

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228103
(11) (E2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 08 12 76
(21) (PV 8025-76)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 12 75
(638 985), od 05 01 76 (646 522), od
14 01 76 (649 219), od 28 01 76
(653 217), od 06 02 76 (656 014), od
10 02 76 (656 870), od 24 03 76
(669 743), od 22 07 76 (707 536), od
11 08 76 (713 486), od 14 09 76
(723 474), od 30 09 76 (728 051) Spo-
jené státy americké
(40) Zveřejněno 15 09 83
(45) Vydáno 15 07 86

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

(72)
Autor vynálezu

OKAMOTO SHOSUKE, KOBE, KIKUMOTO RYOJI, MACHIDA,
TAMAO YOSHIKUNI, YOKOHAMA, OHKUBO KAZUO, MACHIDA,
TEZUKA TOHRU, YOKOHAMA, TONOMURA SHINJI, TOKIO,
HIJIKATA AKIKO, KOBE (Japonsko)

(73)
Majitel patentu

1. MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, TOKIO (Japonsko)
2. SHOSUKE OKAMOTO, KOBE (Japonsko)

(54) Způsob výroby N²-arylsulfonyl-L-argininamidů a jejich solí

1

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

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

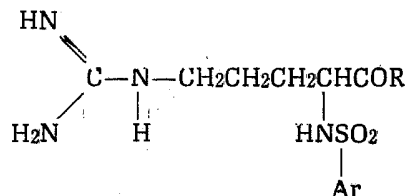
Zvláštní skupinou sloučenin, které jsou
vysoce specifickými inhibitory trombinu a
jsou proto vhodné k zábraně trombózy, jsou
estery nebo amidy N²-dansyl-L-argininu.

Přesto je zapotřebí většího množství vyso-
ce specifických inhibitorů trombinu, zejmé-
na takových, které mají nízkou toxicitu.

Nyní bylo zjištěno, že N²-arylsulfonyl-L-
argininamidy mají antitrombotickou účinn-
ost i velmi nízkou toxicitu při téže rela-
tivní účinnosti jako N²-dansyl-L-argininové
estery nebo amidy.

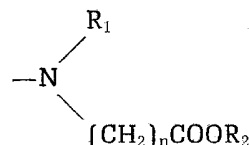
Předmětem vynálezu je tedy způsob vý-
roby N²-arylsulfonyl-L-argininamidů a jejich
solí obecného vzorce I

2



(I)

kde
R znamená
1.



kde

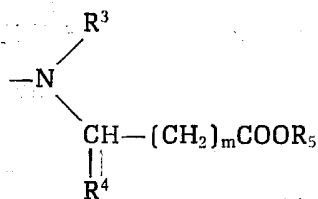
R₁ znamená alkyl o 2 až 10 atomech uhlí-
ku, alkenyl o 3 až 10 atomech uhlíku, alki-
nyl o 3 až 100 atomech uhlíku, alkoxyalkyl
o 2 až 10 atomech uhlíku, alkylthioalkyl o
2 až 10 atomech uhlíku, alkylsulfinylalkyl
o 2 až 10 atomech uhlíku, hydroxyalkyl o 1

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

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

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

n znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,
2.



kde

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

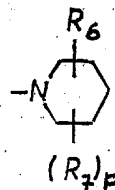
rahydrofurfuryl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 3-furylmethyl, tetrahydro-3-furylmethyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o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

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

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

m znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

3.



kde

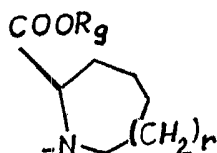
R₆ znamená skupinu -COOR₈, kde R₈ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 12 atomech uhlíku a 5-indanyl,

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

R₈ je substituován v poloze 2 nebo 3,

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

4.



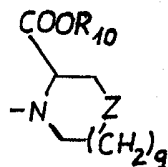
příčemž tato skupina je popřípadě substituována alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku,

kde

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

r znamená celé číslo 1, 2, 3 nebo 4,

5.



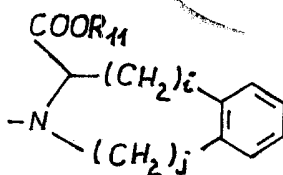
kde

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

Z znamená oxyskupinu, thioskupinu nebo sulfinylovou skupinu a

q znamená celé číslo 0 nebo 1,

6.



kde

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

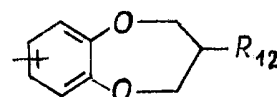
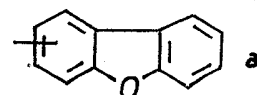
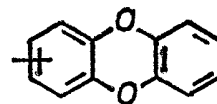
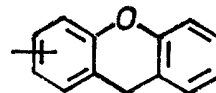
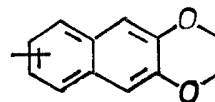
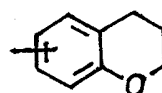
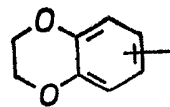
i znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

j znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

součet i + j je roven 1 nebo 2, a

Ar znamená naftyl, 5,6,7,8-tetrahydronaftyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, naftyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, nitroskupina, kyano-

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

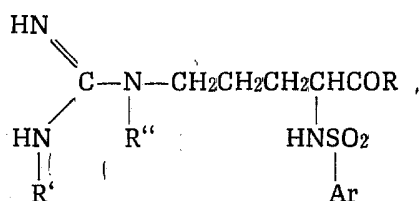


popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku,

kde

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

a farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin, přičemž se odstraní N^G-substituent z N^G-substituovaného-N²-arylsulfonyl-L-argininamidu obecného vzorce



kde

R a Ar mají svrchu uvedený význam a R' a R'' znamenají atom vodíku nebo ochrannou skupinu na guanidinové skupině, přičemž alespoň jeden ze substituentů znamená tuto ochrannou skupinu,

tak, že se uvede ve styk N^G-substituovaný-N²-arylsulfonyl-L-argininamid s kyselinou, nebo se hydrolyzuje N^G-substituovaný-N²-arylsulfonyl-L-argininamid za přítomnosti katalyzátoru aktivujícího vodík ve vodíkové atmosféře a pak se popřípadě reakční směs hydrolyzuje.

Vhodným významem R₁ ve vzorci I je alkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, jako propyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl a oktyl, alkenyl o 3 až 6 atomech uhlíku, jako allyl, alkynyl o 3 až 6 atomech uhlíku, jako 2-propinyl, alkoxyalkyl o 2 až 6 atomech uhlíku, jako 2-methoxyethyl, 2-methoxypropyl, 2-ethoxyethyl a 3-methoxypropyl, alkylthioalkyl o 2 až 6 atomech uhlíku, jako 2-ethylthioethyl a 2-methylthioethyl, alkylsulfanylalkyl o 2 až 6 atomech uhlíku, jako 2-methylsulfinyethyl, hydroxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, jako 2-hydroxyethyl a 3-hydroxybutyl, karboxyalkyl o 2 až 7 atomech uhlíku, jako 1-karboxybutyl, alkoxykarbonylalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, jako 2-ethoxykarbonylethyl, aralkyl o 7 až 10 atomech uhlíku, jako benzyl a fenethyl, α-karboxyaralkyl o 8 až 12 atomech uhlíku, jako α-karboxyfenethyl, cykloalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, jako je cyklopropyl, cyklohexyl a cykloheptyl, cykloalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, jako cyklohexylmethyl, furfuryl, tetrahydrofurfuryl, 3-furylmethyl, tetrahydro-3-furylmethyl, 2-thenyl, 3-thenyl, tetrahydro-2-thenyl a tetrahydro-3-thenyl.

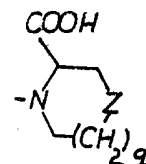
Výhodným významem R₃ ve vzorci I je atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, jako methyl, propyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl a oktyl, alkenyl o 3 až 6 atomech uhlíku, jako allyl, alkynyl o 3 až 6 atomech uhlíku, jako 2-propinyl, alkoxyalkyl o 2 až 6 atomech uhlíku, jako 2-methoxyethyl, 2-methoxypropyl, 2-ethoxyethyl a 3-methoxypropyl, alkylthioalkyl o 2 až 6 atomech uhlíku, jako 2-ethylthioethyl a 2-methylthioethyl, alkylsulfanylalkyl o 2 až 6 atomech uhlíku, jako 2-methylsulfinyethyl, hydroxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, jako 2-hydroxyethyl a 3-hydroxybutyl, karboxyalkyl o 2 až 7 atomech uhlíku, jako 1-karboxybutyl, alkoxykarbonylalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, jako 2-ethoxykarbonylethyl, aralkyl o 7 až 10 atomech uhlíku, jako benzyl a fenethyl, α-karboxyaralkyl o 8 až 12 atomech uhlíku, jako

ko α-karboxyfenethyl, cykloalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, jako cyklopropyl, cyklohexyl a cykloheptyl, cykloalkylalkyl o 4 až 10 atomech uhlíku, jako cyklohexylmethyl, furfuryl, tetrahydrofurfuryl, 3-furylmethyl, tetrahydro-3-furylmethyl, 2-thenyl, 3-thenyl, tetrahydro-2-thenyl a tetrahydro-3-thenyl.

Vhodným významem R₄ ve vzorci I je alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, jako methyl, a propyl, karboxyl, alkoxykarbonyl o 2 až 5 atomech uhlíku, jako ethoxykarbonyl, aralkyl o 7 až 10 atomech uhlíku, jako benzyl, a na jádře substituovaný benzyl, kde substituentem je alkoxy o 1 až 3 atomech uhlíku, jako 4-methoxybenzyl.

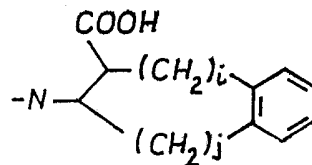
Vhodným významem R₇ ve vzorci I je atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, propyl a isopropyl, fenyl a karboxyl a vhodnou polohou R₇ je 2, 4 nebo 6.

Vhodnými skupinami



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

Vhodnými skupinami

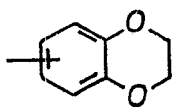


jsou 2-karboxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinolinyl, 3-karboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinyl, 1-karboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinyl, 2-karboxy-1-indolinyl a 1-karboxy-2-isoindolinyl.

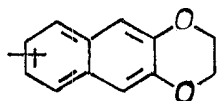
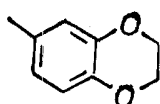
Vhodným významem R₂, R₅, R₈, R₉, R₁₀ a R₁₁ ve vzorci I je atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, terc.-butyl a oktyl, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, jako fenyl a m-tolyl, aralkyl o 7 až 10 atomech uhlíku, jako benzyl a 5-indanyl.

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

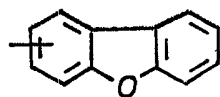
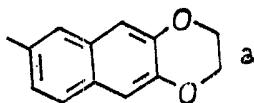
mech uhlíku, jako dimethylaminoskupina a diethylaminoskupina, fenyl, fenyl, substitovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, jako chloru, alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, jako methyl, ethyl a isopropyl a alkoxy o 1 až 5 atomech uhlíku, jako methoxy, aralkyl o 7 až 10 atomech uhlíku, jako fenethyl,



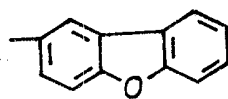
jako



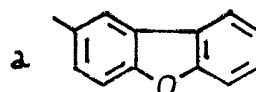
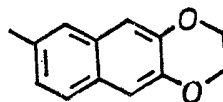
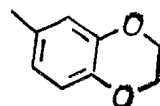
jako



jako



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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-pentylglycin,
 N^2 -(2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 ethylester N^2 -(2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycinu,
 benzylester N^2 -(2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycinu,
 N^2 -(2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butyl- β -alanin,
 N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-pentylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butyl- β -alanin,
 N^2 -(6-brom-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(6-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-pentylglycin,
 N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(5-dimethylamino-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-allylglycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-propinyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 ethylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu,
 oktylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin ve formě benzylesteru,
 3-methylfenylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu,
 5-indanylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)- β -alanin,

ethylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)- β -alaninu,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-N-(2-methoxyethyl)-N-(3-karboxypropyl)-L-argininamid,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-N-(2-methoxyethyl)-N-(3-terc.butoxykarbonylpropyl)-L-argininamid,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-N-(3-methoxypropyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(ethoxyethyl)- β -alanin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxypropyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin ve formě ethylesteru,
 N^2 -(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 ethylester N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu,
 N^2 -(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)- β -alanin,
 N^2 -(1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(5-chlor-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(6-chlor-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(7-methyl-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethyl-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,

N^2 -(5-dimethylamino-1-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(7-hydroxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-(2-methoxyethyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-(2-ethylthioethyl)glycin,
 N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-(2-methylthioethyl)glycin,
 N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-(2-methylsulfinylethyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-(2-hydroxyethyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-(3-hydroxybutyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-(1-karboxybutyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-(2-ethoxykarbonylethyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-benzylglycin,
 terc.butylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycinu,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-fenethylglycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-benzyl- β -alanin,
 terc.butylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl-N-benzyl- β -alaninu,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-fenethyl- β -alanin,
 N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-benzylglycin,
 N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-fenethylglycin,
 N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-benzyl- β -alanin,
 N^2 -(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-N-benzyl-
-N-(3-karboxypropyl)-L-argininamid,
 N^2 -(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-N-benzyl-
-N-(3-terc.butoxykarbonylpropyl)-L-
-argininamid,
 N^2 -(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-benzylglycin,
 N^2 -(2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-
-benzyl- β -alanin,

N^2 -(2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-
-benzylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl-N-fenethylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl-N-benzylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl-N-benzyl- β -alanin,
 N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-fenethylglycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-(α -karboxyfenethyl)glycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-cyklohexylmethylglycin,
 terc.butylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexyl-
methylglycinu,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-cykloheptylglycin,
 N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-cyklohexylglycin,
 N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-cyklohexylglycin,
 N^2 -(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-cyklohexylmethylglycin,
 N^2 -(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-cyklohexylmethyl- β -alanin,
 terc.butylester N^2 -(5-methoxy-1-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexyl-
methyl- β -alaninu,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-cyklohexylglycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-cyklohexyl- β -alanin,
 terc.butylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexyl-
- β -alaninu,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-N-
-cyklopropyl-N-(2-karboxypropyl)-L-
-argininamid,
 N^2 -(1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklo-
hexylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl-N-cyklohexylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl-N-cyklohexylmetylglycin,

N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-cyklohexylmethylglycin,
 N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-furfurylglycin,
 N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-tetrahydrofurfurylglycin,
 N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-furfurylglycin,
 terc.butylester N^2 -(7-methoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl-N-furfurylglycinu,
 N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-tetrahydrofurfurylglycin,
 N^2 -(5-dimethylamino-1-naftylsulfonyl)-L-
arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,
 N^2 -(5-chlor-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-tetrahydrofurfurylglycin,
 N^2 -(1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetra-
hydrofurfurylglycin,
 N^2 -(6,7-dimethyl-1-naftylsulfonyl)-L-
arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
arginyl-N-butylalanin,
 terc.butylester N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl-N-butylalaninu,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
arginyl-N-pentylalanin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
arginyl-N-benzylalanin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
arginyl-N-fenethylalanin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
arginyl-N-cyklohexylalanin,
 N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
arginyl-N-cyklohexylmethylalanin,
 N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
arginyl-N-propylalanin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
arginyl-N-(2-methoxyethyl)alanin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
arginyl-norvalin,

kyselina N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl-N-butylasparagová,
 diethylester kyseliny N^2 -(6,7-dimethoxy-
-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-
-butylasparagové,
 kyselina N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl-N-benzylasparagová,
 diethylester kyseliny N^2 -(6,7-dimethoxy-
-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-
-benzylasparagové,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
arginyl-N-methyl- β -fenylalanin,
 N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-
arginyl-N-(methyl- β -(4-methoxy-
fenyl)alanin,
 kyselina 1-[N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidin-
karboxylová,
 ethyl-1-[N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidin-
karboxylát,
 kyselina 1-[N^2 -(6-methoxy-2-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl]-2-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidin-
karboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidin-
karboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(5-methoxy-1-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-
-piperidinkarboxylová,
 ethyl-1-[N^2 -(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidin-
karboxylát,
 kyselina 1-[N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-
-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(6,7-diethoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-
-piperidinkarboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidin-
karboxylová,
 kyselina 1-[N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidin-
karboxylová,

kyselina 1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftyl-sulfonyl)-L-arginyl]-4-propyl-2-piperidinkarboxylová,

kyselina 1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftyl-sulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidinkarboxylová,

kyselina 1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftyl-sulfonyl)-L-arginyl]-6-methyl-2-piperidinkarboxylová,

kyselina 1-[N²-(7-methoxy-2-naftyl-sulfonyl)-L-arginyl]-2-methyl-2-piperidinkarboxylová

kyselina 1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftyl-sulfonyl)-L-arginyl]-3-piperidin-karboxylová,

methyl-1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftyl-sulfonyl)-L-arginyl]-3-piperidin-karboxylát,

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

kyselina 1-[N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-2,6-piperidin-dikarboxylová,

kyselina 1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftyl-sulfonyl)-L-arginyl]-4-fenyl-2-piperidin-karboxylová,

kyselina 1-[N²-(1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová,

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

kyselina 1-[N²-(2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidin-karboxylová,

ethyl-1-[N²-(2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidinkarboxylát,

kyselina 1-[N²-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl-sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová,

ethyl-1-[N²-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl-sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylát,

kyselina 1-[N²-(6-chlor-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidin-karboxylová,

kyselina 1-[N²-(5-dimethylamino-1-naftyl-sulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidin-karboxylová,

kyselina 1-[N²-(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidin-karboxylová,

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

kyselina 1-[N²-(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidin-karboxylová,

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

kyselina 1-[N²-(6-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidinkarboxylová,

kyselina 1-[N²-(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-2-hexamethylen-iminkarboxylová,

kyselina 4-[N²-(7-methoxy-2-naftyl-sulfonyl)-L-arginyl]-3-thiomorfolin-karboxylová,

4-[N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-3-karboxythiomorfolin-1-oxid,

kyselina 4-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftyl-sulfonyl)-L-arginyl]-3-morfolin-karboxylová,

kyselina 4-[N²-(7-methoxy-2-naftyl-sulfonyl)-L-arginyl]-3-morfolin-karboxylová,

kyselina 3-[N²-(7-methoxy-2-naftyl-sulfonyl)-L-arginyl]-4-thiazolidin-karboxylová,

kyselina 2-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftyl-sulfonyl)-L-arginyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-karboxylová,

kyselina 2-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftyl-sulfonyl)-L-arginyl]isoindolin-1-karboxylová,

N²-(4-chlorfenylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,

N²-(3,4,5-trichlorfenylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,

N²-tosyl-L-arginyl-N-butylglycin,

N²-(4-methoxyfenylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin,

N²-(3,4-dimethoxyfenylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,

N²-(3,4,5-trimethoxyfenylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin

N²-fenethylsulfonyl-L-arginyl-N-furfuryllycin,

N²-(1,4-benzodioxan-6-sulfonyl)-L-arginyl-
-N-(2-methoxyethyl)glycin,

N²-(6,7-ethylenedioxy-2-naftylsulfonyl)-L-
-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin a

kyselina 1-[N²-(2-dibenzofuranyl)-L-
-arginyl]-2-piperidinkarboxylová.

Ze sloučenin podle vynálezu jsou vzhle-
dem ke své vysoké antitrombotické účinnos-
ti a nízké toxicitě zvláště výhodné tyto látky:

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

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

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

ethylester N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfo-
nyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)-
glycinu,

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

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

N²-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-
-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,

N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-
-N-tetrahydrofurfurylglycin.

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

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

kyselina 1-[N²-(6,7-dimethoxy-2-naftyl-
sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-
-piperidinkarboxylová,

kyselina 1-[N²-(7-methoxy-2-naftylsulfo-
nyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidin-
karboxylová a

kyselina 1-[N²-(7-methoxy-2-naftylsulfo-
nyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidin-
karboxylová.

Vynález se rovněž týká způsobu výroby
farmaceuticky přijatelných solí těchto slou-
čenin.

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

Pokud jde o účinnost těchto sloučenin,
jsou sloučeniny v konfiguraci D účinnější

než sloučeniny v konfiguraci L a racemáty,
přestože i tyto formy mají určitou antitrom-
botickou účinnost. Svrchu uvedené slouče-
niny byly uvedeny pouze proto, aby byla
zřejmá různost struktury sloučenin podle vy-
nálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I tvoří adiční
solí s celou řadou anorganických i organic-
kých kyselin. Řada těchto látek, obsahujících
volnou karboxylovou skupinu, v nichž svr-
chu uvedené substituenty znamenají atom
vodíku, tvoří soli s velkým množstvím anor-
ganických i organických zásad.

Reakční produkty je možno izolovat ve
volné formě nebo ve formě jejich solí. Mi-
moto je možno tyto látky získat ve formě
farmaceuticky přijatelných adičních solí tak,
že se volné látky uvedou v reakci s kyseli-
nou, například chlorovodíkovou, bromovodí-
kovou, jodovodíkovou, dusičnou, sírovou, fos-
forečnou, octovou, citrónovou, maleinovou,
jantarovou, mléčnou, vinnou, glukonovou,
benzoovou, methansulfonovou, ethansulfono-
vou, benzensulfonovou, p-toluensulfonovou
apod. Obdobně je možno výsledný produkt
získat ve formě farmaceuticky přijatelné so-
li tak, že se některé z volných karboxylo-
vých kyselin uvedou v reakci se zásadou, na-
říklad hydroxidem sodným, hydroxidem
draselným, hydroxidem amonným, triethyl-
aminem, prokainem, dibenzylaminem, N,N'-
dibenzylethyldiaminem, N-ethylpiperidi-
nem apod.

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

Jak již bylo svrchu uvedeno, mají slouče-
niny obecného vzorce I a jejich soli vysokou
specifickou inhibiční účinnost proti trombi-
nu a současně malou toxicitu, takže je mož-
no je použít jako diagnostické látky pro sta-
novení trombinu v krvi a/nebo k zábraně a
prevenci trombózy.

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

Antitrombotická účinnost N²-arylsulfonyl-
-L-argininamidu podle vynálezu byla srovná-
vána s účinností známé antitrombotické lát-
ky, methylesteru N²-(p-tolylsulfonyl)-L-argi-
ninu stanovením doby srážlivosti, ovlivňova-
né fibrinogenem. Toto stanovení bylo prová-
děno tímto způsobem:

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

Okamžitě po promísení se reakční směs
přenesení z ledové lázně do lázně o teplotě
25 °C. Doba koagulace se měří jako doba od
přenesení do lázně o teplotě 25 °C do první

ho objevení fibrinových látek. V případě, že nebyla přidána žádná účinná látka, bylo toto období 50 až 55 sekund. Experimentální výsledky jsou uvedeny v tabulce I. Pod pojmem „koncentrace“, již je zapotřebí k dvojnásobnému prodloužení „koagulace“, znamená koncentraci účinné látky, která prodlouží dobu koagulace z 50 až 55 sekund na 100 až 110 sekund.

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

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

Hodnoty LD_{50} pro sloučeniny podle vynálezu jsou uvedeny v tabulce:

Sloučenina	LD_{50} (mg/kg)
N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin	>1500
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin	1900—2400
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-ethoxyethyl)- β -alanin	660—1000
N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin	2000
N^2 -(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin	>1500
N^2 -(6,7-dimethyl-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin	>1500
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-ethylthioethyl)glycin	>1000
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin	>1000

Sloučenina	LD_{50} (mg/kg)
N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin	>1000
N^2 -(5-methoxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin	>1000
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-fenethylglycin	>1500
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylglycin	>1500
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylmethylglycin	>1500
N^2 -(7-methyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfuryllyglycin	600
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfuryllyglycin	620
N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylalanin	>1500
N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyklohexylmethylalanin	>1500
kyselina 1-[N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidinkarboxylová	1500
ethyl-[1- N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidin-karboxylát	670—1000
1-[N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová kyselina	670—1000
kyselina 1-[N^2 -(1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová	700—1000
kyselina 1-[N^2 -(5-dimethylamino-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidin-karboxylová	700—1000
kyselina 4-[N^2 -(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-3-morfolinkarboxylová	>1000

	LD ₅₀ (mg/kg)
Sloučenina	
kyselina 2-[N ² -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová	>1000

a

kyselina 2-[N ² -(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-1-isoindolinkarboxylová	>1000
---	-------

Akutní toxicita byla stanovena intraperitoneálním podáním sloučenin obecného vzorce I myším samcům o hmotnosti 20 g v rozmezí 1 000 až 10 000 mg/kg tělesné hmotnosti.

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

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

Vynález bude osvětlen dále v příkladech.

Příklad 1

A. N^G-nitro-N²-(terc.butoxykarbonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)-glycin ve formě ethylesteru

K míchanému roztoku 28,3 g N^G-nitro-N²-(terc.butoxykarbonyl)-L-argininu ve 450 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 12,4 ml triethylaminu najednou a 12,4 ml isobutylchloromravenčanu, přičemž se teplota udržuje na hodnotě -5 °C. Po 15 minutách se přidá ještě 14,2 g ethylesteru N-(2-methoxyethyl)glycinu a směs se míchá 15 minut při teplotě -5 °C a pak se zahřeje na teplotu místnosti. Rozpouštědlo se odpaří, odparek se rozpustí ve 400 ml ethylacetátu a roztok

se postupně promývá 200 ml vody, 100 ml 5% roztoku hydrogenuhlitanu sodného, 100 ml 10% kyseliny citronové a 200 ml vody. Pak se ethylacetátový roztok vysuší bezvodým síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se odparek rozpustí ve 20 ml chloroformu a roztok se nanese na sloupec o rozměrech 80 X 6 cm s obsahem 500 g silikagelu v chloroformu. Sloupec se vymývá nejprve chloroformem a pak 3% methanolem v chloroformu. Frakce, vymyté druhým typem rozpouštědla se odpaří dosucha, čímž se ve výtěžku 63 % získá 25,8 g ethylesteru N^G-nitro-N²-(terc.butoxykarbonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu ve formě sirupu.

Infračervené spektrum v KBr má následující maxima při 3300, 1740, 1690 cm⁻¹.

B. N^G-nitro-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)-glycin ve formě ethylesterhydrochloridu

K míchanému roztoku 29,8 g ethylesteru N^G-nitro-N²-(terc.butoxykarbonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu v 50 ml ethylacetátu se přidá 80 ml 10% bezvodého roztoku kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu při teplotě 0 °C. Po 3 hodinách se k tomuto roztoku přidá 200 ml bezvodého ethyletheru, čímž vznikne viskózní olejovitý produkt.

Tento produkt se oddělí filtrací a promyje se bezvodým ethyletherem, čímž se ve formě amorfni pevné látky získá hydrochlorid ethylesteru N^G-nitro-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu v množství 24,1 g.

C. Ethylester N^G-nitro-N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu

K míchanému roztoku 4,0 g hydrochloridu ethylesteru N^G-nitro-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu ve 20 ml vody a 20 ml dioxanu se najednou přidá 2,5 g hydrogenkarbonátu sodného a 3,5 g 6,7-dimethoxy-2-naftalsulfonylchloridu ve 30 ml dioxanu při teplotě 5 °C a reakční směs se dále míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Na konci této doby se rozpouštědlo odpaří a odparek se rozpustí ve 40 ml chloroformu. Chloroformový roztok se promyje 10 ml roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1 N a 20 ml vody.

Chloroformový roztok se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Odparek se chromatografuje na 50 g silikagelu v chloroformu, sloupec se promývá chloroformem a vymývá 3% roztokem methanolu v chloroformu. Takto získané frakce se odpaří, čímž se ve formě amorfni pevné látky ve výtěžku 87 % získá 5,3 g ethylesteru N^G-nitro-N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu.

Spektrum v infračerveném světle má maxima KBr při 3240, 1740, 1630 cm⁻¹.

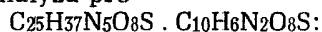
D. Ethylester N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu

K roztoku 3,00 g ethylesteru N^G-nitro-N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu v 50 ml ethanolu a 0,5 ml kyseliny octové se přidá 0,5 g platinové černi a směs se třepe ve vodíkové atmosféře 100 hodin při teplotě místnosti. Na konci této doby se ethanolový roztok zfiltruje k odstranění katalyzátoru a odpaří na olejovitý produkt. Dalším srážením směsí ethanolu a ethyletheru se ve výtěžku 91 % získá 2,53 g ethylesteru N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu.

Pro analytické účely se část produktu převede na flavianát s teplotou tání 185 °C.

Infračervené spektrum v KBr má maxima při 3375, 3200, 1740 cm⁻¹.

Analýza pro



vypočteno:

47,67 % C, 4,92 % H, 11,12 % N,

nalezeno:

47,64 % C, 4,81 % H, 11,12 % N.

E. N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin

Roztok 2,5 g ethylesteru N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu v 5 ml ethanolu a 7 ml 1 N hydroxidu sodného se míchá 30 hodin při teplotě místnosti. Na konci této doby se roztok zahustí na objem 5 ml a chromatografuje se na 80 ml iontoměničové pryskyřice o průměru zrn 200 až 300 mesh (Daiiaion^R SK 102 v H⁺ formě) ve vodě, sloupec se promyje vodou a vymývá se 3% roztokem hydroxidu amonného. Takto získané frakce se odpaří dosucha a odparek se čistí dalším srážením směsí ethanolu a ethyletheru, čímž se ve výtěžku 72 % získá ve formě amorfní pevné látky 1,32 g N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycinu.

Spektrum v infračerveném světle v KBr má maxima při 3380, 3180, 1630 cm⁻¹.

Analýza pro



vypočteno:

51,20 % C, 6,17 % H, 12,98 % N,

nalezeno:

50,93 % C, 6,02 % H, 12,63 % N.

Odpovídajícím způsobem je možno vyrobit tyto sloučeniny:

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

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

N²-(7-ethyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyethyl)glycin,

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

N²-(7-methoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-(3-cyklohexyl)propylglycin,

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

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

kyselina 2-[N²-(6,7-dimethyl-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]isoindolin-1-karboxylová,

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

kyselina 2-[N²-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová,

kyselina 2-[N²-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]isoindolin-1-karboxylová,

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

kyselina 1-[N²-(5-hydroxy-1-naftylsulfonyl)-L-arginyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

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

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

Příklad 2

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

Benzylester N^G-nitro-N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-fenethylglycinu se získá způsobem, popsaným v příkladu 1 a má teplotu tání 133 až 135 °C.

K roztoku 3,00 g benzylesteru N^G-nitro-N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-fenethylglycinu v 50 ml ethanolu a 0,5 ml kyseliny octové se přidá 0,5 g paládiové černi a směs se třepe na vodíkové atmosféře 100 hodin při teplotě místnosti. Na konci této doby se ethanolový roztok zfiltruje k odstranění katalyzátoru a odpa-

ří dosucha. Odparek se několikrát promyje bezvodým ethyletherem a pak se chromatografuje na 80 ml iontoměničové pryskyřice o průměru zrn 200 až 300 mesh (Daiaion^R SK 102 v H⁺ formě) ve vodě, sloupec se promývá vodou a pak se vymývá 3% roztokem hydroxidu amonného. Takto získané frakce se odpaří dosucha, čímž se ve výtěžku 70 % ve formě amorfni pevné látky získá 1,71 g N²-(6,7-dimethoxy-2-naftylsulfonyl)-L-arginyl-N-fenethylglycinu.

Spektrum v infračerveném světle v KBr má maxima při 3360, 3200, 1590 cm⁻¹.

Analýza pro
C₂₈H₃₅N₅O₇S:

vypočteno:

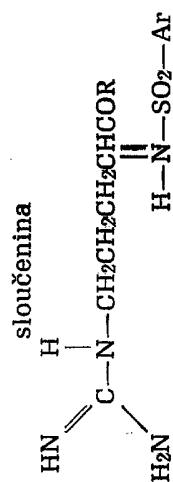
57,42 % C, 6,02 % H, 11,97 % N,

nalezeno:

57,09 % C, 6,06 % H, 11,74 % N.

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

TABULKA I



(I)

Konzentrace v μmol , nutná
k prodloužení doby
koagulace na dvojnásobek

Způsob výroby
podle příkladu číslo

Teplota tání $^{\circ}\text{C}$

Elementární analýza
horní údaj:
vypočteno [%],
dolní údaj:
nalezeno [%]

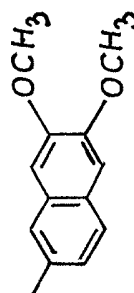
Spektrum v infračerveném
světle (KBr), cm^{-1}

Adiční skupina

R

Ar

Vzorek
číslo



—

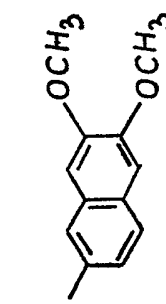
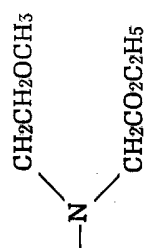
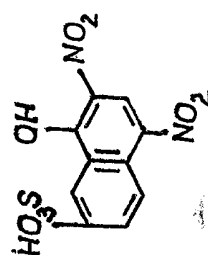
0,5

1

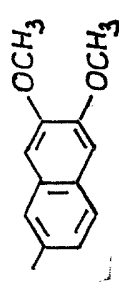
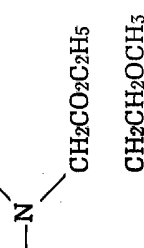
prášek

51,20 6,17 12,98
50,93 6,02 12,63

3380
3180
1630



14



15

—

2,5

1

prášek

52,07 6,37 12,67
52,21 6,04 12,51

3380
3200
1620

Spektrum v infračerveném
světle (KBr), cm⁻¹Elementární analýza
horní údaj:
vypočteno [%],
dolní údaj:
nalezeno [%]
C H N

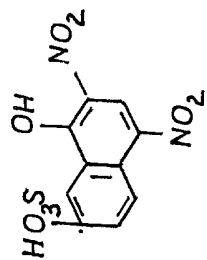
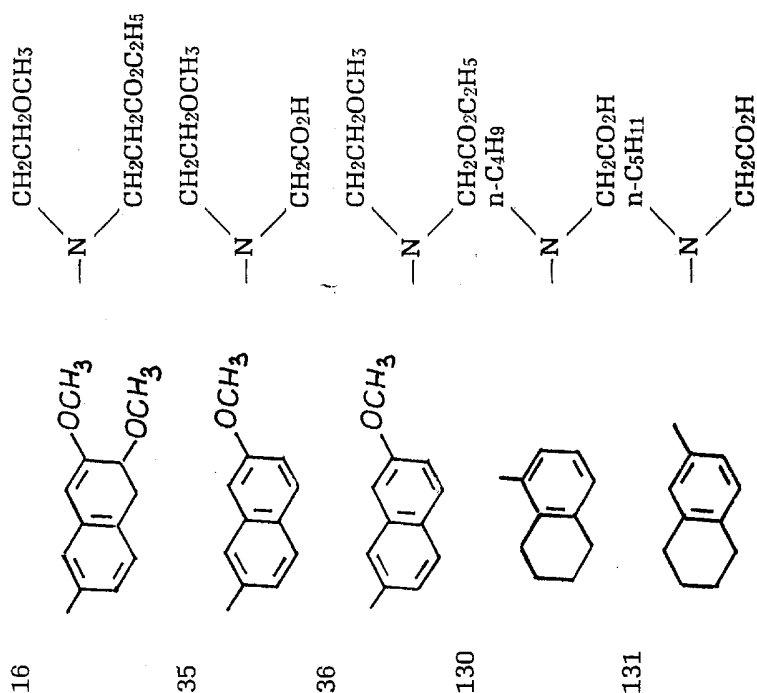
Teplota tání [°C]

Způsob výroby
podle příkladu čísloKoncentrace v μ mol, nutná
k prodloužení doby
koagulace na dvojnásobek

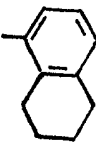
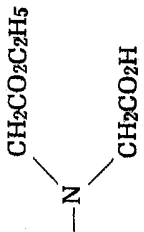
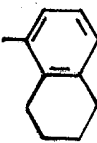
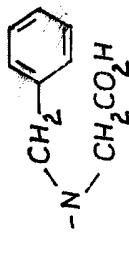
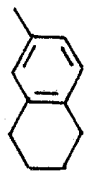
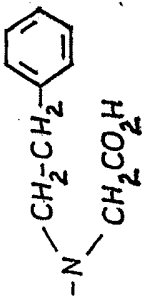
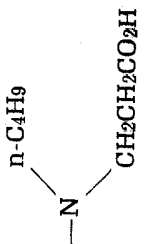
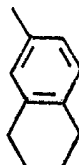
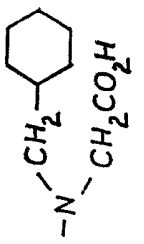
Adiční skupina

R

Ar

Vzorek
číslo

1	prášek	53,69	6,76	12,04	3380
		53,53	6,69	12,38	3200
					1740
1	prášek	51,86	6,13	13,75	3370
		51,72	6,11	13,63	3160
					1620
1	158 až 160	47,94	4,85	11,51	3375
		47,83	4,80	11,43	3200
					1740
2	210 až 213	54,86	7,33	14,54	3350
		54,72	7,21	14,27	1630
2	120 až 130	55,73	7,52	14,13	3350
		55,82	7,50	14,01	1630

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno [%], dolní údaj: nalezeno [%]			Spektrum v infračerveném světle (KBr), cm^{-1}
							C	H	N	
132			—	10	2	108 až 110	52,15 52,21	6,88 6,71	14,48 14,52	3300 (široký) 1630
133			—	30	2	prášek	58,23 58,01	6,45 6,35	13,58 13,46	3300 (široký) 1635
134			—		2	prášek	58,96 58,91	6,66 6,79	13,22 13,15	3200 (široký) 1635
135			—		2	prášek	55,73 55,81	7,52 7,40	14,13 14,10	3300 (široký) 1630
136			—		2	170 až 173	57,56 57,41	7,54 7,39	13,43 13,50	3335 1630

Spektrum v infračerveném
světle (KBr), cm⁻¹Elementární analýza
horní údaj:
vypočteno [%],
dolní údaj:
nalezeno [%]

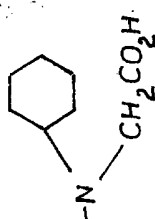
Teplota tání [°C]

Způsob výroby
podle příkladu čísloKoncentrace v μ mol, nutná
k prodloužení doby
koagulace na dvojnásobek

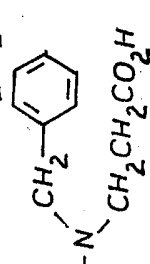
Adiční skupina

R

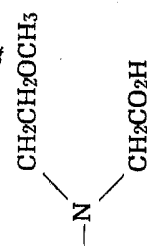
Ar

Vzorek
číslo

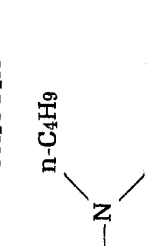
137



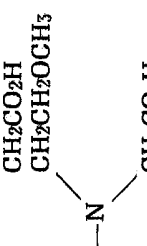
138



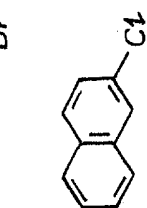
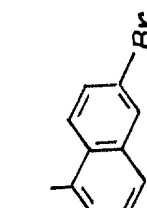
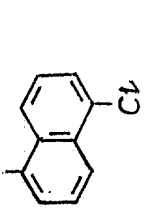
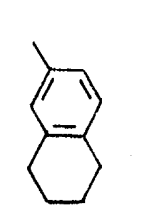
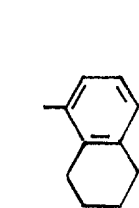
139



140



141



—

—

—

—

—

Spektrum v infračerveném
světle (KBr), cm^{-1}

Koncentrace v μmol , nutná
k prodloužení doby
koagulace na dvojnásobek

Způsob výroby
podle příkladu číslo

Teplota tání $^{\circ}\text{C}$

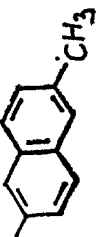
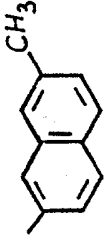
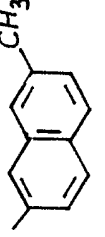
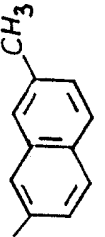
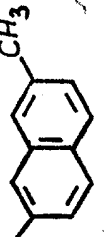
Elementární analýza
horní údaj:
vypočteno [%],
dolní údaj:
nalezeno [%]

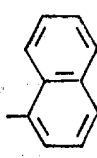
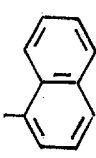
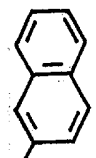
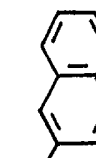
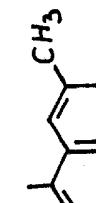
R

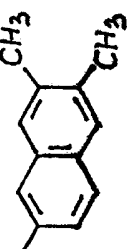
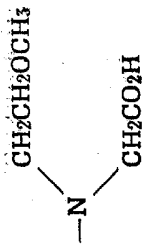
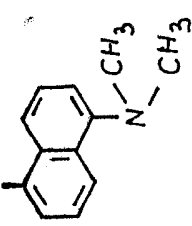
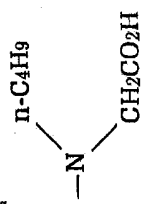
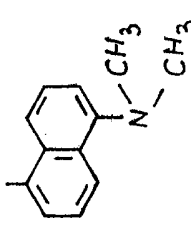
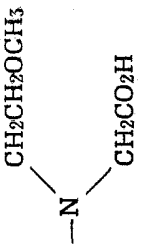
Adiční skupina

Ar

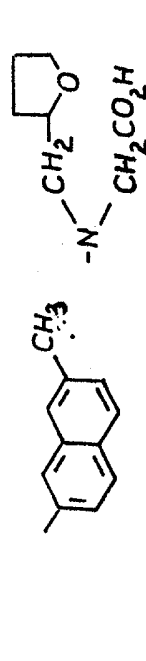
Vzorek
číslo

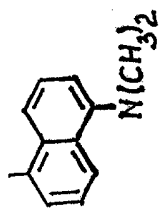
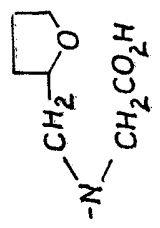
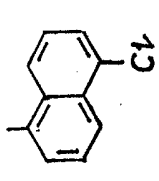
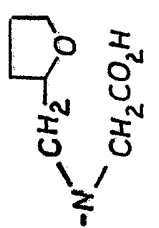
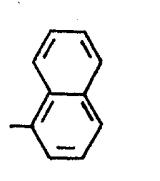
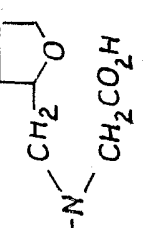
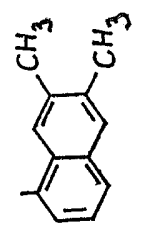
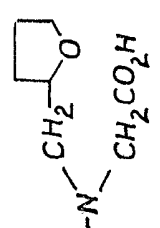
Vzorek číslo	Ar	Adiční skupina	R	Koncentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání $^{\circ}\text{C}$	Elementární analýza				Spektrum v infračerveném světle (KBr), cm^{-1}
							C	H	N		
142		—N— $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\text{n-C}_5\text{H}_{11}$	—		2	123 až 130	57,01	6,98	13,85	3300	
143		—N— $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\text{n-C}_4\text{H}_9$	—	0,3	2	prášek	56,88	6,71	13,65	1635	
144		—N— $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	—	0,2	2	prášek	56,19	6,77	14,25	3300	
145		—N— $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	—		2	prášek	56,00	6,50	14,00	3150	
146		—N— $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	—	14	2	prášek	53,53	6,33	14,19	3300	
							53,24	6,19	13,99	1630	
							60,09	6,16	12,93	3300	
							59,79	6,02	12,61	1630	
							58,73	7,01	13,17	3380	
							58,66	6,90	12,91	1635	

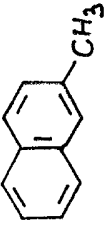
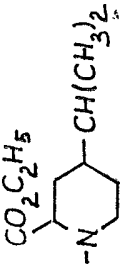
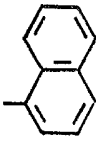
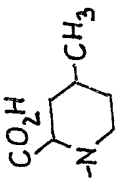
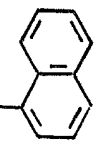
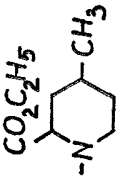
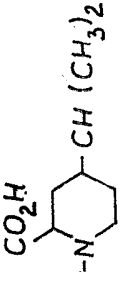
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání $^{\circ}\text{C}$	Elementární analýza horní údaj: vypočteno [%], dolní údaj: nalezeno [%]				Spektrum v infračerveném světle (KBr), cm^{-1}
							C	H	N		
147		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	—		2	147 až 150	52,59	6,10	14,61	3380	
148		$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	—		2	prášek	52,31	6,01	14,33	1640	
149		$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	—		2	prášek	57,23	6,61	13,91	3300 (šíroký)	
150		$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	—		2	prášek	58,69	5,71	13,69	3300 (šíroký)	
151		$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	—	20	2	prášek	58,79	5,55	13,39	1630	
		$\text{n-C}_4\text{H}_9$	—		2	prášek	56,19	6,77	14,25	3190 (šíroký)	
		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	—		2	prášek	55,95	6,58	13,97	1620	
		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	—		2	130 až 135	53,53	6,33	14,19	3350	
		$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	—		2		53,28	6,19	13,97	1640	

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání $^{\circ}\text{C}$	Elementární analýza horní údaj: vypočteno [%], dolní údaj: nalezeno [%]			Spektrum v infračerveném světle (KBr), cm^{-1}
							C	H	N	
152			—	10	2	152 až 157	54,42	6,55	13,80	3350
153			—	4	2	prášek	55,36	6,97	16,14	3380
154			—		2	prášek	55,10	6,76	16,07	1630
							52,86	6,56	16,08	
							52,71	6,29	16,07	

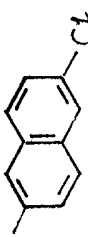
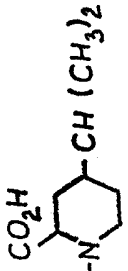
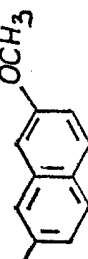
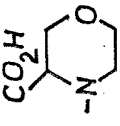
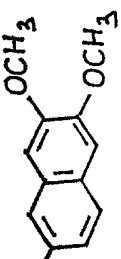
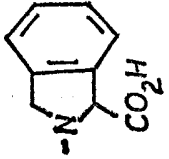
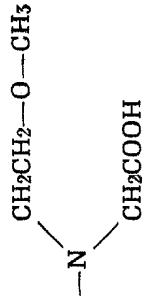
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno [%], dolní údaj: nalezeno [%]	C	H	N	Spektrum v infračerveném světle (KBr), cm^{-1}
--------------	----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

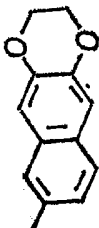
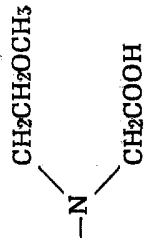
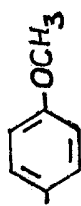
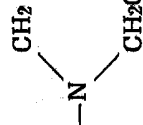
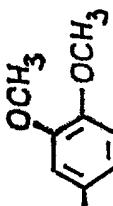
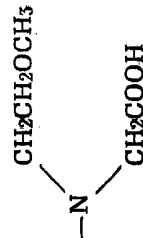
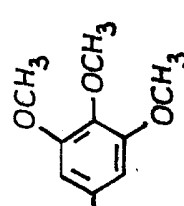
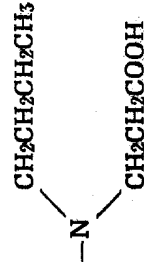


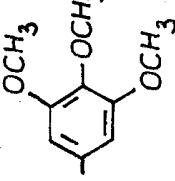
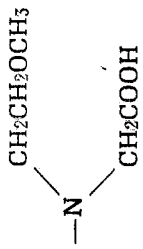
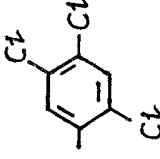
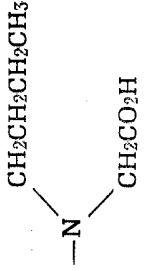
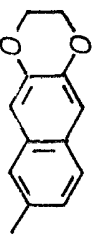
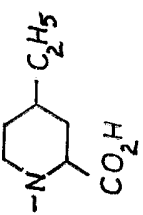
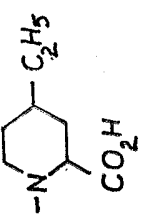
Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání $^{\circ}\text{C}$	Elementární analýza			Spektrum v infračerveném světle (KBr), cm^{-1}
							C	H	N	
							horní údaj: vypočteno [%], dolní údaj: nalezeno [%]			
166			$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$		2	prášek	53,28	6,62	13,81	3320 (široký) 1630 1140
167			—		2	prášek	51,15	5,60	12,97	3320 (široký) 1630 1380
168			—		2	prášek	54,64	6,18	13,85	3350 (široký) 1640 1350
169			—		2	prášek	53,36	6,00	13,58	3350 (široký) 1630 1380 1140
							56,27	6,61	13,12	
							55,98	6,78	13,24	

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání $^{\circ}\text{C}$	Elementární analýza horní údaj: vypočteno [%], dolní údaj: nalezeno [%]			Světlo (KBr), cm^{-1} Spektrum v infračerveném	
							C	H	N		
178			CH_3COOH		1	prášek	58,13	7,32	11,30	1730 (široký)	3380 1630
179			—	1	1	prášek	56,42	6,38	14,31	3350 (široký)	1620 1160
180			CH_3COOH		1	prášek	56,13	6,80	12,12	3400 (široký)	1740 1630
181			—	0,5	1	prášek	58,00	6,82	13,53	3350 (široký)	1620 1160

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Konzentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno [%], dolní údaj: nalezeno [%]			Spektrum v infračerveném světle (KBr), cm^{-1}
							C	H	N	
182			CH ₃ COOH		1	prášek	57,50	7,15	11,56	3350 (široký) 1730 1620
183			—	0,35	1	prášek	55,58	6,61	16,21	3350 (široký) 1620 1140
184			—		1	prášek	55,96	7,15	14,19	3350 (široký) 1620 1150
185			CH ₃ COOH		1	prášek	55,74	7,45	12,04	3400 (široký) 1730 1625

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání [°C]	Elementární analýza horní údaj: vypočteno [%], dolní údaj: nalezeno [%]			Spektrum v infračerveném světle (KBr), cm^{-1}
							C	H	N	
186			—		1	prášek	54,38	6,21	12,69	3300 (široký) 1625
189			—		1	prášek	54,08	5,91	12,39	1625
195			—		1	prášek	52,06	5,76	13,80	3320 1620 1390 1155
217			—	1,5	2	prášek	56,93	5,49	12,30	3360 1625 1260 1150
							57,12	5,43	12,14	
							46,81	6,00	14,37	3400 3300 1630
							46,63	5,94	14,23	

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání $^{\circ}\text{C}$	Elementární analýza horní údaj: vypočteno [%], dolní údaj: nalezeno [%]				Spektrum v infračerveném světle (KBr), cm^{-1}
							C	H	N		
218			—		2	prášek	51,38	5,82	13,03	3380 3300 1630	
224			—		2	prášek	53,76	5,95	14,25	3400 3200 1635	
225			—		2	prášek	46,62	6,38	14,31	3350 3150 1630	
226			—		2	prášek	49,71	7,02	13,18	3250 (šíroký) 3150 1630	
							49,84	7,26	13,36		

Vzorek číslo	Ar	R	Adiční skupina	Koncentrace v μmol , nutná k prodloužení doby koagulace na dvojnásobek	Způsob výroby podle příkladu číslo	Teplota tání $^{\circ}\text{C}$	Elementární analýza horní údaj: vypočteno [%], dolní údaj: nalezeno [%]			Spektrum v infračerveném světle (KBr), cm^{-1}
							C	H	N	
227			—		2	prášek	46,24	6,40	13,48	3320 3150 1630
231					2	prášek	40,71	4,95	13,19	3360 3150 1620
232			—		1	prášek	55,59	6,29	12,47	3350 3150 1620
233			—		1	prášek	57,43	6,13	12,88	3350 3130 1615

Spektrum v infračerveném
světle (KBr), cm^{-1}

Elementární analýza
horní údaj:
vypočteno [%],
dolní údaj:
nalezeno [%]

C H N

Teplota tání [°C]

Způsob výroby
podle příkladu číslo

Koncentrace v μmol , nutná
k prodloužení doby
koagulace na dvojnásobek

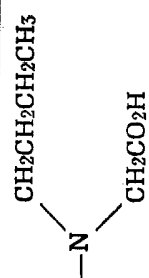
Adiční skupina

R

Ar

Vzorek
číslo

234 Clc1ccc(cc1)N(CCOC(=O)O)CC



2

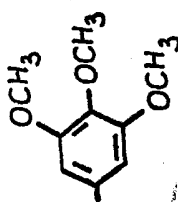
prášek

6,11

46,80

3375

235



1

prášek

6,86

50,82

3360

3120

1620

12,89

50,71

12,57

Příprava A

Arylsulfonylchloridy

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

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

B. 6,7-dimethoxy-2-naftalensulfonylchlorid

K míchané suspenzi 50 g jemně rozptýleného 6,7-dimethoxy-2-naftalensulfonátu sodného ve 100 ml dimethylformamidu se po kapkách přidá 62,2 ml thionylchloridu při teplotě místnosti. Po 30 minutách se reak-

ní směs vlije do 1 litru vody s ledovou drtí a vzniklá sraženina se oddělí filtrací a rozpustí ve 250 ml benzenu. Benzenový roztok se několikrát promyje vodou a pak se vysuší bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří dosucha ve vakuu a odparek se nechá překrystalovat ze směsi benzenu a n-hexanu v poměru 1 : 1, čímž se získá 32 g 6,7-dimethoxy-2-naftalensulfonylchloridu o teplotě tání 127,5 až 129,5 °C.

Analýza pro
 $C_{12}H_{11}O_4SCl$:

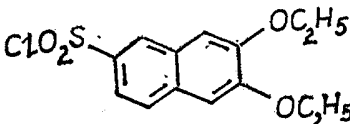
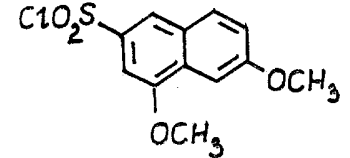
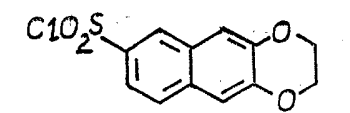
vypočteno:

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

nalezeno:

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

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

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

Příprava B

Deriváty aminokyselin

A. Terc.butylester N-butylglycinu

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

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

Obdobným způsobem byly získány následující terc.butylestery aminokyselin, které dosud nebyly popsány v literatuře. Postup je v podstatě shodný se způsobem podle publikace A. J. Speziale et al., J. Org. Chem. **25**, 731 (1960).

Číslo	Derivát aminokyseliny	Teplota varu °C/Pa
1	$\begin{array}{c} \text{[CH}_2\text{]}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{HN} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	95/2666
2	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)}_2 \\ \diagup \\ \text{HN} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	65/666,6
3	$\begin{array}{c} \text{[CH}_2\text{]}_4\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{HN} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	89 až 90/333,3
4	$\begin{array}{c} \text{[CH}_2\text{]}_5\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{HN} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	83 až 85/200
5	$\begin{array}{c} \text{[CH}_2\text{]}_7\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{HN} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	125 až 130/533,3
6	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \\ \text{HN} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	61 až 62/266,6
7	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \\ \text{HN} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	94/400
8	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \\ \text{HN} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	60 až 63/400
9	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \\ \text{HN} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	95 až 97/666,6
10	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{HN} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	102/533,3
11	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{-} \langle \text{benzene ring} \rangle \\ \diagup \\ \text{HN} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	166/1333,2

Číslo	Derivát aminokyseliny	Teplota varu °C/Pa
12	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	106 až 109/200
13	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	97/333,3
14	$\begin{array}{c} \text{HN} \text{---} \triangle \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	101/666,6
15	$\begin{array}{c} \text{HN} \text{---} \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	101/666,6
16	$\begin{array}{c} \text{HN} \text{---} \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	103/533,3
17	$\begin{array}{c} \text{HN} \text{---} \text{C}_7\text{H}_{13} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	129 až 130/1066,6
18	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{---} \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	145/1999,8
19	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{---} \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	136/1333,2
20	$\begin{array}{c} \text{[CH}_2\text{]}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	93/3466,4
21	$\begin{array}{c} \text{[CH}_2\text{]}_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	110/3599,7

Číslo	Derivát aminokyseliny	Teplota varu °C/Pa
22	$ \begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_4\text{CH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	124/3466,4
23	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	88 až 90/800
24	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-} \langle \text{benzene ring} \rangle \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	116 až 118/266,6
25	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{-} \langle \text{benzene ring} \rangle \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	167/2133,2
26	$ \begin{array}{c} \langle \text{cyclohexane ring} \rangle \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	125/2133,2
27	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-} \langle \text{cyclohexane ring} \rangle \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	141/1999,8
28	$ \begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} $	89/400
29	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-} \langle \text{furan ring} \rangle \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} $	111/133,3
30	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-} \langle \text{tetrahydrofuran ring} \rangle \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} $	91 až 92/133,3

Číslo	Derivát aminokyseliny	Teplota varu °C/Pa
31	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	115/266,6
32	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	82 až 84/266,6
33	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOCH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	150/66,7
34	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	95 až 96/266,6
35	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CH} \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	

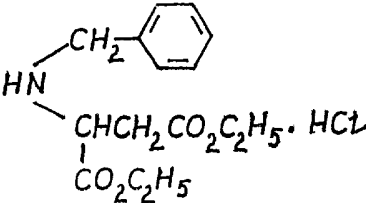
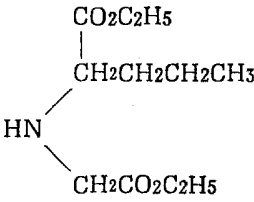
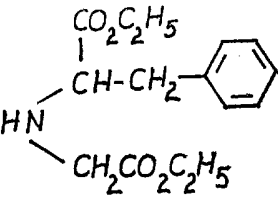
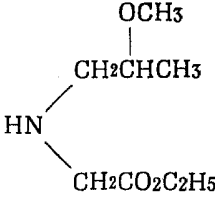
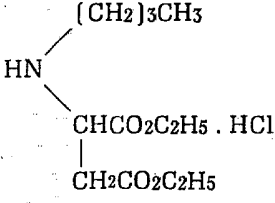
B. Ethylester N-(2-methoxyethyl)glycinu

K míchanému roztoku 165,2 g 2-methoxyethylaminu a 202,4 g triethylaminu v 1 litru benzenu se přidá po kapkách roztok 334,0 g ethylbromacetátu ve 200 ml benzenu v průběhu 1 hodiny při teplotě místnosti. Na konci této doby se směs zahřeje na 2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem k dovršení reakce. Po zchlazení se triethylaminhydrobromid oddělí filtrací a promyje ben-

zenem. Po odstranění rozpouštědla se produkt destiluje ve vakuu, čímž se ve výtěžku 75,3 % získá 242,8 g ethylesteru N-(2-methoxyethyl)glycinu o teplotě varu 73 až 75 °C při tlaku 533,3 Pa.

V literatuře dosud nepopsané následující ethylestery aminokyselin byly získány stejným způsobem, který je v podstatě totožný se způsobem podle publikace A. J. Speziale a další, J. Org. Chem., **25**, 731 (1960).

Číslo	Aminokyselina ve formě	Teplota tání nebo teplota varu °C/Pa
1	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	57 až 58/400
2	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	63 až 64/400
3	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{---} \text{O} \text{---} \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{HN} \quad \quad \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	91 až 93/266,6

Číslo	Aminokyselina ve formě	Teplota tání nebo teplota vvaru °C/Pa
4		101 až 102
5		113 až 116/400
6		116 až 117/133,3
7		78 až 80/266,6
8		

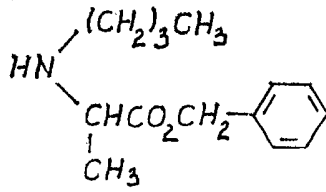
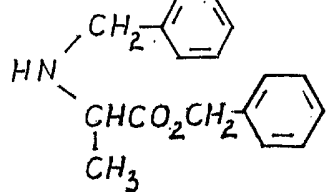
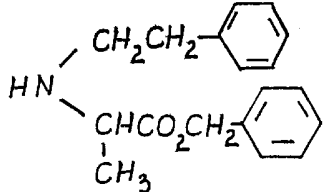
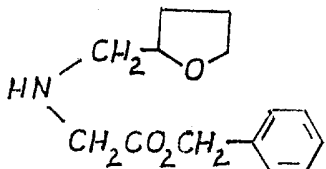
C. p-toluensulfonát benzylesteru N-(2-methoxyethyl)glycinu

K roztoku 55,8 g terc.butylesteru N-(2-methoxyethyl)glycinu ve 200 ml benzenu se přidá 63,8 g benzylalkoholu a 72,9 g kyseliny p-toluensulfonové ve formě monohydrátu. Směs se zahřívá 10 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem za současného odstraňování vody Dean-Starkovým nástavcem. Na konci této doby se roztok odpaří ve va-

kuu a k odparku se přidá 300 ml bezvodého ethyletheru. Po 2 hodinách stání při teplotě místnosti se vzniklá sraženina odfiltruje, promyje bezvodým ethyletherem a nechá překrystalovat z ethylacetátu, čímž se ve výťažku 85 % získá 99,2 g p-toluensulfonátu benzylesteru N-(2-methoxyethyl)glycinu o teplotě tání 95 až 96 °C.

Následující p-toluensulfonáty benzylesteru aminokyselin, dosud nepopsané v literatuře, je možno získat svrchu uvedeným postupem.

Číslo	p-toluensulfonát benzylesteru aminokyseliny	Teplota tání °C
1	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{---} \langle \text{benzene ring} \rangle \end{array}$	97 až 99
2	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{---} \langle \text{benzene ring} \rangle \end{array}$	122 až 124
3	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)}_2 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{---} \langle \text{benzene ring} \rangle \end{array}$	94 až 95
4	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{---} \langle \text{benzene ring} \rangle \end{array}$	66 až 68
5	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_4\text{CH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{---} \langle \text{benzene ring} \rangle \end{array}$	101 až 102
6	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{---} \langle \text{benzene ring} \rangle \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{---} \langle \text{benzene ring} \rangle \end{array}$	140 až 143
7	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{---} \langle \text{benzene ring} \rangle \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{---} \langle \text{benzene ring} \rangle \end{array}$	154 až 156
8	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{---} \langle \text{benzene ring} \rangle \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{---} \langle \text{benzene ring} \rangle \end{array}$	133 až 135
9	$\begin{array}{c} \langle \text{cyclohexane ring} \rangle \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{---} \langle \text{benzene ring} \rangle \end{array}$	133 až 135
10	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{---} \langle \text{cyclohexane ring} \rangle \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{---} \langle \text{benzene ring} \rangle \end{array}$	133 až 138
11	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{CH(CH}_3\text{)CO}_2\text{CH}_2\text{---} \langle \text{benzene ring} \rangle \end{array}$	103 až 106

Číslo	p-toluensulfonát benzylesteru aminokyseliny	Teplota tání °C
12		92 až 94
13		123 až 126
14		119 až 123
15		130 až 131

Příprava C

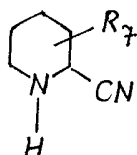
Kyseliny 2-piperidinkarboxylové a jejich estery

A. 4-Methyl-2-piperidinkarbonitril

K 500 g 10% roztoku chlornanu sodného, zchlazeného v ledové lázni se po kapkách přidá roztok 33,6 g (0,21 molu) 4-methylpiperidinacetátu v 10 ml vody v průběhu 1 hodiny. Na konci této doby se reakční produkt dvakrát extrahuje 500 ml etheru a vysuší se bezvodým síranem sodným. Po odpaření ethyletheru se zbytek po kapkách přidá k roztoku 11,8 g (0,21 molu) hydroxidu draselného ve 100 ml 96% ethanolu. Postup se provádí při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Pak se směs stejným způsobem zahřívá ještě 10 minut. Ethanol se odpaří a odparek se rozpustí v 50 ml roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 2 M a pak se extrahuje etherem.

Etherová vrstva se vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří. Odparek se přidá za chlazení ledem k roztoku 27 g (1 mol) kyanovodíku a 25 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové ve 300 ml vody. Roztok se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny a pak se alkalizuje přidáním hydroxidu sodného. Reakční produkt se extrahuje etherem, vysuší bezvodým síranem sodným a destiluje za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 66 % získá 17 g 4-methyl-2-piperidinkarbonitrilu o teplotě varu 96 až 97 °C při tlaku 1333,2 Pa.

Svrchu uvedeným způsobem je možno získat ještě následující 2-piperidinkarbonitrily, které dosud nebyly v chemické literatuře popsány. Tento postup je v podstatě shodný se způsobem, který byl popsán v následujících publikacích: Grondon a další, J. Chem. Soc., **1963**, 3898, Grondon a další, J. Chem. Soc., **1964**, 2448, R. Bonnett a další, J. Chem. Soc. **1959**, 2092 a H. Böhme a další Ber., **92**, 1613 (1959).



Číslo	R ₇	Teplota varu °C/Pa
1	4-CH ₂ CH ₃	105 až 106/1200
2	4-CH ₂ CH ₂ CH ₃	106/1066,6
3		104/533,3
4	2-CH ₃	

B. Hydrochlorid kyseliny 4-methyl-2-piperidinkarboxylové

Roztok 4-methyl-2-piperidinkarbonitrilu v 250 ml 6 N kyseliny chlorovodíkové se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 6 hodin. Po odpaření rozpouštědla se odparek nechá překrystalovat z vody, čímž se získá hydrochlorid kyseliny 4-methyl-2-piperidinkarboxylové.

C. Ethyl-4-methyl-2-piperidinkarboxylát

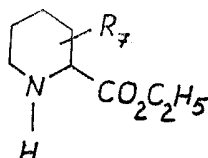
Roztok 13 g (0,072 molu) 4-methyl-2-piperidinkarboxylové kyseliny ve formě hydrochloridu a 50 ml thionylchloridu v 300 ml ethanolu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 4 hodiny. Na konci této doby se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a odparek se extrahuje roztokem chloroformu a nasyceným roztokem uhličitanu draselného. Chloroformová vrstva se vysuší bezvodým síranem sodným a chloroform se odpaří. Destilací odparku se ve výtěžku 60 %

získá 7,4 g ethyl-4-methyl-2-piperidinkarboxylátu o teplotě varu 76 až 77 °C/400 Pa.

D. p-toluensulfonát benzyl-4-methyl-2-piperidinkarboxylátu

Roztok 20 g (0,112 molu) hydrochloridu kyseliny 4-methyl-2-piperidinkarboxylové, 24 gramů (0,224 molu) benzylalkoholu a 25,6 g (0,134 molu) kyseliny p-toluensulfonové ve formě monohydrátu ve 100 ml benzenu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 5 hodin, přičemž se kontinuálně odvádí voda Dean-Starkovým nástavcem. Pak se rozpouštědlo oddestiluje a odparek se promyje směsí etheru a n-hexanu a nechá se překrystalovat, čímž se ve výtěžku 22 % získá 10 g p-toluensulfonátu benzyl-4-methyl-2-piperidinkarboxylátu, o teplotě tání 160 až 163 °C.

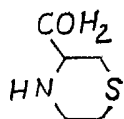
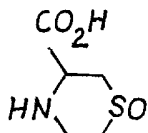
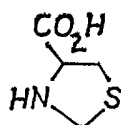
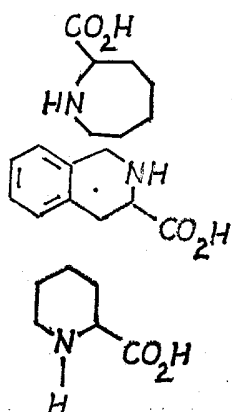
Obdobným způsobem je možno získat následující 2-piperidinkarboxyláty, které nebyly dosud v chemické literatuře popsány:



Číslo	R ₇	Adiční skupina	Teplota varu °C/Pa
1	4-CH ₂ CH ₃	—	82 až 84/467
2	4-CH ₂ CH ₂ CH ₃	HCl	
3		—	95 až 96/266,6
4	2-CH ₃	—	57/400

Hydrochlorid kyseliny morfolin-3-karboxylové o teplotě tání 200 až 202 °C byl rovněž připraven svrchu uvedeným způsobem.

Následující výchozí látky pro výrobu N²-arylsulfonyl-L-argininamidů je možno získat podle uvedených publikací:

J. Org. Chem., **29** 2203 (1964)J. Org. Chem., **29** 2203 (1964)J. Am. Chem. Soc., **59** 200 (1937)Zh. Obs. Chim., **9** 2245 (1973)Ber., **44** 2034 (1911)[D] nebo [L] Ber., **65** 927 (1932).

Methylestery nebo ethylestery těchto látek lze vyrobit běžným způsobem. Ethylthiomorfolin-3-karboxylát má teplotu varu 108 °C při tlaku 533,3 Pa.

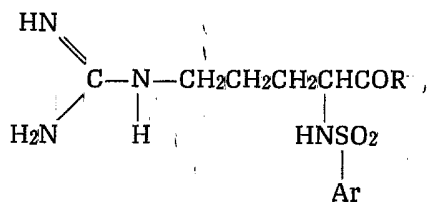
Diethylpiperidin-2,6-dikarboxyláthydrochlorid je možno získat běžnou esterifikací kyseliny piperidin-2,6-dikarboxylové. Tento ester má teplotu tání 184 až 186 °C. Kyselinu isoindolin-1-karboxylovou je možno vyrobit obdobným způsobem jako kyselinu isochino-

lin-3-karboxylovou. Tento postup byl popsán v Ber., **44** 2034 (1911). Ethylisoindolin-1-karboxyláthydrochlorid byl vyroben běžnou esterifikací kyseliny isoindolin-1-karboxylové a má teplotu tání 139 až 140,5 °C.

Způsob podle vynálezu byl sice podrobně popsán, každému odborníku je však zřejmé, že je možno provést ještě mnoho dalších změn a modifikací, které by rovněž spadaly do oboru vynálezu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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

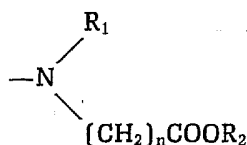


(I)

kde

R znamená

1.



kde

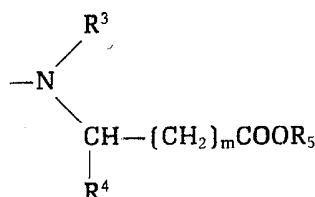
R₁ znamená alkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 10 atomech uhlíku, alkinyl o 3 až 10 atomech uhlíku, alkoxyalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkylthioalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkylsulfinylalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, hydroxyalkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, karboxyalkyl o 2 až 10 atomech uhlíku, alkoxykarbonylalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, alkylkarbonylalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, halogenalkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 15 atomech uhlíku, α-karboxyarakyl o 8 až 15 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, cykloalkylalkyl o 4 až 10 atomech uhlíku, furfuryl, tetrahydrofurfuryl, popř. substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo al-

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

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

n znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

2.



kde

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

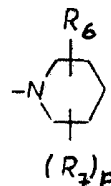
-2-cyklohexylmethyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, 2-thenyl, 3-thenyl, tetrahydro-2-thenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem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

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

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

m znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

3.



kde

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

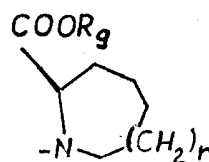
R₇ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, fenyl, alkoxy skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku nebo karboxy skupinu,

p je celé číslo 1 až 5,

R₈ je substituován v poloze 2 nebo 3,

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

4.

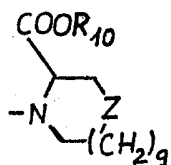


přičemž tato skupina je popřípadě substituována alespoň jedním alkylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku a/nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, kde

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

r znamená celé číslo 1, 2, 3 nebo 4,

5.



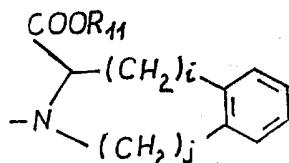
kde

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

Z znamená oxyskupinu, thioskupinu nebo sulfinylovou skupinu a

q znamená celé číslo 0 nebo 1,

6.



kde

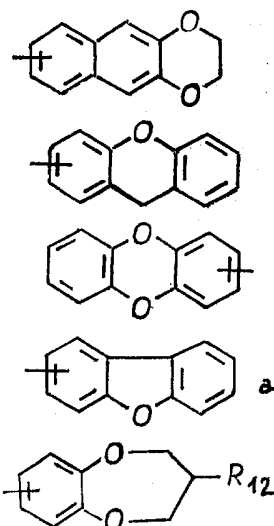
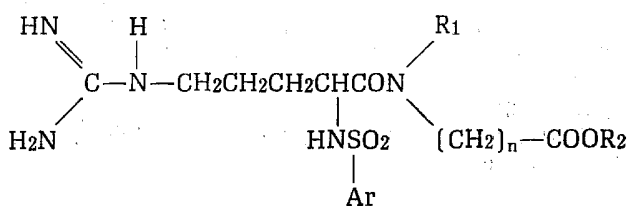
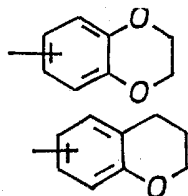
R₁₁ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, aralkyl o 7 až 12 atomech uhlíku a 5-indanyl,

i znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

j znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

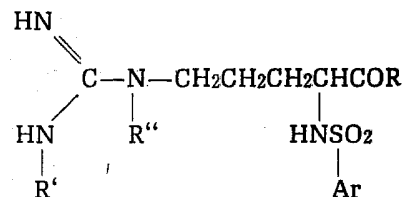
součet i + j je roven 1 nebo 2 a

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



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

R₁₂ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku nebo alkoxy o 1 až 10 atomech uhlíku, a farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se odstraní N^G-substituent z N^G-substituovaného-N²-arylsulfonyl-L-argininamidu obecného vzorce



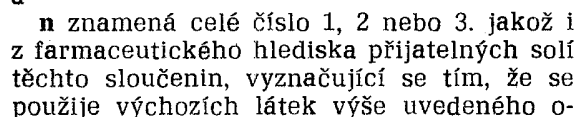
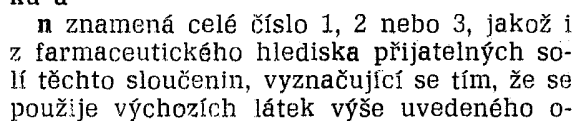
kde

R a Ar mají svrchu uvedený význam a

R' a R'' znamenají atom vodíku nebo ochrannou skupinu na guanidinové skupině, přičemž alespoň jeden z uvedených substituentů znamená tuto ochrannou skupinu, přičemž se uvádí ve styk N^G-substituovaný-N²-arylsulfonyl-L-argininamid s kyselinou, nebo se hydrolyzuje N^G-substituovaný-N²-arylsulfonyl-L-argininamid za přítomnosti katalyzátoru aktivujícího vodík ve vodíkové atmosféře a pak se popřípadě reakční směs hydrolyzuje.

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce

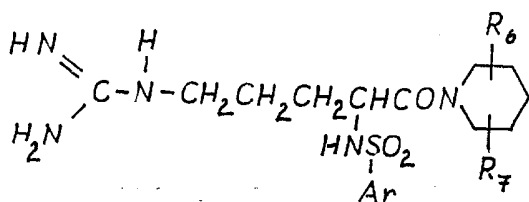
n znamená celé číslo 1, 2 nebo 3, jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se použije výchozích látek výše uvedeného o-



3. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce

4. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce

5. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce

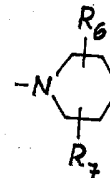


kde

Ar znamená naftyl, substituovaný alespoň jedním alkoxyem o 1 až 5 atomech uhlíku, R₇ znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

R₆ znamená skupinu —COOR₈, v níž R₈ znamená alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku nebo arylalkyl o 7 až 12 atomech uhlíku, přičemž R₇ může být substituován v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6

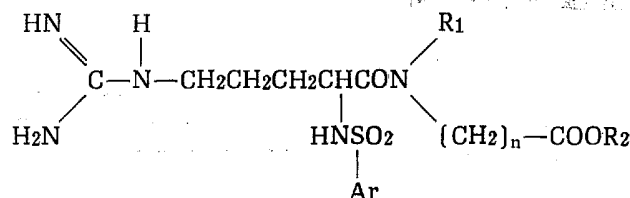
a R₆ v poloze 2, nebo 3, jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se použije výchozích látek výše uvedeného obecného vzorce, v němž Ar, R' a R'' mají svrchu uvedený význam a R znamená skupinu obecného vzorce



kde

R₆ a R₇ mají svrchu uvedený význam.

6. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce



kde

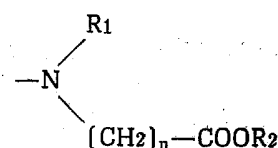
Ar znamená naftyl, substituovaný alespoň jednou alkoxykupinou o 1 až 5 atomech uhlíku,

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

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

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

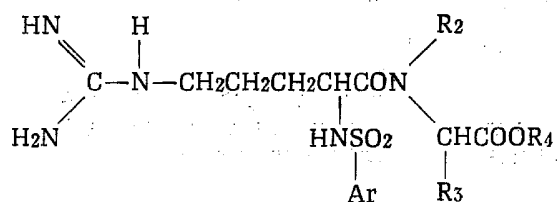
becného vzorce, v němž Ar, R' a R'' mají svrchu uvedený význam a R znamená skupinu obecného vzorce



kde

R₁, R₂ a n mají svrchu uvedený význam.

7. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce



kde

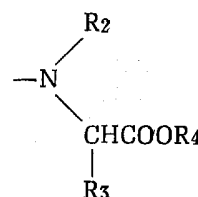
Ar znamená naftyl, substituovaný alespoň jednou alkoxykupinou o 1 až 5 atomech uhlíku,

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

R₃ znamená alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku a

R₄ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, arylalkyl o 7 až 12 atomech uhlíku nebo aryl o 6 až 10 atomech uhlíku,

jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se použije výchozích látek výše uvedeného vzorce, v němž Ar, R' a R'' mají svrchu uvedený význam a R znamená skupinu obecného vzorce

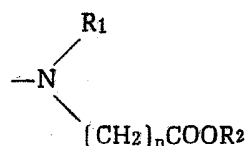


8. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce

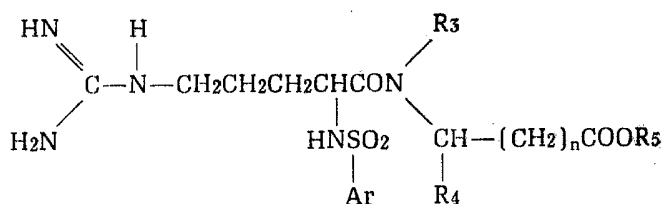
$$\begin{array}{c}
 \text{HN} \quad \quad \text{H} \quad \quad \quad \text{R}_1 \\
 \parallel \quad | \quad \quad \quad \diagup \\
 \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} - \text{CON} \\
 \diagdown \quad \quad \quad | \quad \quad \quad \diagdown \\
 \text{H}_2\text{N} \quad \quad \quad \text{HNSO}_2 \quad \quad \quad (\text{CH}_2)_n - \text{COOR}_2 \\
 \quad \quad \quad | \\
 \quad \quad \quad \text{Ar}
 \end{array}$$

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

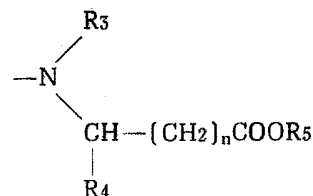
n znamená celé číslo 1, 2 nebo 3, jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se použije výchozích látek výše uvedeného obecného vzorce, v němž Ar, R' a R'' mají svrchu uvedený význam a R znamená skupinu obecného vzorce



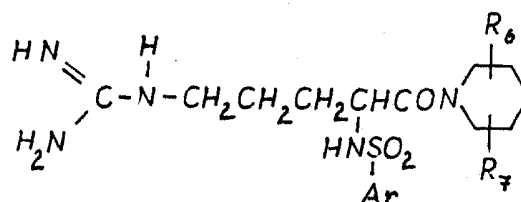
9. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce



R znamená skupinu obecného vzorce



10. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce

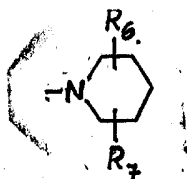


Ar znamená naftyl, 5,6,7,8-tetrahydronaftyl
nebo naftyl, substituovaný alespoň jedním

substituentem ze skupiny atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxyskupina, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku nebo dialkylaminoskupina o 2 až 20 atomech uhlíku,

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

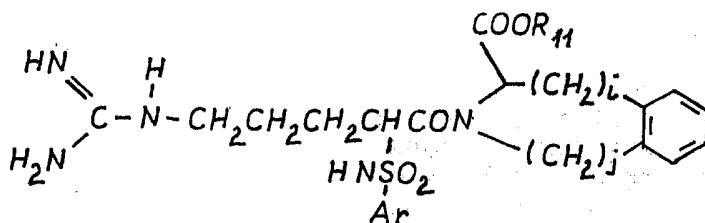
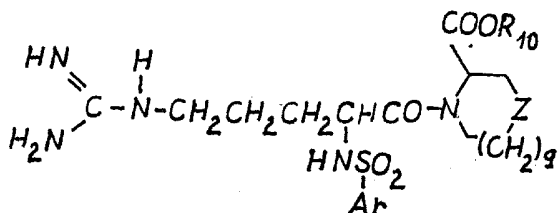
R₈ znamená skupinu —COOR₈, v níž R₈ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku nebo arylalkyl o 7 až 12 atomech uhlíku, přičemž R₇ je substituován v poloze 2, 3, 4, 5 nebo 6 a R₆ v poloze 2 nebo 3, vyznačující se tím, že se použije výchozích látek výše uvedeného obecného vzorce, v němž Ar, R' a R'' mají svrchu uvedený význam a R znamená skupinu obecného vzorce



kde

R₆ a R₇ mají svrchu uvedený význam.

11. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce



kde

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

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

j znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

i znamená celé číslo 0, 1 nebo 2 a

l plus j znamená 1 nebo 2,

jakož i z farmaceutického hlediska přijatel-

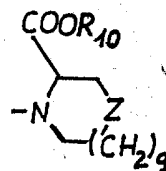
kde

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

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

Z znamená oxyskupinu, thioskupinu nebo sulfinylovou skupinu a

q znamená celé číslo 0 nebo 1, jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se použije výchozích látek výše uvedeného obecného vzorce, v němž Ar, R' a R'' mají svrchu uvedený význam a R znamená skupinu obecného vzorce

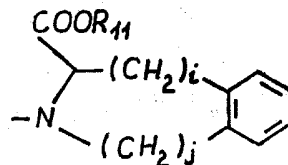


kde

R₁₀, Z a q mají svrchu uvedený význam.

12. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce

ných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se použije výchozích látek výše uvedeného obecného vzorce, v němž Ar, R' a R'' mají svrchu uvedený význam a R znamená skupinu obecného vzorce



kde

R₁₁, i a j mají svrchu uvedený význam.