek	58,73 58,81	7,02 7,03	13,17 13,17	3300 (szeroki) 1615 1380
48	wzór 75	wzór 61	CH_3COOH		II	proszek	58,13 57,98	7,32 7,56	11,30 11,28	3380 (szeroki) 1730 1630
49	wzór 63	wzór 72	—	1	II	proszek	56,42 56,38	6,38 6,52	14,31 14,53	3350 (szeroki) 1620 1160
50	wzór 63	wzór 73	CH_3COOH		II	proszek	56,13 56,08	6,80 6,83	12,12 12,12	3400 (szeroki) 1740 1630

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
51	wzór 64	wzór 74	—	0,5	II	proszek	58,00 57,85	6,82 6,77	13,53 13,63	3350 (szeroki) 1620 1160
52	wzór 64	wzór 75	CH ₃ COOH		II	proszek	57,50 57,61	7,15 7,11	11,56 11,81	3350 (szeroki) 1730 1620
53	wzór 67	wzór 76	—	0,35	II	proszek	55,58 55,62	6,61 6,81	16,21 16,03	3350 (szeroki) 1620 1140
54	wzór 50	wzór 72	—		II	proszek	55,96 56,12	7,15 7,28	14,19 14,07	3350 (szeroki) 1620 1150
55	wzór 50	wzór 73	CH ₃ COOH		II	proszek	55,74 55,90	7,45 7,51	12,04 12,18	3400 (szeroki) 1730 1625
56	wzór 60	wzór 74	—		II	proszek	54,38 54,08	6,21 5,91	12,69 12,39	3300 (szeroki) 1625
57	wzór 47	wzór 77	—	2	II	proszek	52,06 52,31	5,76 5,81	13,80 13,51	3320 1620 1390 1155
58	wzór 40	wzór 78	—	1,5	II	proszek	56,93 57,12	5,49 5,43	12,30 12,14	3360 1625 1260 1150
59	wzór 40	wzór 79	HCl	2	V	proszek	54,10 53,81	7,32 7,13	10,18 9,93	3180 (szeroki) 1740 1630
60	wzór 40	wzór 80	HCl	20	V	proszek	54,09 53,83	6,05 5,97	10,51 10,36	3250 3100 1740 1640
61	wzór 40	wzór 81	HCl	30	V	proszek	55,53 55,37	6,12 6,01	10,12 10,01	3350 3150 1740 1650
62	wzór 82	wzór 41	—		IV	proszek	46,81 46,63	8,00 5,94	14,37 14,23	3400 3300 1630
63	wzór 83	wzór 41	—		IV	proszek	51,38 51,24	5,82 5,79	13,03 12,87	3380 3300 1630

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
64	wzór 84	wzór 52	—		IV	proszek	53,76 53,66	5,95 5,83	14,25 14,19	3400 3200 1635
65	wzór 85	wzór 41	—		IV	proszek	46,62 46,53	6,38 6,21	14,31 14,43	3350 3150 1630
66	wzór 86	wzór 54	—		IV	proszek	49,71 49,84	7,02 7,26	13,18 13,36	3250 (szeroki) 3150 1630
67	wzór 86	wzór 41	—		IV	proszek	46,24 46,31	6,40 6,53	13,48 13,41	3320 3150 1630
68	wzór 87	wzór 88	—		IV	proszek	40,71 40,60	4,95 4,78	13,19 13,03	3360 3150 1620
69	wzór 83	wzór 91	—		II	proszek	55,59 55,54	6,29 6,14	12,47 12,35	3350 3150 1625
70	wzór 89	wzór 91	—	—	II	proszek	57,43 57,26	6,13 6,04	12,88 12,71	3350 3130 1615
71	wzór 90	wzór 88	—	—	IV	proszek	46,80 46,61	6,11 6,05	15,16 15,23	3375 3150 1630
72	wzór 86	wzór 91	—	—	II	proszek	50,82 50,71	6,86 6,69	12,89 12,57	3360 3120 1620

Przykład VI. N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-feniloetyloalanina.

Do roztworu 3,00 g estru benzylowego N^o-nitro-N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-L-feniloalaniny w 50 ml kwasu octowego dodaje się 0,5 g pallad — sadza i następnie mieszaninę wstrząsa się w atmosferze wodoru w ciągu 100 godzin w temperaturze pokojowej. Pod koniec tego okresu roztwór etanolowy przesącza się w celu usunięcia katalizatora i odparowuje do sucha. Pozostałość przemywa się kilkakrotnie bezwodnym eterem dwuetylowym i chromatografuje na 80 ml żywicy wymienniczą jonowego Daiaion[®] SK 102 [około 78—114 oczek na centymetr (200—300 mesh), postać H⁺, produkowanej przez Mitsubishi Chemical Industries Limited] nałożonej w wodzie, przemycanej wodą i eluowanej 3% roztworem wodorotlenku amonu. Eluowaną frakcją z 3% roztworu wodorotlenku amonu odparowuje się do sucha 1,64 g N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-feniloetyloalaniny w postaci amorficznego ciała stałego (67%) I.R. (KBr): 3360, 3160, 1600 cm⁻¹.

Analiza — obliczono dla C₂₉H₂₇N₅O₇S (procent): 58,08 C, 6,22 H, 11,68 N, znaleziono (procent): 57,84 C, 6,13 H, 11,46 N.

Przykład VII. Do roztworu 3,00 g estru ben-

zylowego N^o-nitro-N²-/5,6,7,8-czterowodoro-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-cykloheksylometyloglicyny w 50 ml etanolu 0,5 ml kwasu octowego dodaje się 0,5 g pallad — sadza, po czym mieszaninę wstrząsa się w atmosferze wodoru w ciągu 100 godzin w temperaturze pokojowej. Pod koniec tego okresu etanolowy roztwór przesącza się w celu oddzielenia katalizatora i odparowuje do sucha. Pozostałość przemywa się kilkakrotnie bezwodnym eterem dwuetylowym i chromatografuje na 80 ml żywicy wymienniczą jonowego Daiaion[®] SK 120 [około 78—114 oczek na centymetr (200—300 mesh), postać H⁺ produkowanego przez Mitsubitshi Chemical Industries Limited] nakładanej w wodzie, przemycanej wodą i eluuje 3% roztworem wodorotlenku amonu. Frakcję eluowaną z 3% wodorotlenku amonu odparowuje się do sucha. Otrzymuje się 2,07 g N²-/5,6,7,8-czterowodoro-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-cykloheksylometyloglicyny w postaci proszku o temperaturze topnienia 170—173°C (87%).

I.R. (KBr): 3335, 1630 cm⁻¹.

Analiza — obliczono dla C₂₅H₂₉N₅O₅S (procent): 57,56 C, 7,54 H, 13,43 N, znaleziono (procent): 57,41 C, 7,39 H, 13,50 N.

Przykład VIII. Chlorki arylosulfonylu. (A) 6,7-Dwumetoksy-2-naftalenosulfonian sodu.

Do dokładnie mieszanego roztworu 70,8 g 6,7-dwuhydroksy-2-naftalenosulfonianu sodu i 77,2 g wodorotlenku sodu w 450 ml wody dodaje się kroplami, w temperaturze 60°C, w ciągu 1 godziny 230 ml siarczanu dwumetylu. Podczas dodawania z roztworu wytrąca się osad. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się porcjami 38,8 g wodorotlenku sodu i mieszanie kontynuuje się w ciągu 1 godziny, a następnie roztwór z osadem pozostawia się na godzinę w temperaturze pokojowej. Osad odsącza się, przemywa etanolem i suszy, przy czym otrzymuje się 50 g 6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonianu sodu.

(B) Chlorek 6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylu.

Do mieszaney zawiesiny 50 g dokładnie rozdrobionego 6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonianu sodu w 100 ml dwumetyloformamidu dodaje się kroplami, w temperaturze pokojowej 62,2 ml chlorku tionylu. Po 30 minutach mieszaninę reakcyjną wylewa się do 1 l wody z lodem i osad odsącza się, a następnie rozpuszcza się w 250 ml benzenu. Roztwór benzenowy przemywa się kilkakrotnie wodą i suszy bezwodnym siarczanem sodu. Roztwór odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość krystalizuje się ponownie z mieszaniny benzen-n-hekan (1:1), otrzymując 32 g chlorku 6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylu o temperaturze topnienia 127,5–129,5°C.

Analiza:

Obliczono dla $C_{12}H_{11}O_4SCl$ %.

C — 50,26 H — 3,87 Cl — 12,37

Znaleziono: C — 50,45 H — 4,00 Cl — 12,33

Podane w tablicy 5 chlorki arylosulfonylu, które nie były opisane dotychczas w literaturze chemicznej, otrzymuje się podanym poprzednio sposobem, zasadniczo zgodnym z metodą opisaną przez E. H. Rodda w „Chemistry of Carbon Compounds”, Elsevier Publishing Company, 1954, tom III, str. 441–469.

Tablica 5

Nr	Chlorek arylosulfonylu	Temperatura topnienia °C
1	wzór 92	118–119,5
2	wzór 93	136,5–138,5
3	wzór 94	137–139

Przykład IX. Pochodne aminokwasu. (A) Ester IIIr.-butylowy N-butyloglicyny.

Do 36,5 g butyloaminy dodaje się, mieszając w ciągu 30 minut, 15,05 g chlorooctanu IIIr. butylu, utrzymując temperaturę 30–70°C. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze 70°C przez dalszą godzinę, a następnie odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem nadmiar butyloaminy, a pozostałość rozpuszcza się w 40 ml 2 n roztworu NaOH i 50 ml benzenu, wprowadza się do rozdzielacza i dokładnie wstrząsa. Po oddzieleniu roztwór benzenowy przemywa się wodą, suszy bezwodnym siarczanem sodu i odsącza. Po odparowaniu benzenu pozostałość destyluje się pod obniżonym ciśnieniem i otrzymuje się 17,0 g (90,9%) estru IIIr.-

-butylowego N-butyloglicyny o temperaturze wrzenia 76°C/5,3 hPa.

Podane w tablicy 6 estru IIIr.-butylowe aminokwasu, które nie były opisane dotychczas w literaturze chemicznej, otrzymuje się podanym poprzednio sposobem, zasadniczo zgodnym z metodą opisaną przez A. J. Spenziela i innych w J. Org. Chem. 25, 731 (1960).

Tablica 6

Nr.	Pochodna aminokwasu	Temperatura wrzenia
1	2	3
1	wzór 95	95°C/26,7 hPa
2	wzór 96	65°C/6,7 hPa
3	wzór 97	89–90°C/3,3 hPa
4	wzór 98	83–85°C/2,0 hPa
5	wzór 99	125–130°C/5,3 hPa
6	wzór 100	61–62°C/2,7 hPa
7	wzór 101	94°C/4,0 hPa
8	wzór 102	60–63°C/4,0 hPa
9	wzór 103	95–97°C/6,7 hPa
10	wzór 104	102°C/5,3 hPa
11	wzór 105	166°C/13,3 hPa
12	wzór 106	106–109°C/2,0 hPa
13	wzór 107	97°C/3,3 hPa
14	wzór 108	101°C/6,7 hPa
15	wzór 109	101°C/6,7 hPa
16	wzór 110	105°C/5,3 hPa
17	wzór 111	129–130°C/10,6 hPa
18	wzór 112	145°C/19,9 hPa
19	wzór 113	156°C/13,3 hPa
20	wzór 114	93°C/34,6 hPa
21	wzór 115	110°C/35,9 hPa
22	wzór 116	124°C/34,6 hPa
23	wzór 117	88–90°C/8,0 hPa
24	wzór 118	116–118°C/2,7 hPa
25	wzór 119	167°C/21,3 hPa
26	wzór 120	125°C/21,3 hPa
27	wzór 121	141°C/19,9 hPa
28	wzór 122	89°C/4,0 hPa
29	wzór 123	111°C/1,3 hPa
30	wzór 124	91–92°C/1,3 hPa
31	wzór 125	115°C/2,7 hPa
32	wzór 126	82–84°C/2,7 hPa
33	wzór 127	150°C/0,7 hPa
34	wzór 128	95–96°C/2,7 hPa
35	wzór 129	—

(B) Ester etylowy N-/2-metoksyetylo/glicyny.

Podczas mieszania do roztworu 165,2 g 2-metoksyetyloaminy i 202,4 g trójetiloaminy w 1 l benzenu dodaje się kroplami, w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej roztwór 334,0 g bromooctanu etylu w 200 ml benzenu, a następnie mieszaninę tę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, od czasu zakończenia reakcji. Po ochłodzeniu bromowodorek trójetiloaminy usuwa się przez odsączenie i przemywa benzenem. Po usunięciu rozpuszczalnika produkt destyluje się pod obniżonym ciśnieniem otrzymując 242,8 g (75,3%) estru etylowego N-/2-metoksyetylo/glicyny o temperaturze topnienia 73–75°C/4 mmHg

Podane w tablicy 7 estry etylowe aminokwasu, które nie były opisane dotychczas w literaturze chemicznej otrzymuje się podanym poprzednio sposobem, zasadniczo zgodnym z metodą opisaną przez A. J. Spesiale i innych w J. Org. Chem., 25, 731 (1960).

Tablica 7

Nr	Ester etylowy aminokwasu	Temperatura topnienia lub temperatura wrzenia (°C/hPa)
1	wzór 130	57—58°C/4,0 hPa
2	wzór 131	63—64°C/4,0 hPa
3	wzór 132	91—93°C/2,7 hPa
4	wzór 133	101—102°C
5	wzór 134	113—116°C/4,0 hPa
6	wzór 135	116—117°C/1,3 hPa
7	wzór 136	78—80°C/2,7 hPa
8	wzór 137	63—64°C

(C) Ester benzylowy p-toluenosulfonianu N-/2-metoksyetylo-/glicyny.

Do roztworu 55,8 g estru III rz. butylowego N-/2-metoksyetylo-/glicyny w 200 ml benzenu dodaje się 63,8 g alkoholu benzylowego i 72,9 g jednowodzianu kwasu p-toluenosulfonowego i mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin przy ciągłym usuwaniu wody przez nasadkę Deana Starka. Po zakończeniu ogrzewania roztwór odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem a do pozostałości dodaje się 300 ml suchego eteru etylowego. Po 2-godzinym odstaniu roztworu w temperaturze pokojowej odsącza się wytrącony osad, który przemywa się suchym eterem etylowym, a następnie krystalizuje się z octanu etylu otrzymując 99,2 g (85%) produkt o temperaturze topnienia 95—96°C.

Podane w tablicy 8 estry benzylowe p-toluenosulfonianu-N-/2-metoksyetylo-/glicyny, które nie były opisane dotychczas w literaturze chemicznej otrzymuje się podanym poprzednio sposobem.

Tablica 8

Nr	Ester benzylowy p-toluenosulfonianu N-/2-metoksyetylo-/glicyny	Temperatura topnienia (°C)
1	2	3
1	wzór 138	97—99
2	wzór 139	122—124
3	wzór 140	94—95
4	wzór 141	66—68
5	wzór 142	101—102
6	wzór 143	140—143
7	wzór 144	154—156

Tablica 8 (ciąg dalszy)

1	2	3
8	wzór 145	133—135
Nr	Ester benzylowy p-toluenosulfonianu aminokwasu	Temperatura topnienia (°C)
9	wzór 146	133—135
10	wzór 147	135—138
11	wzór 148	103—106
12	wzór 149	92—94
13	wzór 150	123—126
14	wzór 151	119—123
15	wzór 152	130—131

Przykład X. Kwasy piperydynokarboksylowe-2 i ich estry. (A) Nityl kwasu 4-metylopiperydynokarboksylowego-2.

Do 500 g 10% roztworu podchlorynu sodu ochłodzonego w łaźni lodowej dodaje się w ciągu 1 godziny kroplami roztwór 33,6 g (0,21 mola) octanu 4-metylopiperydiny w 10 ml wody, a następnie produkt reakcji poddaje się dwukrotnie ekstrakcji 500 ml estru etylowego i suszy bezwodnym siarczanem sodu. Po odparowaniu eteru etylowego, pozostałość dodaje się kroplami do roztworu 11,8 g (0,21 mola) wodorotlenku potasu w 100 ml 96% etanolu, w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się przez dalsze 10 minut, a następnie odparowuje się etanol, a pozostałość rozpuszcza się w 50 ml 2 n roztworu wodorotlenku sodu i poddaje się ekstrakcji eterem.

Warstwę eterową suszy się bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje się eter, a pozostałość wprowadza się do lodowatego zimnego roztworu 27 g (1 mola) cyjanowodoru i 25 ml stężonego kwasu solnego w 300 ml wody. Roztwór miesza się w temperaturze 10—20°C w ciągu 4 godzin, a następnie alkalizuje się dodatkiem stałego wodorotlenku sodu. Produkt reakcji poddaje się ekstrakcji eterem, suszy bezwodnym siarczanem sodu, a następnie destyluje się pod obniżonym ciśnieniem i otrzymuje się 17 g (66%) nitylu kwasu 4-metylopiperydynokarboksylowego-2 o temperaturze wrzenia 96—97°C/13,3 hPa.

Podane w tablicy 9 2-piperydynokarbonitryle o wzorze 153, które nie były opisane dotychczas w literaturze chemicznej otrzymuje się podanym poprzednio sposobem, zasadniczo zgodnym z metodą opisaną przez Grundona i innych w J. Chem. Soc., 1963, 3898, Grundona i innych w J. Chem. Soc., 1964, 2448, R. Bonnetta i innych w J. Chem. Soc., 1959, 2092 i H. Böhme'a i innych w Ber., 92, 1613 (1959).

(B) Chlorowodorek kwasu 4-metylopiperydynokarboksylowego-2.

Roztwór 16 g nitylu kwasu 4-metylopiperydynokarboksylowego-2 w 250 ml 6 n kwasu solnego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Po odparowaniu rozpuszczalnika,

Tablica 9

Nr	Związki o wzorze 153	
	R ₇	Temperatura wrzenia
1	4-CH ₂ CH ₃	105—106°C/11,0 hPa
2	4-CH ₂ CH ₂ CH ₃	116°C/10,6 hPa
3	wzór 154	104°C/5,3 hPa
4	2-CH ₃	—

pozostałość krystalizuje się z wody i otrzymuje się 13 g chlorowodoru kwasu 4-metylopiperydynokarboksylowego-2.

(C) Ester etylowy kwasu 4-metylopiperydynokarboksylowego-2.

Roztwór 13 g (0,072 mola) chlorowodoru kwasu 4-metylopiperydynokarboksylowego-2 i 50 ml chloru tionylu w 300 ml etanolu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, a następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość poddaje się ekstrakcji roztworem chloroformu i nasyconym roztworem węgla sodu. Warstwę chloroformową suszy się bezwodnym siarczanem sodu, a następnie odparowuje się chloroform. Pozostałość poddaje się destylacji i otrzymuje się 7,4 g (60%) estru etylowego kwasu 4-metylopiperydynokarboksylowego-2 o temperaturze wrzenia 76—77°C/4,0 hPa.

(D) Ester benzylowy p-toluenosulfonianu kwasu 4-metylopiperydynokarboksylowego-2.

Roztwór 20 g (0,112 mola) chlorowodoru kwasu 4-metylopiperydynokarboksylowego-2, 24 g (0,224 mola) alkoholu benzylowego i 25,6 g (0,134 mola) jednowodzianu kwasu p-toluenosulfonowego w 100 ml benzenu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, usuwając w sposób ciągły wodę przy użyciu nasadki Deana Starka, a następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość przemywa się mieszaniną estru i n-heksanu i krystalizuje się otrzymując 10 g (22%) estru benzylowego p-toluenosulfonianu kwasu 4-metylopiperydynokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 160—163°C.

Podane w tablicy 10 piperydynokarboksylany-2, które nie były opisane dotychczas w literaturze chemicznej otrzymuje się podanym poprzednio sposobem.

Tablica 10

Związki o wzorze 155			
Nr.	R ₇	Człon dodatkowy	Temperatura wrzenia
1	4-CH ₂ CH ₃	—	82—84°C/ /4,7 hPa
2	4-CH ₂ CH ₂ CH ₃	HCl	—
3	wzór 154	—	95—96°C/ /2,7 hPa
4	2-CH ₃	—	57°C/4,0 hPa

Chlorowodorek kwasu morfolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 200—202°C otrzymuje się podanym poprzednio sposobem.

Podane w tablicy 11 związki wyjściowe stosowane w sposobie według wynalazku do wytwarzania N²-arylosulfonylo-L-argininoamidów otrzymuje się podanymi poprzednio sposobami, opisanymi w podanej poniżej literaturze.

Tablica 11

Związek	Źródło literaturowe
wzór 156	J. Org. Chem., 29, 2203, (1964)
wzór 157	J. Org. Chem., 29, 2203, (1964)
wzór 158	J. Am. Chem. Soc., 59, 200 (1937)
wzór 159	Zh. Obshch. Khim, 9, 2245, (1973)
wzór 160	Ber., 44, 2034, (1911)
wzór 161 (D) lub (L)	Ber., 65, 927, (1932)

Ester metylowy i etylowy wymienionych poprzednio związków otrzymuje się na drodze zwykłej estryfikacji. Ester etylowy kwasu tiomorfolinokarboksylowego-3 ma temperaturę wrzenia 108°C/5,3 hPa.

Chlorowodorek estru dwuetylowego kwasu piperydynodwukarboksylowego-2,6 otrzymuje się na drodze zwykłej estryfikacji kwasu piperydynokarboksylowego-2,6, przy czym produkt ten ma temperaturę topnienia 184—186°C.

Kwas izoindolinokarboksylowy-1 otrzymuje się podobnie do kwasu izochinolinokarboksylowego-3, który opisano w Ber. 44, 2034 (1911).

Chlorowodorek estru etylowego kwasu izoindolinokarboksylowego-1 otrzymuje się na drodze zwykłej estryfikacji kwasu izoindolinokarboksylowego-1, przy czym otrzymany produkt ma temperaturę topnienia 139—140,5°C.

Fachowiec po zapoznaniu się z opisem sposobu według wynalazku będzie mógł z łatwością dokonać wielu zmian i modyfikacji, nie wykraczając mimo to poza jego istotę, określoną dokładnie w niniejszym opisie.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania N²-arylosulfonylo-L-argininoamidów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ oznacza grupę alkilową o 2—10 atomach węgla, alkenylową o 3—10 atomach węgla, alkinyłową o 3—10 atomach węgla, alkoksyalikilową o 2—10 atomach węgla, alkiłtioalkilową o 2—10 atomach węgla, alkiłsulfinyloalkilową o 2—10 atomach węgla, hydroksyalikilową o 1—10 atomach węgla, karboksyalikilową o 2—10 atomach węgla, alkoksykarbonyloalkilową o 3—10 atomach węgla, alkiłkarbonyloalkilową o 3—10 atomach węgla, chlorowcoalkilową o 1—10 atomach węgla, aryloalkilową o 7—15 atomach węgla, α-karboksyaryloalkilową o 8—15 atomach węgla, cykloalkilową o 3—10

atomach węgla, cykloalkiloalkilową o 4—10 atomach węgla, furfurylową, czterowodorofurfurylową, ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, 3-furylometylową, czterowodoro-3-furylometylową, ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla albo alkoksylową o 1—5 atomach węgla, czterowodoro-2/3 lub 4/-piranylometylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub grupą alkoksylową o 1—5 atomach węgla, 1,4-dioksa-2-cykloheksylometylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, 2-tenylową, 3-tenylową, czterowodoro-2-tenylową albo czterowodoro-3-tenylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, R_2 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, arylową o 6—10 atomach węgla, aryloalkilową o 7—12 atomach węgla lub indanylową-5, a n oznacza liczbę całkowitą 1, 2 lub 3, lub R we wzorze ogólnym 1 oznacza grupę o wzorze 3, w którym R_3 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, alkenylową o 3—10 atomach węgla, alkinylową o 3—10 atomach węgla, alkoksylalkilową o 2—10 atomach węgla, alkilotioalkilową o 2—10 atomach węgla, alkilosulfinyloalkilową o 2—10 atomach węgla, hydroksylalkilową o 1—10 atomach węgla, karboksylalkilową o 2—10 atomach węgla, alkoksylkarbonyloalkilową o 3—10 atomach węgla, alkilokarkonyloalkilową o 3—10 atomach węgla, chlorowcoalkilową o 1—10 atomach węgla, aryloalkilową o 7—15 atomach węgla, α -karboksylaryloalkilową o 8—15 atomach węgla, cykloalkiloalkilową o 4—10 atomach węgla, furfurylową, czterowodorofurfurylową, ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, 3-furylometylową, czterowodoro-3-furylometylową, ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, 1,4-dioksa-2-cykloheksylometylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, 2-tenylową, 3-tenylową, czterowodoro-2-tenylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla lub czterowodoro-3-tenylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, R_4 oznacza grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, karboksylową, alkoksylkarbonylową o 2—10 atomach węgla, fenylową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, aryloalkilową o 7—12 atomach węgla lub podstawioną w pierścieniu grupę benzylową, w

której podstawnikami są grupa alkilowa o 1—5 atomach węgla lub grupa alkoksylowa, R_5 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, arylową o 6—10 atomach węgla, aryloalkilową o 7—12 atomach węgla, lub indanylową-5, a m oznacza liczbę całkowitą 0, 1 lub 2, lub R we wzorze ogólnym 1 oznacza grupę o wzorze 4, w którym R_6 oznacza grupę $-\text{COOR}_6$, w której R_6 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, arylową o 6—10 atomach węgla, aryloalkilową o 7—12 atomach węgla lub indanylową-5, a R_7 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, fenylową, alkoksylową o 1—5 atomach węgla lub karboksylową, przy czym podstawnik R_6 podstawiony jest w pozycji 2 lub 3, a R_7 podstawiony jest w pozycji 2, 3, 4, 5 lub 6, a p oznacza liczbę całkowitą od 1 do 5, lub R we wzorze ogólnym 1 oznacza grupę o wzorze 5, która jest ewentualnie podstawiona co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, w którym R_8 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, arylową o 6—10 atomach węgla, aryloalkilową o 7—12 atomach węgla lub indanylową-5, a r oznacza liczbę całkowitą 1, 2, 3 lub 4, lub R we wzorze ogólnym 1 oznacza grupę o wzorze 6, w którym R_{10} oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, arylową o 6—10 atomach węgla, aryloalkilową o 7—12 atomach węgla lub indanylową-5, a Z oznacza atom tlenu lub siarki lub grupę sulfinylową, a q oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1, lub też R we wzorze ogólnym 1 oznacza grupę o wzorze 7, w którym R_{11} oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, arylową o 6—10 atomach węgla, aryloalkilową o 7—12 atomach węgla lub indanylową-5, i oznacza liczbę całkowitą 0, 1 lub 2 a j oznacza liczbę całkowitą 0, 1 lub 2 przy czym suma $i+j$ oznacza liczbę całkowitą 1 lub 2, a Ar we wzorze ogólnym 1 oznacza grupę naftyłową, lub 5,6,7,8-czterowodoronaftyłową ewentualnie podstawioną co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, grupę naftyłową podstawioną co najmniej atomem chlorowca, grupą nitrową, cyjanową lub hydroksylową, grupą alkilową o 1—10 atomach węgla, alkoksylową lub dwualkiloaminową o 2—20 atomach węgla, albo grupę fenylową ewentualnie podstawioną co najmniej atomem chlorowca, grupą nitrową, cyjanową lub hydroksylową, grupą alkilową o 1—10 atomach węgla lub alkoksylową lub dwualkiloaminową o 2—20 atomach węgla, grupę aryloalkilową o 7—12 atomach węgla, grupę o wzorze 8, 9, 10, 11, 12, 13 lub 14, albo pierścień benzenowy, które są ewentualnie podstawione co najmniej jedną grupą alkilową o 1—5 atomach węgla i/lub alkoksylową o 1—5 atomach węgla, a w których R_{12} oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla lub alkoksylową, i ich soli z kwasami lub zasadami, **znamienny tym**, że N^c -podstawiony- N^2 -arylosulfonylo-L-argininamid o wzorze ogólnym 38, w którym R i Ar mają wyżej podane znaczenie, a R i R'' oznaczają atom wodoru lub grupy ochronne grupy guanidynowej, przy czym co najmniej jeden z podstaw-

ników R' i R'' stanowi grupę ochronną grupy guanidynowej, poddaje się reakcji kwasowej hydrolizy albo wodorolizy i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w sól przez reakcję z kwasem albo zasadą.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się hydrolizie ester etylowy N²-/4,6-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-/2-metoksyetylo/glicyny.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się wodorolizie ester benzylowy N^G-nitro-N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-fenyletyloglicyny, w celu otrzymania N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-fenyletyloglicyny.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że N^G-nitro-N²-alkoksynaftalenosulfonylo-L-argininamid poddaje się reakcji z nadmiarem kwasu.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się wodorolizie ester benzylowy kwasu 1-[N^G-nitro-N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylo-2-piperydynokarboksylowego, w celu otrzymania kwasu 1-[N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylo-2-piperydynokarboksylowego.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się wodorolizie ester benzylowy N^G-nitro-N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-cykloheksyloglicyny, w celu otrzymania N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-cykloheksyloglicyny.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się wodorolizie ester benzylowy N^G-nitro-N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-argi-

nylo-N-fenyletyloalaniny, w celu otrzymania N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-fenyletyloalaniny.

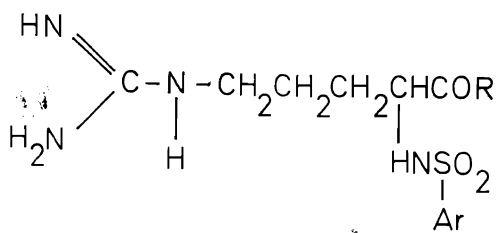
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się wodorolizie ester benzylowy N^G-nitro-N²-/5,6,7,8-czterowodoro-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-cykloheksyloglicyny, w celu otrzymania N²-/5,6,7,8-czterowodoro-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-cykloheksyloglicyny.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się wodorolizie ester benzylowy N^G-nitro-N²-/6,7-dwumetylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-czterowodorofurfuryloglicyny, w celu otrzymania N²-/6,7-dwumetylo-1-naftalenosulfonylo/-L-arginylo-N-czterowodorofurfuryloglicyny.

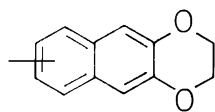
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się wodorolizie ester etylowy kwasu 1-[N^G-nitro-N²-/7-metylo-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowego-2, w celu otrzymania kwasu 1-[N²-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowego-2.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się wodorolizie ester etylowy kwasu 4-[N^G-nitro-N²-/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-morfolinokarboksylowego, w celu otrzymania kwasu 4-[N²-/7-metoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-morfolinokarboksylowego-3.

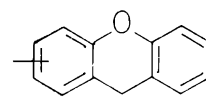
12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się wodorolizie ester metylowy kwasu 2-[N^G-nitro-N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]izindolinokarboksylowego-1, w celu otrzymania kwasu 2-[N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-izindolinokarboksylowego-1.



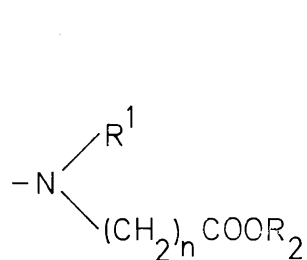
WZÓR 1



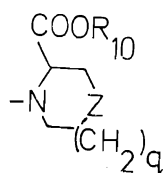
WZÓR 10



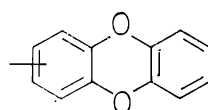
WZÓR 11



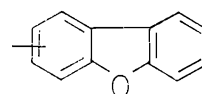
WZÓR 2



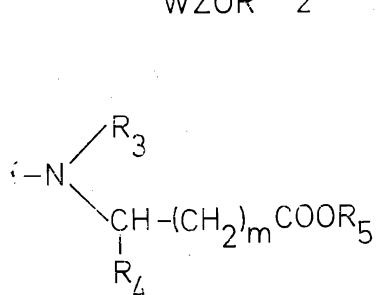
WZÓR 6



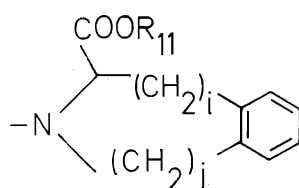
WZÓR 12



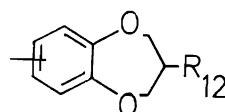
WZÓR 13



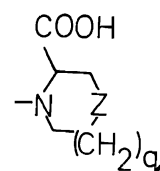
WZÓR 3



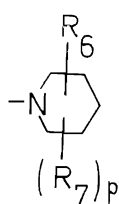
WZÓR 7



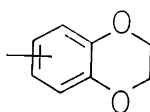
WZÓR 14



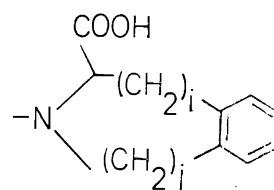
WZÓR 15



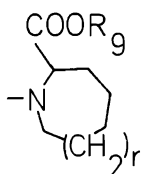
WZÓR 4



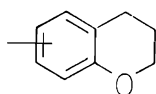
WZÓR 8



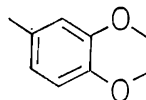
WZÓR 16



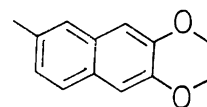
WZÓR 5



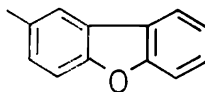
WZÓR 9



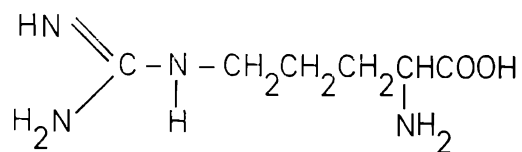
WZÓR 17



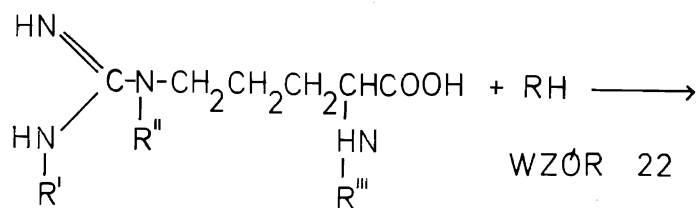
WZÓR 18



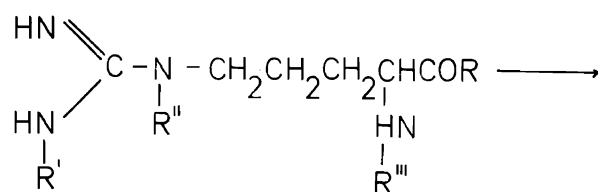
WZÓR 19



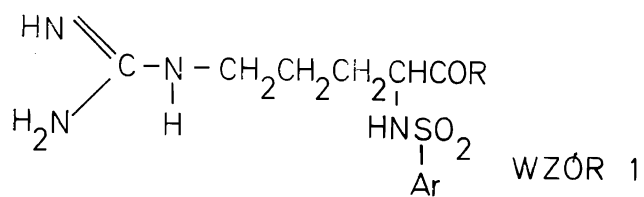
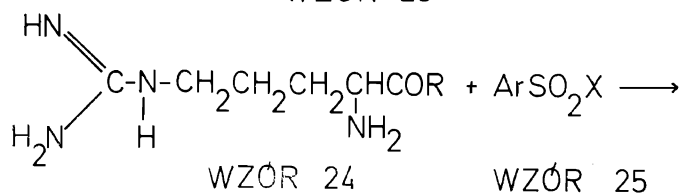
WZÓR 20



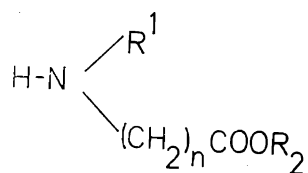
WZÓR 21



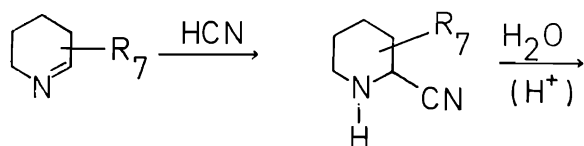
WZÓR 23



SCHEMAT 1

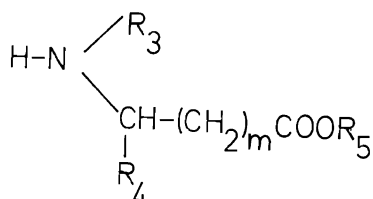


WZÓR 26

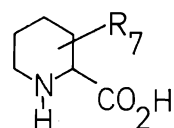


WZÓR 34

WZÓR 35

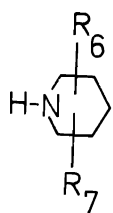


WZÓR 27

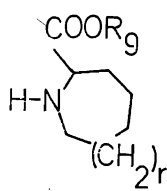


WZÓR 36

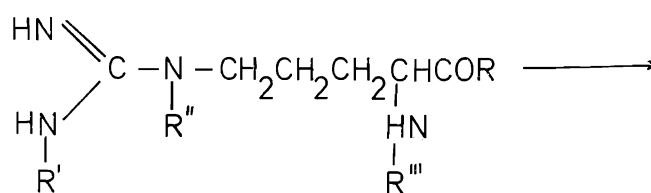
SCHEMAT 2



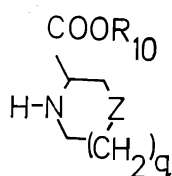
WZÓR 28



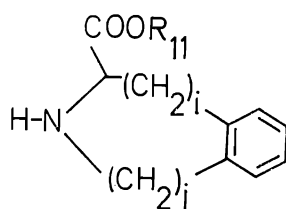
WZÓR 29



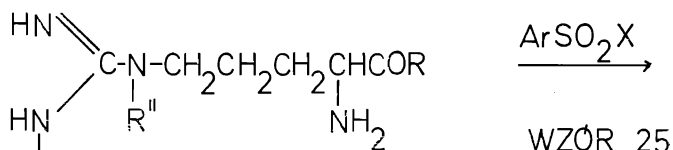
WZÓR 23



WZÓR 30

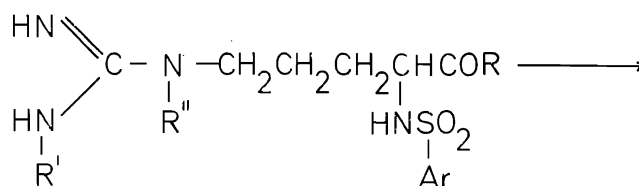


WZÓR 31

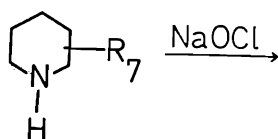


WZÓR 25

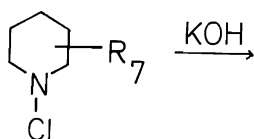
WZÓR 37



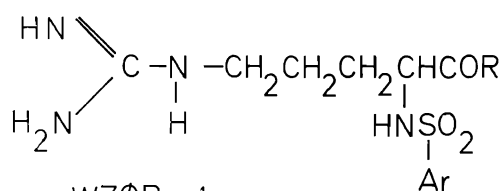
WZÓR 38



WZÓR 32

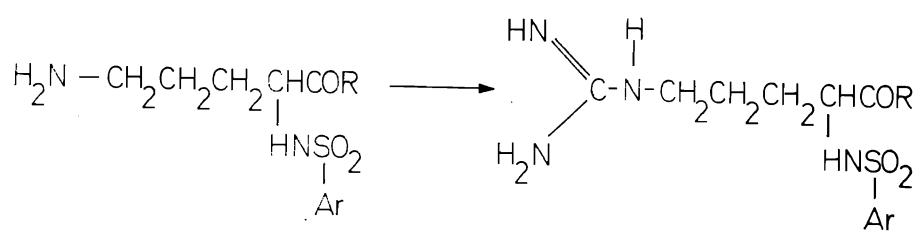


WZÓR 33



WZÓR 1

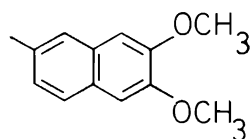
SCHEMAT 3



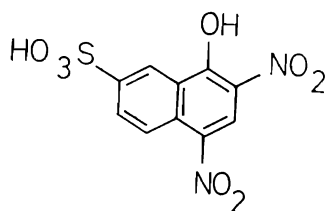
WZÓR 39

WZÓR 1

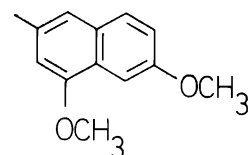
SCHEMAT 4



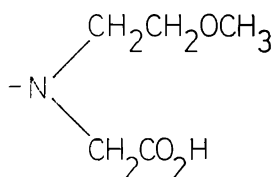
WZÓR 40



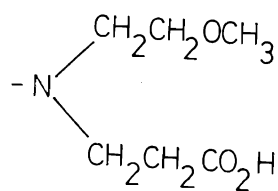
WZÓR 43



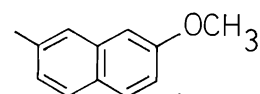
WZÓR 46



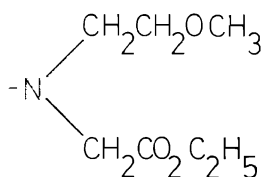
WZÓR 41



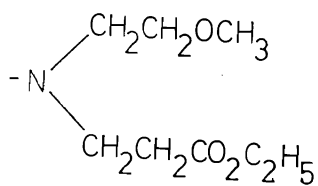
WZÓR 44



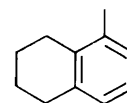
WZÓR 47



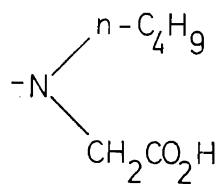
WZÓR 42



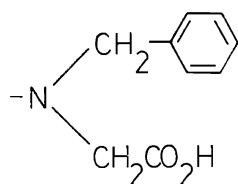
WZÓR 45



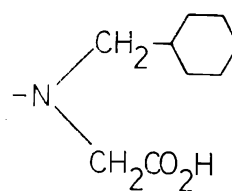
WZÓR 48



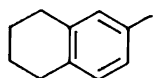
WZOR 49



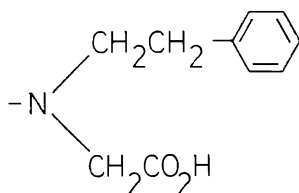
WZOR 52



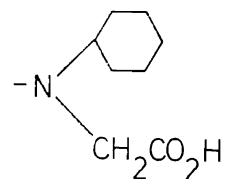
WZOR 55



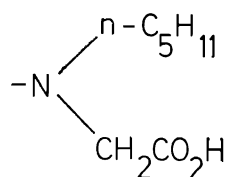
WZOR 50



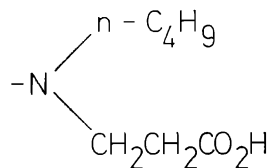
WZOR 53



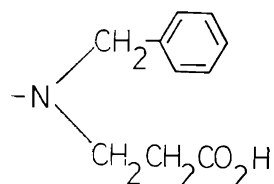
WZOR 56



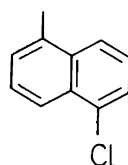
WZOR 51



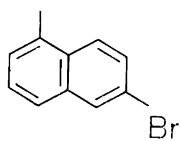
WZOR 54



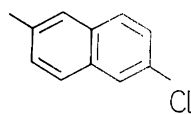
WZOR 57



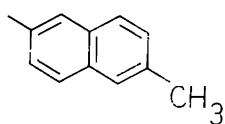
WZOR 58



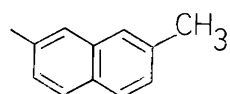
WZOR 59



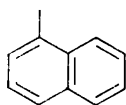
WZOR 60



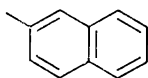
WZOR 61



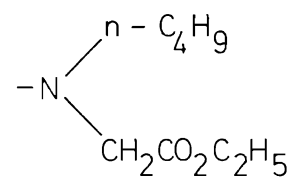
WZOR 62



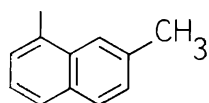
WZÖR 63



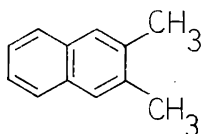
WZÖR 64



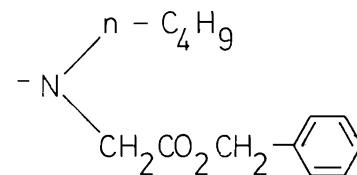
WZÖR 69



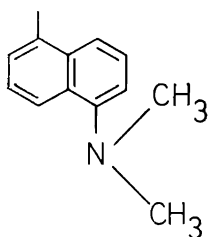
WZÖR 65



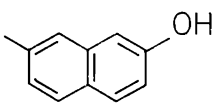
WZÖR 66



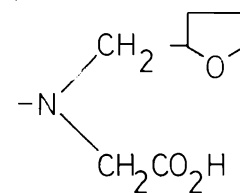
WZÖR 70



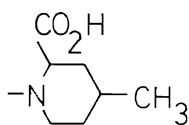
WZÖR 67



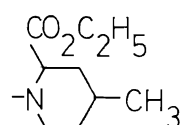
WZÖR 68



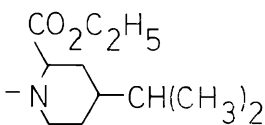
WZÖR 71



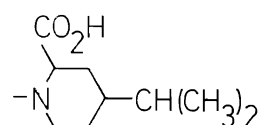
WZÖR 72



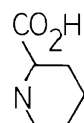
WZÖR 73



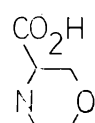
WZÖR 74



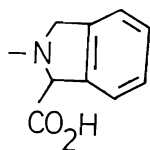
WZÖR 75



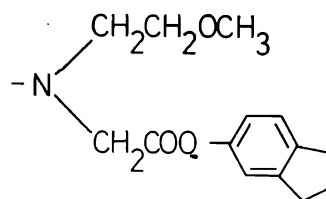
WZÖR 76



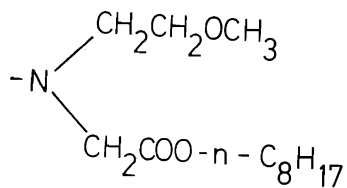
WZÖR 77



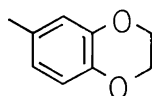
WZOR 78



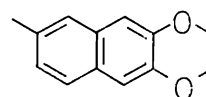
WZOR 81



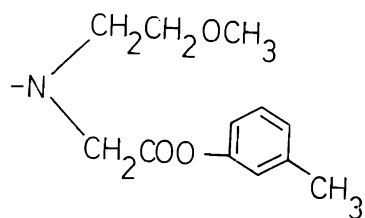
WZOR 79



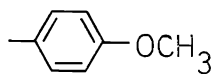
WZOR 82



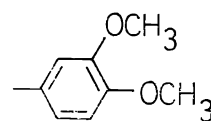
WZOR 83



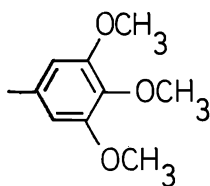
WZOR 80



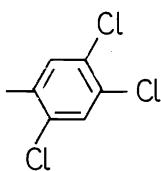
WZOR 84



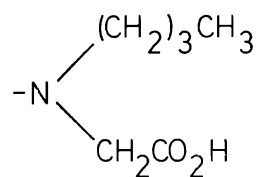
WZOR 85



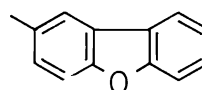
WZOR 86



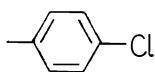
WZOR 87



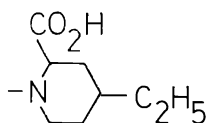
WZOR 88



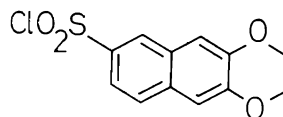
WZOR 89



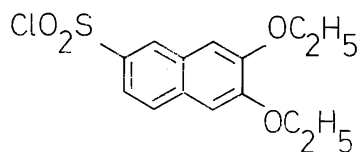
WZOR 90



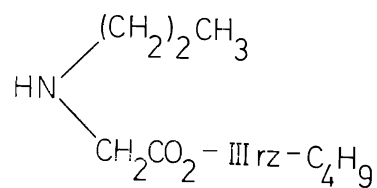
WZOR 91



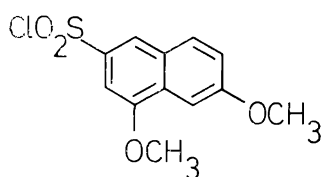
WZOR 94



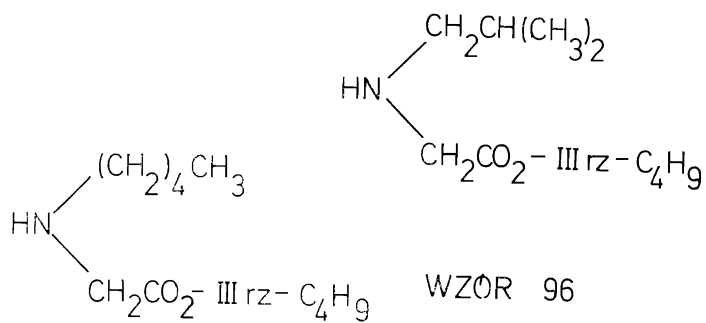
WZOR 92



WZOR 95

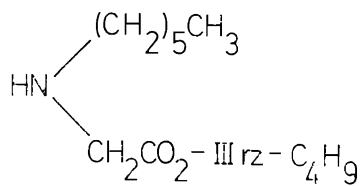


WZOR 93

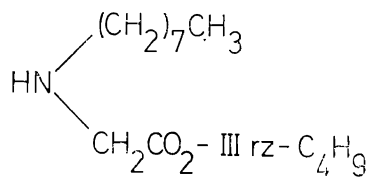


WZOR 96

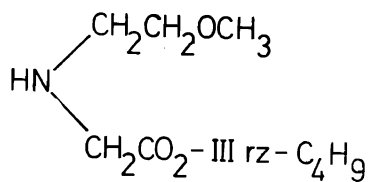
WZOR 97



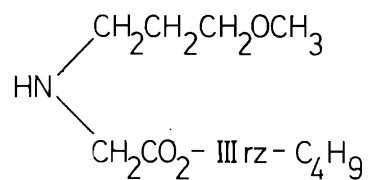
WZOR 98



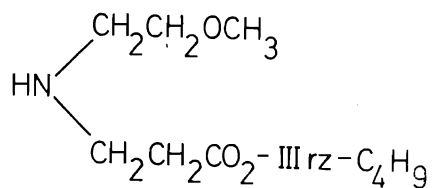
WZOR 99



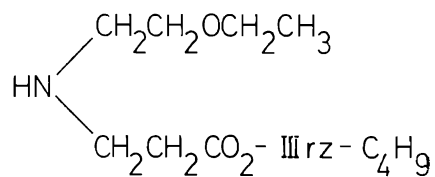
WZÓR 100



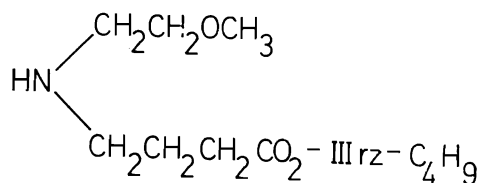
WZÓR 103



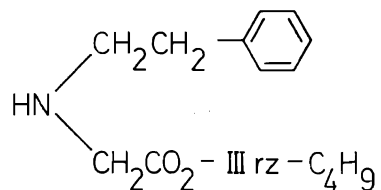
WZÓR 101



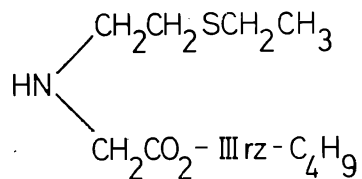
WZÓR 104



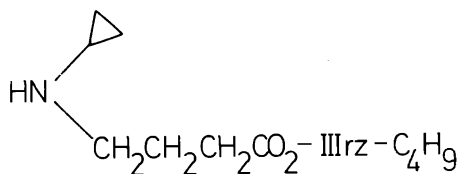
WZÓR 102



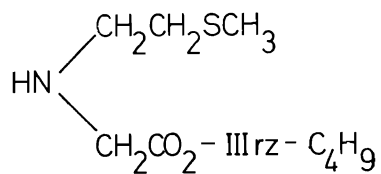
WZÓR 105



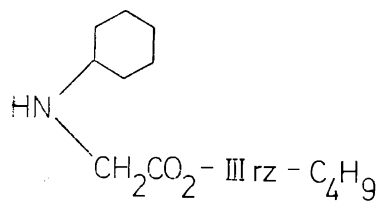
WZÓR 106



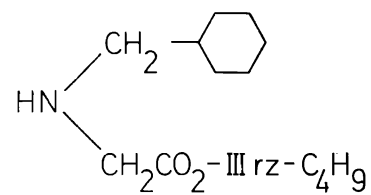
WZÓR 108



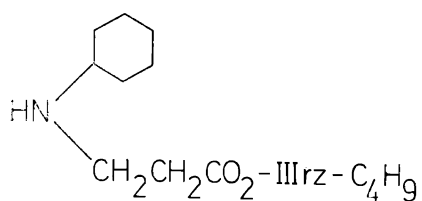
WZÓR 107



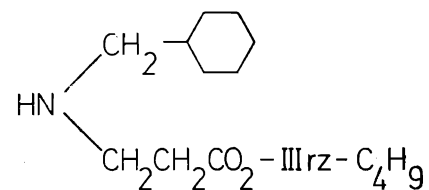
WZOR 109



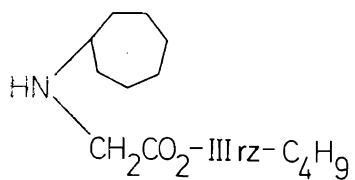
WZOR 112



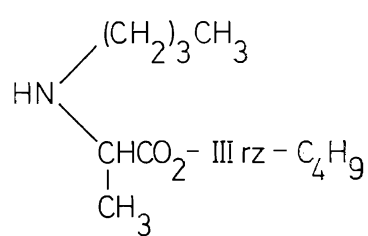
WZOR 110



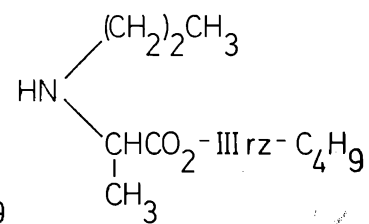
WZOR 113



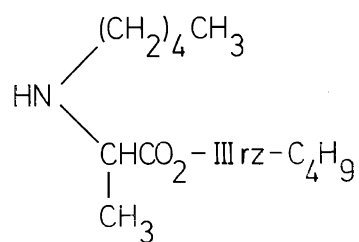
WZOR 111



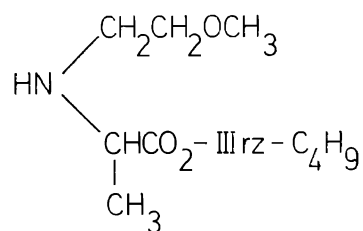
WZOR 115



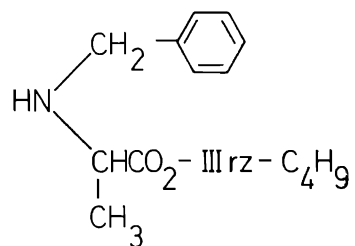
WZOR 114



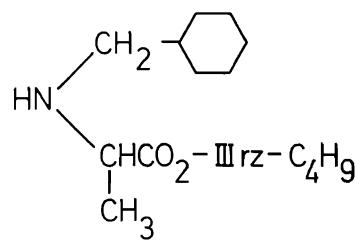
WZOR 116



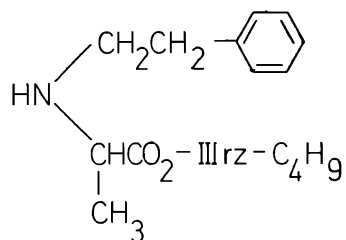
WZOR 117



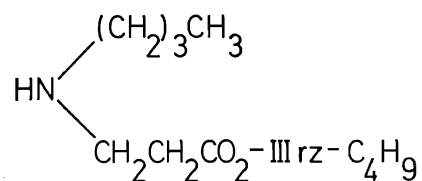
WZÓR 118



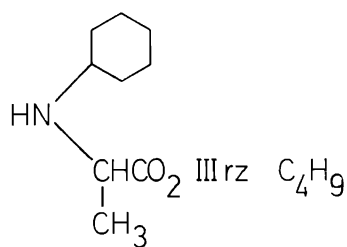
WZÓR 121



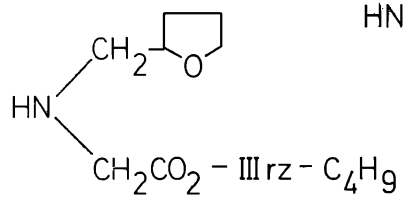
WZÓR 119



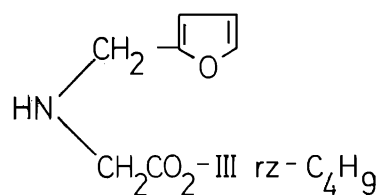
WZÓR 122



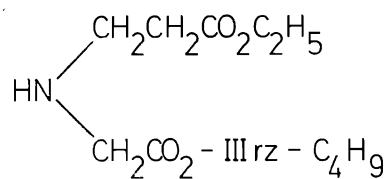
WZÓR 120



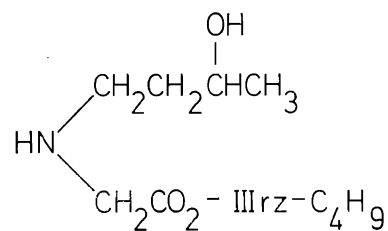
WZÓR 124



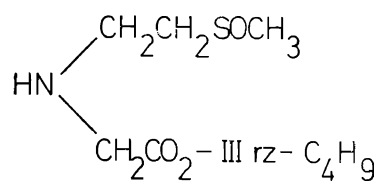
WZÓR 123



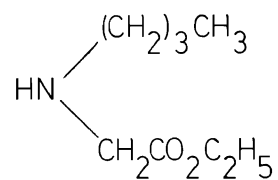
WZÓR 125



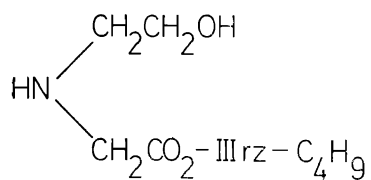
WZÓR 126



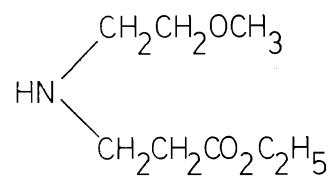
WZÓR 127



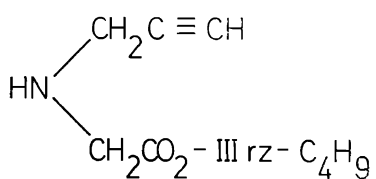
WZÓR 130



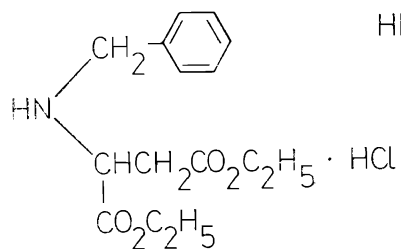
WZÓR 128



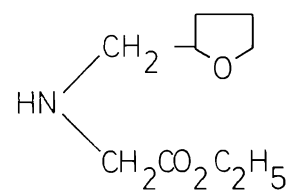
WZÓR 131



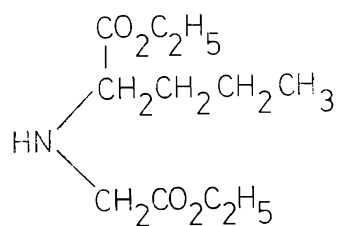
WZÓR 129



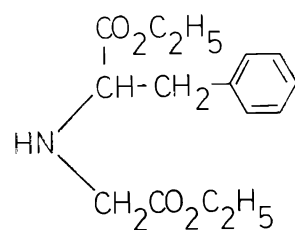
WZÓR 133



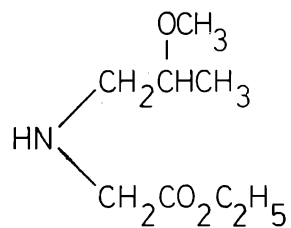
WZÓR 132



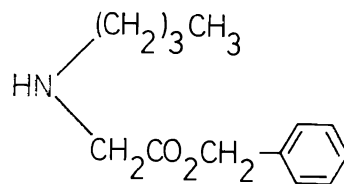
WZÓR 134



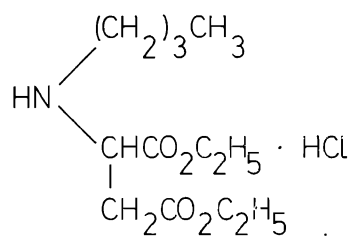
WZÓR 135



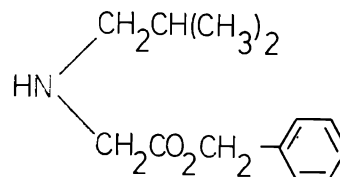
WZÖR 136



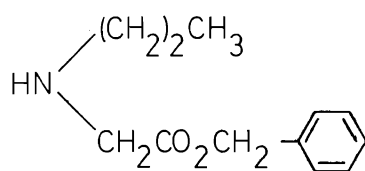
WZÖR 139



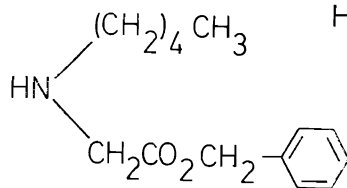
WZÖR 137



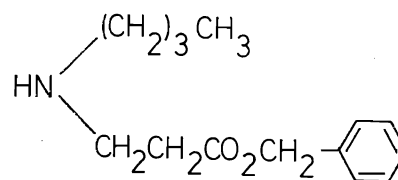
WZÖR 140



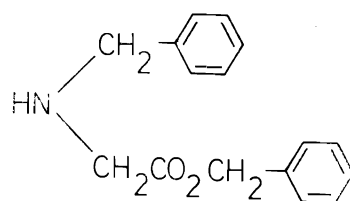
WZÖR 138



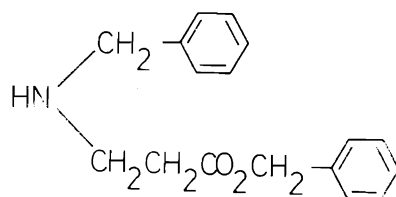
WZÖR 142



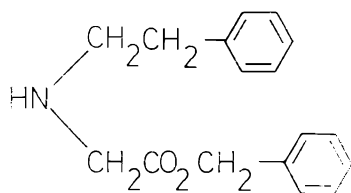
WZÖR 141



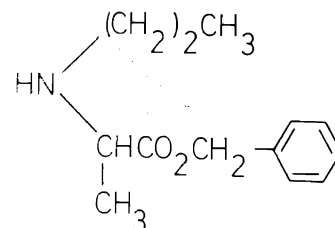
WZÖR 143



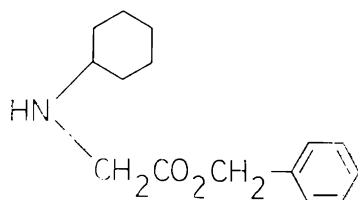
WZÖR 144



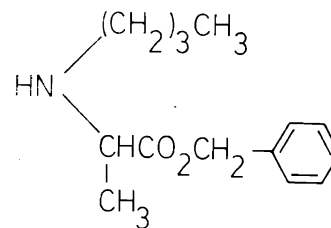
WZOR 145



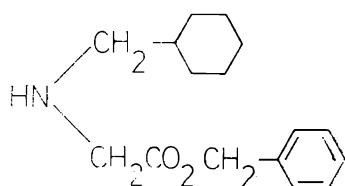
WZOR 148



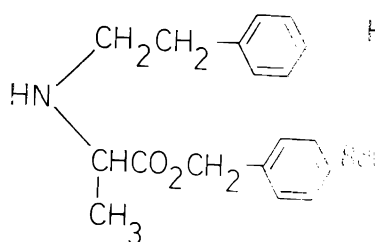
WZOR 146



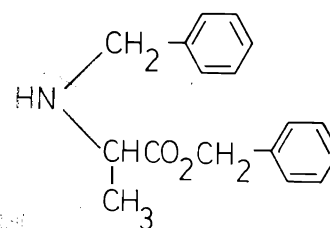
WZOR 149



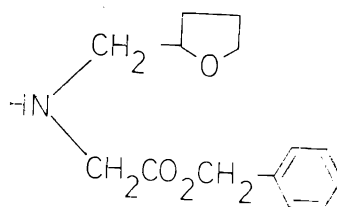
WZOR 147



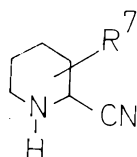
WZOR 151



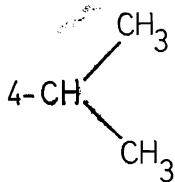
WZOR 150



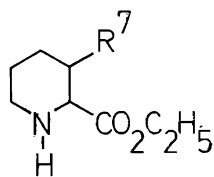
WZOR 152



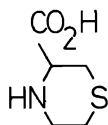
WZOR 153



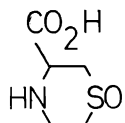
WZÓR 154



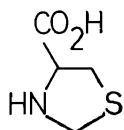
WZÓR 155



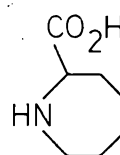
WZÓR 156



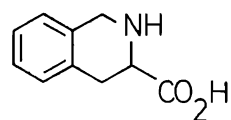
WZÓR 157



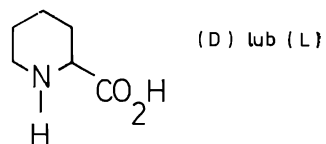
WZÓR 158



WZÓR 159



WZÓR 160



(D) lub (L)

WZÓR 161