



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 096 410** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 307/52, A 61 K 31/34**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 92004533/04, 09.12.1992

(30) Приоритет: 10.02.1992 JP 04-23848

(46) Дата публикации: 20.11.1997

(56) Ссылки: 1. JP, выложенная заявка N 59-139357, сер.3(2) - 53 [391], 1984. 2. JP, выложенная заявка N 61-22075, сер.3(2) - 10 [528], 1986.

(71) Заявитель:

Торий энд Ко., Лтд. (JP)

(72) Изобретатель: Тойоо Накаяма[JP],

Сейзо Тайра[JP], Хироюки

Кавамура[JP], Масаоки Сибую[JP], Масахиро Иваки[JP]

(73) Патентообладатель:

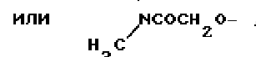
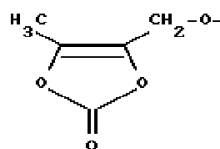
Торий энд Ко., Лтд. (JP)

(54) **АМИДИНОНАФТИЛ-ФУРАНКАРБОКСИЛАТНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫЕ СОЛИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТРИТА И НЕФРИТА**

(57) Реферат:

Амидинонафтил-фуранкарбоксилатные производные формулы 1, приведенной в описании, в которой А представляет собой простую связь или А означает низшую алкенилфенильную группу, низшую алкилфенильную группу, фенил-низшую алкенильную группу, фенил-низшую алкильную группу, фенильную группу, низший алкил или низший алкенил, который может иметь боковую цепочку, при условии, что эта боковая цепочка может образовывать 3-6-членное кольцо или боковая цепочка может иметь 5-6-членный цикл, циклогексильную группу или группу низший

алкил-карбамоил-низший алкил, и R означает гидроксильную группу, низшую алкоксигруппу, которая может иметь боковую цепочку, фенил-низшую алкоксигруппу, - OAl(OH)₂, аминогруппу,



или их фармацевтически приемлемые кислотные аддитивные соли являются новыми веществами и пригодны в качестве медикаментов. 2 с. и 10 з. п. ф-лы, 4 табл.



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 096 410** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 307/52, A 61 K 31/34**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 92004533/04, 09.12.1992

(30) Priority: 10.02.1992 JP 04-23848

(46) Date of publication: 20.11.1997

(71) Applicant:
Torij ehnd Ko., Ltd. (JP)

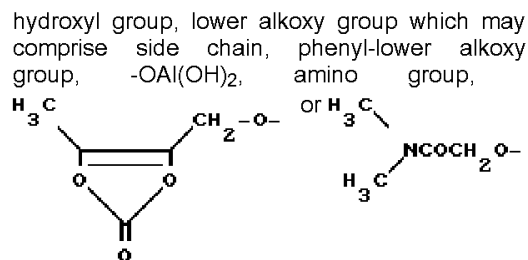
(72) Inventor: Tojoo Nakajama[JP],
Sejzo Tajra[JP], Khirajuki Kavamura[JP], Masaoki
Sibuja[JP], Masakhiro Ivaki[JP]

(73) Proprietor:
Torij ehnd Ko., Ltd. (JP)

(54) **AMIDINONAPHTHYL-FURAN CARBOXYLATE DERIVATIVES OR THEIR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE ACID ADDITIVE SALTS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF ARTHRITIS AND NEPHRITIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE:
amidinonaphthyl-furan carboxylate
derivatives have formula given in
specification where A is single bond or A is
lower alkenyl phenyl group, lower alkyl
phenyl group, phenyl-lower alkenyl group,
phenyl-lower alkyl group, phenyl group,
lower alkyl or lower alkenyl which may
comprise side chain which may produce
3-6-membered ring or side chain may comprise
5-6-membered ring, cyclohexyl group or lower
alkyl-carbamoyl-lower alkyl group. R is



EFFECT: novel compounds which are
available as drugs. 13 cl, 4 tbl

Изобретение относится к новым амидинонафтилфуранкарбоксилатным производным и их кислотным аддитивным солям и к фармацевтическим композициям, содержащим эти производные.

Известны различные аутоиммунные заболевания, включающие, например, системную красную волчанку, суставный ревматизм, склеродермию и др. Известными вообще медикаментами для лечения этих заболеваний в настоящее время являются стероидные агенты. Стероидные соединения весьма затруднительно использовать надлежащим образом. Например, неправильное использование стероидных соединений вызывает различные побочные эффекты, которые вызваны снижением иммунологических функций или атрофией надпочечников и в некоторых случаях окончательно приводит к смерти.

Обычно считается, что нефрит и аутоиммунные заболевания тесно связаны с протеазами и комплементом.

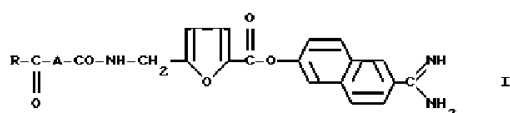
Известно, что амидинонафтил-фуранкарбоксилатные производные обладают активностью по ингибированию ферментов, таких как трипсин, плазмен, калликреин тромбин и др. могут ингибировать комплемент. Было предположено, что эти ингибиторы ферментов являются эффективными в качестве агентов для лечения панкреатита, заболеваний, связанных с кровоизлиянием, тромбоза или нефрита [1,2]

Однако хотя все эти вещества показали сильную противозспиматическую активность, они все же не являются удовлетворительными по своей эффективности и безопасности.

Целью этого изобретения являлось создание веществ, которые сильно ингибируют активность трипсина, плазмина, калликреина, тромбина или комплемента, не проявляют сильного побочного действия в отличие от стероидных агентов и обладают повышенной эффективностью при лечении нефрита и аутоиммунных заболеваний по сравнению с упомянутыми выше известными веществами.

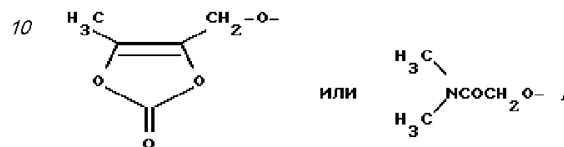
Все вещества, раскрытые в [1,2] не содержат ни карбоксильных кислотных групп, ни их производных на конце молекулы, противоположном амидинонафтольной группе.

Авторы настоящего изобретения превратили концевую часть таких веществ, противоположную амидинонафтольной группе, в карбоновую кислоту или ее производную. Таким образом, это изобретение относится к амидонанфтил-фуранкарбоксилатным производным формулы 1



в которой А представляет собой простую связь или А означает низшую алкенилфенильную группу, низшую алкилфенильную группу, фенил-низшую алкенильную группу, фенил-низшую алкильную группу, фенильную группу, низший алкил или низший алкенил, который может иметь боковую цепочку, при условии, что эта

боковая цепочка может образовывать 3-6-членное кольцо или боковая цепочка может иметь 5-6-членный цикл, циклогексильную группу или группу низший алкилкарбамоил-низший алкил, и R означает гидроксильную группу, низшую алкоксигруппу, которая может иметь боковую цепочку, фенил-низшую алкоксигруппу, -OА/ОН/2, аминогруппу



или их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

Соединения этого изобретения сильно ингибируют активность трипсина, плазмина, калликреина, тромбина или комплемента. Эти вещества, обладающие активностью ингибировать протеазу, могут быть использованы, например, в качестве стабилизаторов для предотвращения разложения скоплений крови, вызванного такой ферментативной активностью, при определении фибринопептида и др. относящихся к системе коагуляции крови.

Активности против ферментов: трипсина, плазмина, калликреина и тромбина

В табл. 1 приведены ингибирующие активности представительных соединений этого изобретения против трипсина, плазмина, калликреина, тромбина и комплемента. Величины в табл.1 представляют собой молярные концентрации /1C₅₀/ испытуемых веществ, которые на 50% ингибируют активность каждого фермента в отношении гидролиза TAME (метилового эфира тозиларгинина). Антитрипсиновая, антиплазминовая, антикалликреиновая и антитромбиновая активности были определены в соответствии с методом Мурамацу и др. /J.Biochem, 1965, т.58, с. 214/.

Активность против комплемента
Анти-С1

эстеразная /C/r, C/s/ активность была определена в соответствии с методом Окамуры и др. (J.Biochem. Biophys, Acta, 1973, 295, 252). Значения для C/r в табл.1

представляют собой молярные концентрации /1C₅₀/ испытуемых веществ, которые на 50% ингибируют активность C/r в отношении гидролиза AAME (метилового эфира ацетиларгинина). Значения

для C/s представляют собой молярные концентрации /1C₅₀/ испытуемых веществ, которые на 50% ингибируют активность C/s в отношении гидролиза АТЭЕ (этилового эфира ацетилтирозина).

В табл. 1 показаны активности представительных соединений этого изобретения анти-трипсиновая, анти-плазминовая, анти-калликреиновая, анти-тромбиновая и против комплемента.

Вещества этого изобретения могут быть введены различными методами, которые традиционно используются для

медикаментов, например, в таких приготовленных формах, как оральные препараты, инъекции, свечи, мази, кремы и др. Этими формами дозировки оральных препаратов могут быть, например, таблетки, капсулы, драже, порошки, пилюли, гранулы, растворы или суспензии. Эти формы дозировки могут содержать различные добавки, например связующие, такие как арабская камедь, желатин, сорбит, трагакант, поли/винилпирролидон/, поли/виниловый спирт/, гидроксипропилметил-целлюлоза, кристаллическая целлюлоза, натрийкарбоксиметил-целлюлоза и др. носители, такие как лактоза, сахароза, маннит, кукурузный крахмал, фосфат кальция, сорбит, кристаллическая целлюлоза и др. смазывающие вещества, такие как стеарат магния, мальк, полиэтиленгликоль, диоксид кремния и др. и измельчители, такие как картофельный крахмал, гидроксипропил-целлюлоза с низкой степенью замещения, кальцийкарбоксиметил-целлюлоза, натрийкарбоксиметил-крахмал и др. либо в отдельности, либо в сочетаниях. Мягкие капсулы могут также содержать традиционно используемые носители, такие как растительные масла, полиэтиленгликоль и др. маслянистые суспендирующие агенты, жидкие препараты и увлажняющие агенты, такие как поверхностно-активные вещества.

Этими жидкими препаратами могут быть, например, маслянистые или водные суспензии, сиропы, эликсиры и лиофилизированные продукты, которые могут быть повторно растворены в воде или др. добавляемые непосредственно перед использованием. Эти жидкие препараты могут содержать суспендирующие агенты, такие как метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, желатин, трагакант, поли/винилпирролидон/, поли/виниловый спирт/, гидроксипропилметил-целлюлоза, альгинат натрия и др. эмульгаторы, такие как лецитин, сорбитан, сложные эфиры жидких кислот, арабская камедь, трагакант и др. увлажняющие агенты, такие как сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты, сложные эфиры полиоксиэтилена и жирной кислоты, гидролизованное масло, конопляное масло, соевое масло, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, этиловый спирт и др. антисептики, такие как метиловый эфир п-гидроксibenзойной кислоты, пропиловый эфир п-гидроксibenзойной кислоты, сорбиновая кислота и др. и подсластители, такие как простые сиропы, сахароза, сорбит, маннит и др. каждый по отдельности, или в сочетании.

Ректальные препараты могут быть приготовлены путем использования маслянистых оснований, таких как масло какао, Витепсол, триглицерид и др. или водорастворимых оснований, таких как глицерин, глицерожелатин, Макрогол и др.

Когда вещества этого изобретения назначаются людям с целью терапевтического лечения, должна быть надлежащим образом установлена дозировка в зависимости от серьезности заболевания, возраста и веса пациента и других факторов. Когда вещество назначается людям для лечения аутоиммунных заболеваний или

нефрита, обычно оно вводится пациенту в дозе 1-400 мг в виде капсулы или таблетки, от 1 до 4 раз в сутки.

В качестве экспериментального примера лечения аутоиммунного заболевания дано описание эксперимента со стимулированным артритом и в качестве примера лечения нефрита эксперимент с нефритом Масуги.

Экспериментальный пример 1. Эффективность при лечении стимулированного артрита.

Известно, что стимулированный артрит представляет собой представительную модель аутоиммунного заболевания.

Методика эксперимента была следующей. Суспензию 0,6% *Micobacterium butyricum* в жидком парафине вводили крысам 0,1 мл (крысе) подкожно в подошву левой задней лапы, для того чтобы вызвать стимулированный артрит. Вещество настоящего изобретения назначалось перорально последовательно, начиная с 1 суток до индуцирования и до 13-х суток после индуцирования артрита. Эффективность соединений изобретения против индуцированного артрита оценивалась по опуханию, которое сопровождалось красными пятнами и подкожными затвердениями на передних лапах, задних лапах, хвосте, ушах и периферии глаз с течением времени /на 8, 10, 12, 14, 16 и 18-ые сутки после введения стимулятора/, выражая результаты в терминах множеств согласно методу Ф.Д.Вууда и др. /Int. Arch. Allergy, 1969, т. 35, с. 456-467/ и рассчитывая долю ингибирования относительно контрольной группы животных. Таким образом, повышенное значение доли ингибирования соответствует более высокой эффективности.

Полученные результаты представлены в табл. 2.

Экспериментальный пример 2. Эффективность при лечении нефрита Масуги.

Антисыворотку мозгового слоя почки крысы, 0,5 мл, полученную путем иммунизации кролика гомогенатом мозгового слоя почки крысы в сочетании с полным стимулятором Фрейнда, вводили крысе через хвостовую вену, для того, чтобы вызвать нефрит.

Вещество изобретения назначалось перорально в дозе 30 мг/кг. Используемыми контрольными веществами были известные вещества 1 и 11, показанные ниже и выбранные из веществ, описанных в выложенных заявках на патент Японии NN 59-139 357 и 61-22 075, которые обладают относительно сильной активностью при ингибировании фермента и которые были введены перорально соответственно в дозе 100 мг/кг и сопоставлены с веществами изобретения по эффективности.

В качестве показателя эффективности определялось содержание белка в моче. Иными словами, когда в почках развивается воспаление, это приводит к повреждению почечных канальцев и т.д. вследствие чего концентрация белка в моче увеличивается.

Полученные таким образом результаты показаны в табл. 3. Как видно из таблицы, введение веществ изобретения отчетливо снижает концентрацию белка в моче по сравнению с необработанной группой. Кроме того, можно признать, что хотя известные

вещества являются эффективными при дозе 100 мг/кг, вещества изобретения эффективны при дозе в 3 раза меньшей.

Некоторые примеры фармацевтических рецептур в соответствии с этим изобретением показаны ниже.

Рецептура 1

Вещество изобретения 50 мг
Лактоза 23 мг
Авицел 50 мг
Карбоксиметилцеллюлоза 25 мг
Янтарная кислота 50 мг
Стеарат магния 2 мг
Всей смесью весом 200 мг заполняют капсулы или формуют из нее таблетки.

Рецептура 2

Вещество изобретения 50 мг
Лактоза 68 мг
Авицел 50 мг
Карбоксиметилцеллюлоза 30 мг
Стеарат магния 2 мг
Всей смесью весом 200 мг заполняют капсулы или формуют из нее таблетки.

Рецептура 3

Вещество изобретения 50 мг
Лактоза 27 мг
Кукурузный крахмал 27 мг
Гидроксипропилкрахмал 15 мг
Стеарат магния 1 мг
Всей смесью весом 120 мг заполняют капсулы или формуют из нее таблетки.

Рецептура 4

Вещество изобретения 50 мг
Лактоза 27 мг
Кукурузный крахмал 27 мг
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения 15 мг
Стеарат магния 1 мг
Всей смесью весом 120 мг заполняют капсулы или формуют из нее таблетки.

Рецептура 5

Вещество изобретения 50 мг
Гидроксипропил крахмал 37 мг
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения 32 мг
Стеарат магния 1 мг
Всей смесью весом 120 мг заполняют капсулы или формуют из нее таблетки.

Это изобретение ниже описано более подробно со ссылкой на примеры, но ни в коем случае не ограничивается ими.

Пример 1.

6-Амидино-2-нафтил
5-(4-)-2-трет-бутоксикарбонил-винил(бензоиламинометил)фуран-2-карбоксилата гидробромид 15 мл пиридина и 4 мл N,N-диметилацетамида (в последующем обозначен ДМА) растворяют в 2,0 г 4-(2-трет-бутоксикарбонилвинил)бензойной кислоты и 0,1 г 4-диметиламинопиридина (в последующем обозначен ДМАП) и раствор перемешивают при охлаждении льдом. Затем к смеси, полученной выше, добавляют 1,99 г N,N-дициклогексилкарбодиимида /в последующем обозначен ДЦК/. Смесь перемешивают при той же самой температуре в течение 30 мин и затем в нее добавляют 3,49 г дигидробромид 6-амидино-2-нафтил 5-аминометилфуран-2-карбоксилата. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при охлаждении льдом и затем с течение ночи при комнатной температуре, причем выпавшую в осадок N,N-дициклогексилмочевину (в последующем обозначена ДЦМ) отделяют путем фильтрации и промывают небольшим

количеством диметилацетамида. Фильтрат по каплям добавляют к 800 мл эфира при перемешивании и охлаждении льдом. После выпадения образовавшегося осадка жидкость над осадком удаляют путем декантирования, затем к осадку добавляют 400 мл ацетона и смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре. После повторения этой процедуры 2 раза выпавшие в осадок кристаллы собирают путем фильтрации, чтобы получить 1,88 г целевого продукта.

ИК-спектр /KBr/, см^{-1} : 1720 /-COO-/.
ЯМР-спектр /в

пердейтеродиметилсульфоксиде/, м.д. 9,86-8,84 /5H, шир. сигнал/, 8,72-7,30 /12H, мультиплет/, 6,67 /1H, дублет, J=3,5 Гц/, 6,61 /1H, д, J=16,4 Гц/, 4,64 /2H, д, J=4,4 Гц/, 1,49 /9H, синглет/.

Пример 2.

6-Амидино-2-нафтил

5-/4-/2-карбоксивинил/бензоиламинометил/фур-ан-2-карбоксилат. гидрохлорид

Растворяют в 80 мл уксусной кислоты 4,0 г 6-амидино-2-нафтил

5-/4-/2-трет-бутоксикарбонилвинил/бензоиламинометил/фуран-2-карбоксилатгидрохлорид а. Затем в образовавшийся раствор пробулькивают газообразный хлористый водород в течение 1 ч при перемешивании и охлаждении водой. Осадок собирают путем фильтрации и промывают 120 мл ацетона, чтобы получить 2,8 г целевого продукта. Т.плавления 249-252,6 °C.

ИК-спектр /KBr/, см^{-1} : 1705 /-COO-/.
ЯМР-спектр

/пердейтеродиметилсульфоксид ПДМСО/, м. д. 12,12 /1H, шир. сигнал/, 10,14-8,91 /5H, шир. сиг./, 8,75-7,30 /12H, мультиплет/, 6,67 /1H, д, J=3,5 Гц/, 6,65 /1H, д, J=16,1 Гц/4,63 /2H, дублет, J4,4 Гц/.

Пример 3.

6-амидино-2-нафтил

5-/4-карбоксибензоиламинометил/-фуран-2-карбоксилата гидрохлорид.

К 5 г терефталевой кислоты, 3,83 г 6-амидино-2-нафтил

5-аминометилфуран-2-карбоксилат дигидрохлорида и 0,12 г ДМАП добавляют 40 мл N,N-диметилформамида (в последующем обозначен ДМФ) и 40 мл пиридина, смесь перемешивают 30 мин при охлаждении льдом и затем добавляют в нее 2,48 г ДЦК. Смесь перемешивают 1 ч при охлаждении льдом и 4 ч при охлаждении водой. Осадок отделяют фильтрацией и промывают 5 мл ДМФ. Фильтрат добавляют малыми порциями к 600 мл эфира и смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре. После этого жидкость над осадком удаляют декантированием и осадок промывают 3 раза по 300 мл ацетона при перемешивании и комнатной температуре.

Неочищенные кристаллы растворяют в 36 мл ДМФ, затем добавляют 80 мл ацетона к раствору при охлаждении водой и перемешивании и смесь перемешивают еще 1 ч. Осадок собирают путем фильтрации и промывают ацетоном, чтобы получить 2,2 г целевого продукта. Т.пл. 247-248,5 °C.

ИК-спектр /KBr/, см^{-1} : 1720 /-COO-/.
Таким же образом, как в примере 1, но

используя соответствующие исходные материалы, были получены соответствующие вещества следующих примеров 4 и 5.

Пример 4.

6-Амидино-2-нафтил

5-/4-метоксикарбонилметилбензоиламинометилфуран-2-карбоксилата гидрохлорид. Т.пл. 216-218°C. ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1730 /-COO-, ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 10,02-8,90 /5Н, мультиплет/, 8,81-7,09 /11Н, м/, 6,64 /1Н, д, J=3,5 Гц/, 4,61 /2Н, д, J=5,6 Гц/, 3,77 /2Н, синглет/, 3,63 /3Н, с/.

Пример 5.

6-Амидино-2-нафтил

5-/4-трет-бутоксикарбонилфенилацетиламинометил/фуран-2-карбоксилата гидрохлорид. Т.пл. 178-180,5°C. ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1730, 1705, ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 10,03-6,98 /16Н, мультиплет/, 6,56 /1Н, дублет, J= 3,2 Гц/, 4,42 /2Н, д, J=5,3 Гц/, 3,61 /2Н, синглет/, 1,52 /9Н, с/.

Пример 6.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил

5-/4-карбоксифенилацетиламинометил/фуран-2-карбоксилата.

К 5,4 г 6-амидино-2-нафтил 5-/4-трет-бутоксикарбонилфенилацетиламинометил/фуран-2-карбоксилат гидрохлорида добавляют 8 мл уксусной кислоты и в смесь пропускают газообразный хлористый водород в течение 2 ч при перемешивании и охлаждении льдом. Эту смесь дополнительно перемешивают 2,5 ч при охлаждении водой, осадок собирают фильтрацией и дважды промывают 20 мл ацетона. Кристаллы растворяют в 20 мл ДМФ, затем к раствору добавляют 1 г активированного угля и перемешивают 30 мин при охлаждении льдом. Нерастворимое вещество удаляют путем фильтрации, фильтрат добавляют к 250 мл ацетона и перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Осадок собирают путем фильтрации, чтобы получить 3,2 г целевого продукта. Т.пл. 232-235°C. ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1720 /COO/ ЯМР-спектр /ПДМСО/, м. д. 13,88-11,95 /1Н шир. сиг./, 10,37-7,17 /16Н, мультиплет/, 6,57 /1Н, д, J=3,5 Гц/, 4,44 /2Н, дублет, J= 5,0 Гц/, 3,64 /2Н, синглет/.

Пример 7.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил

5-/4-карбоксиметилбензоиламинометил/фуран-2-карбоксилата.

К 3,0 г гидрохлорида 6-амидино-2-нафтил 5-/4-метоксикарбонилметилбензоиламинометил/фуран-2-карбоксилата добавляют 60 мл уксусной кислоты и в смесь пропускают газообразный хлористый водород до тех пор, пока не произойдет насыщения при охлаждении льдом и перемешивании. После этого смесь перемешивают 48 ч при 50°C и затем охлаждают льдом. Осадок собирают путем фильтрации и промывают 100 мл ацетона. Кристаллы растворяют в 40 мл ДМФ, затем к раствору добавляют 1 г активированного угля и перемешивают 1 ч при охлаждении льдом. После этого нерастворенное вещество удаляют путем фильтрации, к фильтрату добавляют 90 мл ацетона и перемешивают 18 ч при комнатной температуре. Осадок собирают путем фильтрации промывают 50 мл ацетона, чтобы получить 1,3 г целевого продукта. Т.пл. 225-228°C. ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1730 /COO/ ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 12,41 /1Н, шир. сиг./, 10,11-8,95 /5Н, мультиплет/, 8,77-7,13 /11Н, м/, 7,60 /1Н, дублет, J=3,5 Гц/, 6,65 /1Н, д, J= 3,2 Гц/, 4,62 /2Н, д,

J=5,0 Гц/, 3,94-3,51 /2Н, м/.

Пример 8.

Таким же образом, как в примере 6, но используя соответствующий исходный материал, было получено следующее соединение: гидрохлорид

6-амидино-2-нафтил 5-/4-карбоксициннамоиламинометил/фуран-2-карбоксилата Т.пл. 241-245°C.

ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1720 /COO/.

ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 13,07 /1Н, шир. сиг./, 9,95-7,21 /17Н, мультиплет/, 7,15-6,43 /2Н, м, /, 4,59 /2Н, дублет, J=5,9 Гц/.

Пример 9.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-(4)2-карбоксиэтил/бензоиламинометил/фуран-2-карбоксилата.

К 1,1 г гидрохлорида 6-амидино-2-нафтил 5-(4)2-карбоксивинил/бензоиламинометил/фуран-2-карбоксилата в 18 мл ДМФ добавляют 180 мл катализатора 10% -ного палладия на угле и смесь подвергают каталитическому восстановлению при комнатной температуре в течение 10 ч. Нерастворенное вещество удаляют путем фильтрации, и фильтрат добавляют по каплям к 300 мл эфира при перемешивании. Осажденный таким образом белый осадок собирают путем фильтрации чтобы получить 990 мг целевого продукта. Т.пл. 208-210,5°C. ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1720 /COO/. ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 12,13 /1Н, шир. сиг. /, 10,03-8,90 /5Н, мультиплет/, 8,72-7,05 /11Н, м./, 6,63 /1Н, дублет, J=3,5 Гц/, 4,60 /2Н, д, J=5,3 Гц/, 3,15-2,28 /4Н, м/.

Пример 10.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/цис-4-карбокси-1-циклогексаноиламинометил/фуран-2-карбоксилата.

Следуя тем же самым методикам, что в примере 3, за исключением использования 11,5 г дигидрохлорида 6-амидино-2-нафтил 5-аминометилфуран-2-карбоксилата и 15,5 г цис-1,4-циклогександикарбоновой кислоты, чтобы получить 5,0 г указанного выше вещества в сыром виде. Неочищенное вещество растворяют в 100 мл водного 90%-ного метанола, добавляют к раствору 2%-ный водный раствор гидрокарбоната натрия и выпавший в осадок карбонат собирают путем фильтрации и промывают водой. Промытый продукт переводят в раствор путем добавления 10 мл ДМФ и 0,5 мл хлористоводородной кислоты и раствор по каплям добавляют к 150 мл ацетона при перемешивании и охлаждении льдом. Осажденное таким образом белое твердое вещество собирают путем фильтрации, чтобы получить 1,3 г целевого продукта. ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 1722 /COO/. ЯМР-спектр /ПДМСО/, м. д. 12,01 /1Н, шир. синглет/, 10,07-9,00 /4Н, шир. сиг./, 8,80-7,25 /8Н, мультиплет/, 6,53 /1Н, д, J=3,5 Гц/, 4,38 /2Н, д, J=5,0 Гц/, 2,66-0,77 /10Н, м/.

Пример 11.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/транс-4-карбокси-1-циклогексаноиламинометил/фуран-2-карбоксилат.

Таким же образом, как в примере 10, но используя соответствующий исходный материал, было получено упомянутое выше вещество. Т.пл. 242-244°C. ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1740 /COO/. ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 11,76 /2Н, шир. синглет/, 10,10-9,03 /4Н, шир. сиг./, 8,86-7,30 /8Н, мультиплет/, 6,54

/1H, дублет, J=3,5 Гц/, 4,39 /2H, д, J=4,7 Гц/, 2,69-0,79 /10H, м/.

Пример 12.

Метансульфонат 6-амидино-2-нафтил 5-/цис-2-карбоксивинил/карбониламинметил фуран-2-карбоксилата.

Растворяют в 240 мл 7,7 г дигидрохлорида 6-амидино-2-нафтил 5-аминометилфуран-2-карбоксилата и туда же добавляют 240 г ДМАП и 160 мл пиридина. Затем к смеси добавляют 7 г малеиновой кислоты и 8,2 г ДЦК при перемешивании и охлаждении льдом и оставляют взаимодействовать в течение 2 ч. Осадок удаляют путем фильтрации, фильтрат выливают по каплям в 3 л эфира при перемешивании, жидкость над осадком удаляют, затем к осадку добавляют 500 мл ацетона и образовавшийся осадок собирают путем фильтрации. Собранный осадок переводят в раствор путем добавления 40 мл ДМФ и 2,0 г метансульфокислоты, и этот раствор по каплям выливают в 800 мл эфира при перемешивании и охлаждении водой. Жидкость над осадком удаляют, к остатку добавляют 50 мл ацетона, затем перемешивают, добавляют 800 мл эфира и образовавшуюся смесь перемешивают. Белый осадок собирают путем фильтрации, чтобы получить 2,3 г целевого продукта.

ИК-спектр /KBr/ см^{-1} : 1710 /COO/.

ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 10,05-8,86 /5H, мультиплет/, 8,76-7,42 /1H, м/, 6,71 /7H, д, J=3,5 Гц/, 6,49 /1H, д, J=12,3 Гц/, 6,24 /1H, д, J=12,2 Гц/, 4,54 /2H, д, J=5,3 Гц/, 2,47 /3H, синглет/.

Пример 13.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/транс-2-карбоксивинил/карбониламинметил фуран-2-карбоксилата.

Таким же образом, как и в примере 12, но используя соответствующий исходный материал, получают упомянутое выше вещество. ИК-спектр /KBr/ см^{-1} : 1730, 1715, 1702 /COO/. ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 10,16-8,97 /5H, мультиплет/, 8,81-6,29 /10H, м/, 7,03 /1H, д, J=15,5 Гц/, 6,67 /1H, д, J=4,4 Гц/, 6,57 /1H, д, J=15,5 Гц/, 4,54 /2H, д, J=5,6 Гц/.

Пример 14.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-трет-бутоксикалиламинметилфуран-2-карбоксилата.

В смеси 160 мл пиридина и 240 мл ДМФ были растворены 6,5 г моно-трет-бутилоксалата, 7,7 г дигидрохлорида 6-амидино-2-нафтил 5-аминометилфуран-2-карбоксилата и 250 мг ДМАП, затем туда же добавляли 8,3 г ДЦК при перемешивании и охлаждении льдом и затем смесь перемешивают в течение 24 ч. Осадок удаляют путем фильтрации, фильтрат выливают по каплям в 3 л эфира при перемешивании, выпавшее в осадок маслянистое вещество растворяют в малом количестве метанола и образовавшийся раствор по каплям добавляют к 2 л эфира при перемешивании. Осадок собирают путем фильтрации, чтобы получить 9,0 г целевого продукта в виде белого твердого вещества.

ИК-спектр /KBr/ см^{-1} : 1730 /COO/.

ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 10,14-9,08 /5H, мультиплет/, 9,07-6,85 /7H, м/, 6,65 /1H, д, J=3,2 Гц/, 4,47 /2H, д, J=5,9 Гц/, 1,50 /9H, синглет/.

Пример 15.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-трет-бутоксималониламинметилфуран-2-карбоксилата.

Таким же образом, как в примере 14, но используя соответствующий исходный материал, было получено упомянутое выше вещество. ИК-спектр /KBr/ см^{-1} : 1730, 1720, /COO/. ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 10,68-9,13 /4H, шир. сиг. /, 9,07-7,24 /8H, мультиплет/, 6,63 /1H, д, J=3,2 Гц/, 4,43 /2H, д, J=5,3 Гц /3,23 /2H, с/, 1,41 /9H, синглет/.

Пример 16.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-оксалоаминометил-фуран-2-карбоксилата.

Растворяют в 50 мл уксусной кислоты 7,0 г 6-амидино-2-нафтил 5-трет-бутоксикалиламинметилфуран-2-карбоксилат гидрохлорида и в раствор пробулькивают газообразный хлористый водород при перемешивании и охлаждении водой в течение 20 мин. Осадок собирают путем фильтрации и промывают его ацетоном, получая 2,7 г целевого продукта в виде белого твердого вещества. Т.пл. 210,6-215,9 °C. ИК-спектр /KBr/ см^{-1} : 1720 /COO/.

ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 10,30-9,03 /5H, мультиплет/, 9,00-6,97 /8H, м/, 6,64 /1H, д, J=3,5 Гц/, 4,49 /2H, д, J=5,5 Гц/.

Пример 17.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-карбоксиацетиламинметилфуран-2-карбоксилата.

К смеси 210 мл ДМФ и 90 мл пиридина добавляют 10 г дигидрохлорида 6-амидино-2-нафтил 5-аминометилфуран-2-карбоксилата, 13,6 малоновой кислоты и 320 мг ДМАП, затем 10,8 г ДЦК добавляют к смеси при перемешивании и охлаждении льдом и смесь перемешивают 24 ч. Осадок удаляют путем фильтрации и фильтрат добавляют по каплям к 3 л ацетона. Осадок собирают путем фильтрации, чтобы получить 6,5 г целевого продукта в виде белого твердого вещества.

ИК-спектр /KBr/ см^{-1} : 1718 /COO/.

ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 10,58-9,17 /4H, шир. сиг. /, 9,17-7,17 /8H, мультиплет/, 6,65 /1H, д, J=3,5 Гц/, 4,46 /2H, д, J=5,9 Гц/, 3,63-2,98 /2H, м/.

Пример 18.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/3-трет-бутоксикарбонилпропиониламинметил/фуран-2-карбоксилата.

К 11,4 г моно-трет-бутилового эфира янтарной кислоты, 23,5 г дигидрохлорида 6-амидино-2-нафтил 5-аминометилфуран-2-карбоксилата и 0,66 г ДМАП добавляют 115 мл пиридина и смесь перемешивают при охлаждении льдом. Спустя 10 мин добавляют 25,6 г ДЦК и смесь перемешивают 3 ч при охлаждении льдом и в течение 16 ч при комнатной температуре. Выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывают и фильтрат добавляют малыми порциями в 2 л эфира и перемешивают 3 ч при комнатной температуре. После удаления жидкости над осадком путем декантации к остатку добавляют 1 л ацетона и перемешивают 1 ч. Осадок собирают путем фильтрации, затем растворяют в 60 мл метанола и в раствор добавляют 3 г активированного угля. Смесь перемешивают 30 мин при охлаждении

льдом, затем отфильтровывают нерастворимое вещество и фильтрат добавляют к 1,5 л ацетона. Смесь перемешивают 5 ч при охлаждении льдом, и осажденные кристаллы собирают путем фильтрации, чтобы получить 21 г целевого продукта.

ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1720 /COO/.

ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 9,43 /4H, шир. сиг./, 8,88-7,07 /8H, мультиплет/, 6,59 /1H, д, J=3,5 Гц/, 4,40 /2H, д, J=5,3 Гц/, 2,42 /4H, синглет/, 1,38 /9H, с/.

Пример 19.

Таким же образом, как в примере 18, но используя соответствующий исходный материал, было получено следующее вещество: гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/4-трет-бутоксикарбонилбутириламинометил/ фуран-2-карбоксилата. Т. пл. 158,2-161,8°C.

ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1730, 1715 /COO/.

ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 10,07-9,12 /4H, шир. сиг./, 8,98-7,27 /8H, м/, 6,58 /1H, д, J=3,5 Гц/, 4,40 /2H, д, J=5,9 Гц/, 2,84-0,76 /15H, м/.

Пример 20.

Гидробромид 6-амидино-2-нафтил 5-/4-трет-бутоксикарбонил-2-гуанидинобутириламинометил/ фуран-2-карбоксилата гидрохлорид.

К 4,6 г гидрохлорида 4-трет-бутоксикарбонил-2-гуанидиномасляной кислоты, 5,3 г дигидробромида 6-амидино-2-нафтил 5-аминометилфуран-2-карбоксилата и 220 г ДМАП добавляют 110 мл ДМА и 36 мл пиридина и образовавшуюся смесь перемешивают при охлаждении льдом. Спустя 10 мин добавляют 4 г ДЦК и смесь перемешивают 3 ч при охлаждении льдом и затем 16 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, фильтрат добавляют малыми порциями к 3 л эфира и перемешивают при комнатной температуре 3 ч. После удаления жидкости над осадком путем декантации, остаток растворяют в 60 мл диметилформамида, затем туда же добавляют 3 г активированного угля и смесь перемешивают 30 мин, охлаждая ее льдом. Отфильтровывают нерастворенное вещество и фильтрат по каплям добавляют к 3 л эфира и перемешивают 5 ч при охлаждении льдом. Кристаллы, выпавшие таким образом в осадок, собирают путем фильтрации, чтобы получить 6,7 г целевого продукта.

ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1720 /COO/.

ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 9,80-6,86 /17H, мультиплет/, 6,63 /1H, д, J=3,8 Гц/, 4,74-4,04 /3H, м/, 2,57-1,84 /4H, м/, 1,38 /9H, синглет/.

Пример 21.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/3-карбоксипропиониламинометил/фуран-2-карбоксилата.

К 22,3 г янтарной кислоты, 24 г дигидрохлорида 6-амидино-2-нафтил 5-аминометилфуран-2-карбоксилата и 790 мг ДМАП добавляют 240 мл пиридина и смесь перемешивают при охлаждении льдом. Спустя 10 мин добавляют 25,9 г ДЦК и смесь перемешивают 3 ч при охлаждении ее льдом и затем 16 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, и фильтрат добавляют малыми порциями к 2 л эфира и перемешивают при комнатной температуре 3

ч. После удаления жидкости над осадком путем декантации добавляют 1 л ацетона к остатку и перемешивают в течение 3 ч. Осадок собирают путем фильтрации, чтобы получить 24,0 г целевого продукта. Т. пл. 218-219,8°C. ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1722 /COO/. ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 12,14 /1H, шир. сиг./, 10,17-9,10 /4H, шир. сиг./, 8,92-7,37 /8H, мультиплет/, 6,59 /1H, д, J=3,5 Гц/, 4,40 /2H, д, J=5,9 Гц/, 2,46 /4H, с/.

Пример 22.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/4-карбоксибутириламинометил/фуран-2-карбоксилата.

Способ приготовления N 1.

К 11,3 г глутаровой кислоты и 6,5 г дигидрохлорида 6-амидино-2-нафтил 5-аминометилфуран-2-карбоксилата добавляют 50 мл пиридина, и образовавшуюся смесь перемешивают при охлаждении льдом. Спустя 10 мин добавляют 4,3 г ДЦК и смесь перемешивают 3 ч при охлаждении льдом и затем 16 ч при комнатной температуре. Осадок собирают путем фильтрации и промывают ацетоном. Затем к кристаллам добавляют 50 мл диметилформамида и 10 мл насыщенного раствора хлористого водорода в уксусной кислоте, охлаждая смесь льдом и перемешивая 1 ч. Нерастворенное вещество удаляют путем фильтрации, к фильтрату добавляют 3,5 г активированного угля и образовавшуюся смесь перемешивают 30 мин. Нерастворенное вещество отфильтровывают, и фильтрат по каплям добавляют в 300 мл эфира и перемешивают 5 ч при охлаждении льдом. Жидкость над осадком декантируют, и к остатку добавляют 300 мл ацетона и перемешивают 16 ч. Образовавшийся осадок собирают путем фильтрации и промывают 300 мл ацетона, чтобы получить 3,0 г целевого продукта. Т.пл. 189-193°C.

ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1708 /COO/.

ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 10,21-8,98 /4H, шир. сиг./, 8,86-7,32 /8H, мультиплет/, 6,58 /1H, д, J=3,5 Гц/, 4,40 /2H, д, J=6,5 Гц/, 2,74-1,32 /6H, м/.

Способ приготовления N 2.

Целевое вещество может быть синтезировано таким же образом, как в примере 6 при использовании вещества из примера 19.

Способ приготовления 3.

К 8 г дигидрохлорида 6-амидино-2-нафтил 5-аминометилфуран-2-карбоксилата, 3,6 г глутарового ангидрида и 1,72 г безводного ацетата натрия добавляют 50 ДМФ и образовавшуюся смесь перемешивают 20 ч при 20°C.

Отфильтровывают выпавшее таким образом в осадок нерастворенное вещество, к фильтрату добавляют 0,8 г активированного углерода и смесь перемешивают 2 ч, охлаждая ее льдом. Активированный углерод отфильтровывают, фильтрат медленно добавляют к 900 мл ацетона при перемешивании и охлаждении льдом и перемешивают 5 ч при той же температуре.

Осадок собирают путем фильтрации, затем добавляют его к 450 мл воды и смесь перемешивают 4 ч при 70°C и затем в течение ночи при охлаждении льдом.

Кристаллы собирают путем фильтрации, затем добавляют их к смеси 80 мл

диметилформамида и 16 мл уксусной кислоты, содержащей 8% газообразного хлористого водорода, к смеси добавляют 0,8 г активированного углерода и смесь перемешивают 2 ч при охлаждении льдом. Нерастворенное вещество отфильтровывают, фильтрат добавляют к 800 мл ацетона при перемешивании и охлаждении льдом и смесь перемешивают 5 ч при той же самой температуре.

Выпавшие таким образом кристаллы собирают путем фильтрации и промывают 80 мл ацетона, чтобы получить 7,6 г целевого продукта.

Таким же образом, как в примере 21, но используя соответствующие исходные материалы, были получены вещества примеров 23-26, показанные ниже.

Пример 23.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/5-карбоксивалериламинометил/фуран-2-карбоксилата.

Температура плавления 215-218 °C.

ИК-спектр /KBr/, cm^{-1} : 1725 /COO/.

ЯМР-спектр /ПДМСО/, м. д. 10,06-8,97 /4H, шир. сиг./, 8,90-7,21 /8H, мультиплет/, 6,57 /1H, д, J=3,5 Гц/, 4,39 /2H, д, J=5,9 Гц/, 2,58-1,13 /8H, м/.

Пример 24.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/6-карбоксигексаноиламинометил/фуран-2-карбоксилата.

Температура плавления 199-201 °C.

ИК-спектр /KBr/, cm^{-1} : 1715 /COO/. ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 10,12-6,92 /12H, м/, 6,57 /1H, д, J=3,5 Гц/, 4,40 /2H, д, J=5,3 Гц/, 2,63-0,48 /10H, м/.

Пример 25.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/7-карбоксигептаноиламинометил/фуран-2-карбоксилата. Т.пл. 179-182 °C.

ИК-спектр /KBr/, cm^{-1} : 1725 1710 /COO/.

ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 10,11-7,20 /12H, м/, 6,57 /1H, д, J=3,57 Гц/, 4,40 /2H, д, J=5,3 Гц/, 2,65-0,71 /12H, м/.

Пример 26.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/8-карбоксиоктаноиламинометил/фуран-2-карбоксилата. Т.пл. 176-181 °C.

ИК-спектр /KBr/, cm^{-1} : 1735, 1710 /COO/.

ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 11,98 /шир. синглет/, 10,02-9,07 /4H, шир. сиг. /, 8,82-7,34 /8H, м/, 6,56 /1H, д, J=3,5 Гц/, 4,39 /2H, д, J=5,9 Гц/, 2,46-0,82 /14H, м/.

Пример 27.

Гидробромид 6-амидино-2-нафтил 5-/3-карбоксипропиониламинометил/фуран-2-карбоксилата.

К 250 г 30%-ного раствора бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте добавляют при охлаждении водой 8,0 г гидробромид 6 амидино-2 -нафтил 5-/3-трет-бутоксикарбонилпропиониламинометил)фуран-2- карбоксилата и смесь перемешивают 3 ч. Осадок отфильтровывают и фильтрат выливают в 2 л эфира. Смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре, и осадок собирают путем фильтрации, чтобы получить 5 г целевого продукта. Т.пл. 218-220 °C.

Таким же образом, как в примере 27, но используя подходящие исходные материалы, были получены вещества примеров 28 и 29, показанные ниже.

Пример 28.

Метансульфонат 6-амидино-2-нафтил 5-/3-карбоксипропиониламинометил/фуран-2-карбоксилата. Т.пл. 175-177 °C.

ИК-спектр /KBr/, cm^{-1} : 1720 /COO/.

ЯМР-спектр /ПДМСО/, м. д. 9,79-8,88 /4H, шир. сиг./, 8,74-7,37 /8H, мультиплет/, 6,59 /1H, д, J=3,2 Гц/, 4,40 /2H, д, J=4,7 Гц/, 2,44 /4H, с/, 2,40 /3H, синглет/.

Пример 29.

Дигидробромид 6-амидино-2-нафтил 5-/4-карбокси-2-гуанидинобутириламинометил фуран-2-карбоксилата.

ИК-спектр /KBr/, cm^{-1} : 1720 /COO/.

ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 11,10-9,74 /1H, шир. сиг./, 9,65-6,80 /16H, м/, 6,63 /1H, д, J=3,5 Гц/, 4,67-4,12 /3H, м/, 2,73-1,56 /4H, мультиплет/.

Пример 30.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/3-карбоксипропиониламинометил/фуран-2-карбоксилата гидроксида алюминия.

В 1,84 л 95%-ного этанола растворяют 18,4 г гидрохлорида 6 амидино-2 -нафтил 5-/3-карбоксипропиониламинометил/фуран-2-карбоксилата, и раствор 8,42 г изопропоксида алюминия в 670 мл толуола медленно прикапывают к нему при комнатной температуре. После завершения добавления реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч и выдерживают в течение ночи. Осадок таким образом кристаллы собирают путем фильтрации, чтобы получить 19,1 г целевого продукта.

ИК-спектр /KBr/, cm^{-1} : 3310, 1724, 1632, 1560, 1518, 1300, 1208, 1145.

Пример 31.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/3-N,N-диметил-карбамоилметоксикарбонилпропиониламинометил/-фуран-2-карбоксилат.

К 3,0 г 3-N,N-диметилкарбамоилметоксикарбонилпропионовой кислоты, 3,8 г дигидрохлорида 6-амидино-2-нафтил

5-аминометилфуран-2-карбоксилата и 0,1 г ДМАП добавляют 30 мл пиридина и смесь перемешивают, охлаждая ее льдом. Спустя 10 мин добавляют 6,2 г ДЦК и смесь перемешивают 3 ч при охлаждении льдом и затем 16 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, фильтрат добавляют небольшими порциями к 700 мл эфира и затем смесь перемешивают 30 мин. Жидкость над осадком декантируют, к остатку добавляют 700 мл ацетона, затем перемешивают 1 ч и жидкость над осадком вновь удаляют декантацией. Остаток растворяют в 20 мл метанола, добавляют в раствор 0,5 г активированного угля, смесь перемешивают 30 мин при охлаждении льдом и нерастворенное вещество отфильтровывают. Фильтрат добавляют к 700 мл ацетона и перемешивают 3 ч при охлаждении льдом. Осадок собирают путем фильтрации, чтобы получить 1,4 г целевого продукта.

ИК-спектр /KBr/, cm^{-1} : 1730 /COO/.

ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 10,03-9,07 /4H, шир. сиг./, 9,02-7,12 /8H, мультиплет/, 6,65 /1H, д, J=3,5 Гц/, 4,76 /2H, синглет/, 4,41 /2H, д, J=5,6 Гц/, 2,91 /3H, с/, 2,81 /3H, с/, 2,72-2,31 /4H, м/.

Таким же образом, как в примере 31, но используя исходные соответствующие

материалы, были получены указанные вещества примеров 32 и 33.

Пример 32.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/3-карбамоилпропиониламинометил/фуран-2-карбоксилата. Т. пл. 205-209°C. ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1730, 1720 /COO-/. ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 9,56 /4Н, шир. сиг./, 8,88-6,14 /1Н, мультиплет/, 6,60 /1Н, д, J=3,5 Гц/, 4,39 /2Н, д, J=5,6 Гц/, 2,37 /4Н, синглет/.

Пример 33.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/3-4-метил-1,3-диоксол-2-он-5-ил/метоксикарбонил/пропиониламинометил/фуран-2-карбоксилата. Т. пл. 126-130°C.

ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 1810, 1730.

ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 9,62 /4Н, шир. синглет/, 8,98-7,11 /8Н, м/, 6,58 /1Н, д, J=3,5 Гц/, 4,94 /2Н, синглет/, 4,39 /2Н, д, J=5,6 Гц/, 2,54 /4Н, шир. синг./, 2,15 /3Н, с/.

Пример 34.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/3-метоксикарбонил-пропиониламинометил/-фуран-2-карбоксилат а.

К раствору 18,0 г дигидрохлорида 6-амидино-2-нафтил-5-аминометилфуран-2-карбоксилата в 380 мл диметилформамида добавляют 19,1 мл пиридина, а затем при охлаждении льдом, по каплям добавляют 20 мл бензольного раствора, содержащего 7,5 мл хлорангидрида

3-метоксикарбонилпропионовой кислоты в течение 20 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 ч реакционную смесь добавляют к 2 л эфира при перемешивании и охлаждении льдом, и смесь перемешивают при той же самой температуре 5 ч. Жидкость над осадком декантируют, и добавляют еще 1,5 л эфира и перемешивают при комнатной температуре 18 ч. Осадок собирают путем фильтрации, добавляют к нему 800 мл ацетона, смесь перемешивают 5 ч при комнатной температуре и кристаллы собирают путем фильтрации, чтобы получить 19,6 г целевого продукта. Т.пл. 198-203°C.

ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 10,13-9,24 /4Н, шир. сиг./, 9,02-7,39 /8Н, мультиплет/, 6,59 /1Н, д, J=3,5 Гц/, 4,41 /2Н, д, J=5,6 Гц/, 3,59 /3Н, с/, 2,52 /4Н, синглет/.

Пример 35.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/3-трет-бутоксикарбонилметилкарбамоилпропиониламинометил/фуран-2-карбоксилата.

К 0,75 г трет-бутилового эфира глицин гидрохлорида, 0,15 г ДМАП и 1,5 г гидрохлорида 6-амидино-2-нафтил 5-/3-карбоксипропиониламинометил/фуран-2-карбоксилата добавляют 20 мл диметилформамида и 1 мл пиридина и смесь перемешивают при охлаждении ее льдом. Спустя 10 мин, добавляют в нее 0,9 г ДЦК, и смесь перемешивают 3 ч, охлаждая ее льдом, и затем 24 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, фильтрат добавляют малыми порциями к 300 мл эфира и смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре. Жидкость над осадком декантируют, затем добавляют 200 мл эфира к остатку и перемешивают 19 ч при комнатной температуре. Осадок собирают путем

фильтрации, затем растворяют в 15 мл метанола, добавляют к раствору 0,4 г активированного угля и смесь перемешивают в течение 15 мин при охлаждении льдом. Нерастворенное вещество отфильтровывают, фильтрат добавляют к 200 мл эфира и смесь перемешивают 5 ч при охлаждении льдом. Осадок собирают путем фильтрации, чтобы получить 1,4 г целевого продукта.

Т. пл. 174-176°C. ЯМР-спектр /ПДМСО/: 10,11-9,19 /4Н, шир. сиг./, 8,88-7,40 /9Н, мультиплет/, 6,59 /1Н, д, J=3,5 Гц/, 4,40 /1Н, д, J=5,3 Гц/, 3,70 /2Н, д, J=3,7 Гц/, 2,42 /4Н, с/, 1,40 /9Н, синглет/.

Пример 36.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/3-карбоксиметил-карбамоилпропиониламинометил/фуран-2-карбоксилата.

В 35 мл уксусной кислоты и 3 мл диметилформамида растворяют 1,3 г гидрохлорида 6-амидино-2-нафтил 5-/3-трет-бутоксикарбонилметилкарбамоилпропиониламинометил/фуран-2- карбоксилата, и в раствор пропускают газообразный хлористый водород в течение 1 ч при охлаждении льдом.

Реакционную смесь перемешивают 2 ч при охлаждении льдом и затем 18 ч при охлаждении водой, затем нерастворенное вещество отфильтровывают, фильтрат добавляют к 300 мл эфира и смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре. Жидкость над осадком декантируют, 200 мл ацетона добавляют к остатку и смесь перемешивают 18 ч при комнатной температуре. Осадок собирают путем фильтрации, чтобы получить 1,1 г целевого продукта. Т.пл. 217-218°C. ЯМР-спектр /ПДМСО/ м.д. 10,03-9,17 /4Н, шир. сиг./, 8,92-7,32 /9Н, мультиплет/, 6,61 /1Н, д, J= 3,2 Гц/, 4,60-4,10 /2Н, м/, 3,76 /2Н, д, J=5,4 Гц/, 2,44 /4Н, синглет/.

Такой же целевой продукт также может быть получен следующим образом. В 35 мл диметилформамида растворяют 4,0 г вещества примера 46, затем в раствор добавляют 0,7 г катализатора "палладий (5%) на угле" и смесь подвергают каталитическому восстановлению при комнатной температуре. Спустя 15 ч отфильтровывают нерастворимые вещества, фильтрат медленно добавляют к 400 мл эфира и смесь перемешивают 3 ч при охлаждении льдом. Жидкость над осадком декантируют, затем к остатку добавляют 1 мл концентрированной соляной кислоты и 200 мл эфира и перемешивают 15 ч при охлаждении смеси водой. Жидкость над осадком декантируют, к остатку добавляют 200 мл ацетона и смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре. Осадок собирают путем фильтрации, чтобы получить 3,1 г целевого вещества.

Таким же образом, как в примере 21, но используя соответствующие исходные материалы, были получены соответствующие вещества примеров 37-39, которые показаны ниже.

Пример 37.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/2-карбоксипропиониламинометил/фуран-2-карбоксилата.

Т.пл. 236-239°C. ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 1723 /COO-/. ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д.

10,14-9,09 /4Н, шир. сиг./, 9,06-7,32 /8Н, мультиплет/, 6,58 /1Н, д, J= 3,5 Гц/, 4,49 /2Н, д, J=5,3 Гц/, 2,51-1,85 /1Н, м/, 1,43-0,77 /3Н, м/.

Пример 38.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/2-карбоксибутириламинометил/фуран-2-карбоксилат.

Т.пл. 225-228°C. ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1725 /COO-/ . ЯМР-спектр (ПДМСО), м.д. 10,15-9,10 /4Н, шир. сиг./, 9,04-7,24 /8Н, мультиплет/, 6,57 /1Н, д, J= 3,5 Гц/, 4,40 /2Н, д, J=5,9 Гц/, 2,36-0,65 /6Н, м/.

Пример 39.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/2-карбокси-2-метилпропиониламинометил/ фуран-2-карбоксилата.

Т.пл. 216-220°C. ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1733 /COO-/ . ЯМР-спектр (ПДМСО), м.д. 10,06-9,09 /4Н, шир. сиг./, 8,88-7,33 /8Н, м/, 6,54 /1Н, д, J=3,5 Гц/, 4,39 /2Н, д, J=5,9 Гц/, 1,10 /3Н, синглет/, 0,98 /3Н, с/.

Пример 40.

Метансульфонат 6-амидино-2-нафтил 5-/1-карбоксициклопропан-1-ил/карбониламин ометил/фуран-2-карбоксилата.

Таким же образом, как в примере 21, но используя соответствующие исходный материал, был получен гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил

5-/1-карбоксициклопропан-1-ил/карбониламин ометил/фуран-2- карбоксилат. Затем 0,5 г полученного выше гидрохлорида растворяют в 3 мл диметилформамида и добавляют к раствору 0,33 мл триэтиламина при перемешивании и охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при охлаждении льдом и еще 15 ч при охлаждении водой. Осадок собирают путем фильтрации, промывают его 5 мл воды и сушат. После этого добавляют 1 мл диметилформамида и 0,05 м метансульфокислоты, для того чтобы растворить кристаллы, и к раствору добавляют 50 мл эфира при перемешивании и охлаждении льдом.

Спустя 2 ч жидкость над осадком декантируют, к остатку добавляют еще 70 мл эфира и смесь перемешивают 3 ч при охлаждении водой. Кристаллы собирают путем фильтрации и промывают их эфиром /20 мл/, чтобы получить 0,16 г целевого продукта. ЯМР-спектр /ПДМСО/, м.д. 9,95-8,84 /5Н, мультиплет/, 8,77-7,29 /7Н, м/, 6,59 /1Н, д, J=3,2 Гц/, 4,51 /2Н, д, J=4,9 Гц/, 2,41 /3Н, с/, 1,41 /4Н, синглет/.

Пример 41.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/3-карбокси-2,3-диметилпропиониламинометил/-фуран-2-карбоксилата.

К 2,3 г 2,3-диметилантарной кислоты, 2,0 г дигидрохлорида 6-амидино-2-нафтил 5-аминометилфуран-2-карбоксилата и 66 мг ДМАП добавляют 25 мл пиридина и смесь перемешивают при охлаждении льдом. Спустя 10 мин добавляют 2,16 г ДЦК и смесь перемешивают 1 час при температуре 4-8°C и затем 2 ч при 16-17°C. Осадок отфильтровывают, фильтрат добавляют малыми порциями к 150 мл эфира и смесь перемешивают 1 час при комнатной температуре. Осадок собирают путем фильтрации, затем к нему добавляют 60 мл ацетона и смесь перемешивают 3 ч. Осадок

собирают путем фильтрации, чтобы получить 1,3 г целевого продукта. Т.пл. 145°C /с разложением/.

ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1720 /COO-/.

5 ЯМР-спектр /ПДМСО/, м. д. 12,58-11,87 /1Н, шир. сиг./, 10,15-9,00 /4Н, шир. сиг./, 8,94-7,30 /8Н, м/, 6,57 /1Н, д, J=3,2 Гц/, 4,43 /2Н, д, J=4,4 Гц/, 2,97-2,24 /2Н, м/, 1,09 /6Н, д, J=4,7 Гц/.

Пример 42.

10 Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил

5-/2-карбокси-транс-DL-циклопентан-1-ил/карбониламино метил/-фуран-2-карбнксилата.

15 К 60 мл пиридина добавляют 1,9 мл дигидрохлорида 6-амидино-2-нафтил 5-аминометилфуран-2-карбоксилата, 3,9 г транс-DL-1,2-циклопентандикарбоновой кислоты и 60 мг ДМАП, затем при перемешивании и охлаждении льдом добавляют 1,5 г дициклогексилкарбодиимида и смесь перемешивают 24 ч. Осадок отфильтровывают, и фильтрат по каплям добавляют к 700 мл эфира. Жидкость над осадком декантируют, остаток растворяют в 70 мл диметилформамида и к раствору добавляют 3,4 мл триэтиламина при перемешивании и охлаждении льдом. После перемешивания в течение 1 ч добавляют 40 мл воды и смесь перемешивают 10 мин. Осадок собирают путем фильтрации, промывают небольшими количествами воды и ацетона и сушат на воздухе. Затем к высушенному продукту добавляют 50 мл ацетона, еще добавляют 1 мл концентрированной соляной кислоты при охлаждении льдом и перемешивании, затем 10 мин спустя добавляют 150 мл эфира и смесь перемешивают 24 ч. Осадок собирают путем фильтрации, чтобы получить 1,5 г целевого продукта в виде твердого белого вещества. Температура плавления 151 °C /с разл./, ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1710 /-COO-/.

ЯМР-спектр /в

40 пердейтеродиметилсульфоксиде/, м.д. 10,06-9,01 /4Н, шир. сигн. /, 8,94-7,29 /8Н, мультиплет/, 6,54 /1Н, дублет, J=3,5 Гц/, 4,40 /2Н, д, J=4,7 Гц/, 2,97 /2Н, шир. синг./, 1,71 /6Н, ширина синг/.

Пример 43.

45 Таким же образом, как в примере 21, но используя соответствующий исходный материал, было получено следующее вещество: гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/4-карбокси-3-метилбутириламинометил/фу ран-2-карбоксилата. Температура плавления 180-181°C. ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1720 /-COO-/.

ЯМР-спектр /в

50 пердейтеродиметилсульфоксиде/, м.д. 10,32-9,05 /4Н, шир. сигн. /, 9,05-7,23 /8Н, мультиплет/, 6,57 /1Н, дублет, J=3,5 Гц/, 4,40 /2Н, д, J=5,0 Гц/, 2,77-1,71 /5Н, м/, 0,91 /3Н, д, J=4,4 Гц/.

Пример 44.

60 Таким же образом, как в примере 42, но используя соответствующий исходный материал, было получено следующее вещество: гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/4-карбокси-3-циклопентилиденбутириламин ометил/фуран-2- карбоксилата.

Температура плавления 180-184 °C. ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1735 /плечо/ /-COO-/ , 1724.

ЯМР-спектр /в

пердейтеродиметилсульфоксиде/, м.д. 12,06 /1H, шир. синг. /, 10,11-8,96 /4H, шир. синг./, 8,93-7,20 /8H, мультиплет/, 6,56 /1H, дублет, J= 3,5 Гц/, 4,41 /2H, д, J=4,6 Гц/, 2,44 /2H, синглет/, 2,38 /2H, c/, 1,57 /8H, c/.

Пример 45.

Таким же образом, как в Примере 21, но используя соответствующий исходный материал, было получено следующее вещество: метансульфонат 6-амидино-2-нафтил 5-/4-карбокси-3-циклогексиденбутириламин ометил/фуран-2-карбоксилата.

ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1740, 1710 /-COO-/.

ЯМР-спектр /в

пердейтеродиметилсульфоксиде/, м.д. 9,77-8,85 /4H, шир. синг. /, 8,71-7,50 /8H, мультиплет/, 6,58 /1H, дублет, J=3,2 Гц/, 4,45 /2H, д, J=3,5 Гц/, 2,64-1,94 /7H, м/, 1,71 /10H, шир. синг./.

Пример 46.

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/3-бензилоксикарбонилметилкарбамоилпропион иламинометил/фуран-2- карбоксилата.

Целевое вещество было получено таким же образом, как в примере 35, но используя соответствующий исходный материал.

ЯМР-спектр /в

пердейтеродиметилсульфоксиде/, м.д. 9,81-9,03 /4H, шир. синг. /, 8,78-6,94 /14H, мультиплет/, 6,59 /1H, дублет, J=3,2 Гц/, 5,12 /2H, синглет/, 4,20 /2H, д, J=4,9 Гц/, 3,90 /2H, д, J=5,6 Гц/, 2,44 /4H, c/.

Пример 47.

Метансульфонат 6-амидино-2-нафтил 5-4-карбоксибутириламинометил/фуран-2-карбоксилата

К 10 мл диметилформамида добавляю гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/4-карбоксибутириламинометил/фуран-2-карбоксилата, затем по каплям добавляют 4,6 г метансульфокислоты при охлаждении льдом и смесь перемешивают 10 мин. Затем смесь добавляют малыми порциями к 400 мл ацетона и перемешивают 4 ч при охлаждении льдом. Жидкость над осадком декантируют, к остатку добавляют 1 л эфира и перемешивают. Осадок собирают путем фильтрации, чтобы получить 1,54 г целевого продукта. Температура плавления 181-184 °С.

ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1725 /-COO-/.

ЯМР-спектр /в

пердейтеродиметилсульфоксиде/, м.д. 10,40-8,86 /H, шир. синг. /, 8,80-7,18 /8H, мультиплет/, 6,57 /1H, дублет, J=3,5 Гц/, 4,44 /2H, д, J=5,6 Гц/, 2,59-1,71 /9H, м/.

Пример 48.

Таким же образом, как в примере 47, но используя соответствующий исходный материал, было получено следующее вещество: метансульфонат 6-амидино-2-нафтил 5-/карбоксиацетиламинометилфуран-2-карбоксилата. Температура плавления 171-172 °С.

ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1740 /-COO-/.

ЯМР-спектр /в

пердейтеродиметилсульфоксиде/, м.д. 12,55 /1H, шир. синг. /, 9,78-8,97 /4H, шир. синг./, 8,94-7,09 /8H, мультиплет/, 6,63 /1H, дублет, J=3,5 Гц/, 4,44 /2H, д, J=5,9 Гц/, 3,24 /1H, c/, 2,09 /3H, c/.

Пример 49.

Таким же образом, как в примере 31, но используя соответствующий исходный материал, было получено следующее

вещество: гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/4-карбамоилбутириламинометил/фуран-2-карбоксилата. Температура плавления 193-196 °С. ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1730 /-COO-/. ЯМР-спектр /в

5

пердейтеродиметилсульфоксиде/, м. д. 10,46-8,93 /4H, шир. синг./, 9,07-5,99 /11H, мультиплет/, 4,40 /2H, д, J=5,3 Гц/, 2,58-1,34 /6H, м/.

Пример 50.

10

Гидрохлорид 6-амидино-2-нафтил 5-/19-карбоксиноадеканоиламинометил/фуран-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке вещество было получено таким же образом, как в примере 42, но используя соответствующий исходный материал. Температура плавления 188-191 °С.

15

ИК-спектр /KBr/, см⁻¹: 1738 /-COO-/.

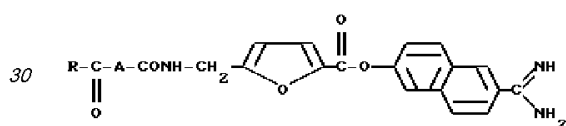
ЯМР-спектр /в

20

пердейтеродиметилсульфоксиде/, м.д. 9,85-9,30 /4H, шир. синг. /, 8,63 /1H, синг. /, 8,56 /1H, триплет, J=5,6 Гц/, 8,32-8,11 /2H, мультиплет/, 8,07-7,92 /2H, м/, 7,73-7,52 /2H, м/, 6,57 /1H, дублет, J=3,3 Гц/, 4,40 /2H, д, J= 5,6 Гц/, 2,27-2,11 /4H, м/, 1,63-1,39 /4H, м/, 1,22 /28H, шир. синг./.

25

В табл.4 приведены структурные формулы продуктов, полученных в описанных выше примерах.



Относительно композиций могут быть представлены следующие примеры фармацевтических рецептур.

35

Рецептурный пример 6

Соединение согласно изобретению 50 мг

Лактоза 249 мг

Маннит 75 мг

Кукурузный крахмал 110 мг

40

Гидроксипропилцеллюлоза 16 мг

Из 500 мг рецептуры получают гранулы или subitlaes.

Рецептурный пример 7

Соединение по изобретению 70 мг

Кукурузный крахмал 100 мг

45

Лактоза 210 мг

Гидроксипропилцеллюлоза 20 мг

Из 400 мг рецептуры получают гранулы или subitlaes.

Рецептурный пример 8

Соединение по изобретению 100 мг

50

Лактоза 220 мг

Натрий-карбоксиметилцеллюлоза 20 мг

Кристаллическая целлюлоза 110 мг

Из 450 мг рецептуры получают гранулы или subitlaes.

Рецептурный пример 9 (инъекционный раствор)

55

Соединение по изобретению 2,0 мг

Дистиллированная вода для инъекций 3,0 мл

Рецептурный пример 10 (для инъекций)

60

Соединение по изобретению 1,0 мг

5%-ный раствор глюкозы 3,0 мл

Рецептурный пример 11 (свечи)

Соединение по изобретению 0,1 г

Витепсол (witepsol) 1,1 г

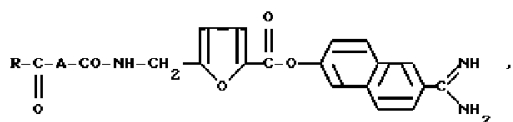
Из указанной композиции получают свечи с помощью обычных способов.

Рецептурный пример 12 (свечи)

Соединение по изобретению 0,1 г
Масло какао 1,1 г
Из указанной композиции получают свечи с помощью обычных способов.
Рецептурный пример 13 (свечи)
Соединение по изобретению 0,2 г
Макрогол (Macrogol) 1,1 г
Из указанной композиции получают свечи с помощью обычных способов.

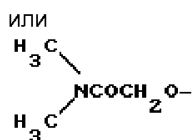
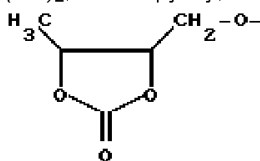
Формула изобретения:

1. Амидинонафтил-фуранкарбоксилатные производные формулы I



в которой А простая связь или А низшая алкенилфенильная группа, низшая алкилфенильная группа, фенил-низшая алкенильная группа, фенил-низшая алкильная группа, фенильная группа, низший алкил или низший алкенил, который может иметь боковую цепочку, при условии, что эта боковая цепочка может образовать 3 6-членное кольцо или боковая цепочка может иметь 5 6-членный цикл, циклогексильная группа или группа низший алкил-карбамоил-низший алкил;

Р гидроксильная группа, низшая алкоксигруппа, которая может иметь боковую цепочку, фенил-низший алкокси-группу, $\text{OAl}(\text{OH})_2$, аминогруппу,



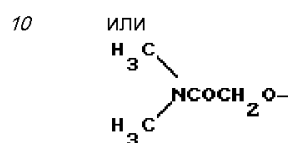
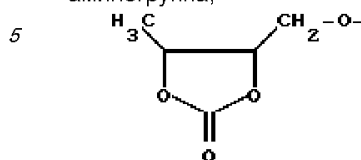
или их фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли.

2. Производные по п.1, отличающиеся тем, что в формуле I А низшая алкенилфенильная группа и R гидроксильная группа или низшая алкоксигруппа, которая может иметь боковую цепочку, или их фармацевтически-приемлемые кислотнo-аддитивные соли.

3. Производные по п.1, отличающиеся тем, что в формуле I А фенил-низшая алкильная группа и R гидроксильная группа или низшая алкоксигруппа, которая может иметь боковую цепочку, или их фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли.

4. Производные по п.1, отличающиеся тем, что в формуле I А низшая алкильная или низшая алкенильная группа, которая может иметь боковую цепочку, при условии, что эта боковая цепочка может образовать 3 6-членное кольцо или боковая цепочка может

иметь 5 6-членный цикл, и R гидроксильная группа, низшая алкоксигруппа, которая может иметь боковую цепочку, $-\text{OAl}(\text{OH})_2$, аминогруппа,



или их фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли.

5. Производные по п.1, отличающиеся тем, что в формуле I А низшая алкенилфенильная группа и R гидроксильная группа или низшая алкоксигруппа, которая может иметь боковую цепочку, или их фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли.

6. Производные по п. 1, отличающиеся тем, что в формуле I А фенильная группа и R гидроксильная группа, или их фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли.

7. Производные по п.1, отличающиеся тем, что в формуле I А - фенилалкенильная группа и R гидроксильная группа, или их фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли.

8. Производные по п.1, отличающиеся тем, что в формуле I А - циклогексильная группа и R гидроксильная группа, или их фармацевтически-приемлемые кислотнo-аддитивные соли.

9. Производные по п.1, отличающиеся тем, что в формуле I А низшая алкил-карбамоил-низшая алкильная группа и R гидроксильная группа или низшая алкоксигруппа, которая может иметь боковую цепочку, или фенил-низшая алкоксигруппа, или их фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли.

10. Производные по п.1, отличающиеся тем, что в формуле I А простая связь и R гидроксильная группа или низшая алкоксигруппа, которая может иметь боковую цепочку, или их фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли.

11. Фармацевтическая композиция для лечения артрита и нефрита, включающая производное амидинонафтил-фуранилкарбоксилата и фармацевтически приемлемые носители, отличающаяся тем, что в качестве указанных производных амидинонафтил-фуранкарбоксилата содержит соединения по пп.1 10 или их кислотнo-аддитивные соли в эффективном количестве.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что эффективное количество активного компонента составляет 1 200 мг на единичную дозированную дозу.

60

Таблица 1

Примера

Example No.	Try Трипсин	Pla Плазмин	ClF	ClS	Kal Калликреин	Thr Тромбин
1	3.5×10^{-7}	1.5×10^{-7}	3.4×10^{-7}	2.7×10^{-7}	4.7×10^{-7}	3.5×10^{-7}
2	8.4×10^{-6}	4.8×10^{-6}	$29(10^{-5})$	$17(10^{-5})$	$46(10^{-5})$	$47(10^{-5})$
3	$48(10^{-5})^*$	8.6×10^{-6}	$34(10^{-5})$	3.4×10^{-6}	$33(10^{-5})$	$26(10^{-5})$
4	3.4×10^{-7}	7.2×10^{-8}	6.4×10^{-8}	1.6×10^{-7}	2.1×10^{-7}	7.0×10^{-8}
5	3.4×10^{-7}	1.0×10^{-7}	7.3×10^{-8}	3.6×10^{-7}	3.0×10^{-7}	1.8×10^{-7}
6	3.9×10^{-7}	2.6×10^{-7}	2.3×10^{-8}	2.7×10^{-7}	8.3×10^{-7}	1.0×10^{-5}
7	1.8×10^{-6}	3.0×10^{-7}	7.4×10^{-7}	4.6×10^{-7}	1.5×10^{-6}	4.0×10^{-7}
8	2.1×10^{-6}	1.1×10^{-6}	8.3×10^{-7}	2.0×10^{-6}	2.7×10^{-6}	1.4×10^{-6}
9	4.8×10^{-6}	5.0×10^{-7}	2.8×10^{-6}	2.3×10^{-6}	6.0×10^{-6}	6.5×10^{-7}
10	6.0×10^{-7}	1.5×10^{-7}	1.6×10^{-7}	2.6×10^{-8}	2.5×10^{-7}	1.6×10^{-6}
11	6.6×10^{-7}	4.0×10^{-7}	1.2×10^{-6}	2.8×10^{-7}	8.7×10^{-7}	1.2×10^{-6}
12	4.8×10^{-7}	2.7×10^{-7}	2.8×10^{-6}	2.1×10^{-7}	7.7×10^{-7}	6.0×10^{-7}
15	7.1×10^{-7}	3.1×10^{-7}	8.4×10^{-7}	2.3×10^{-7}	3.2×10^{-7}	4.0×10^{-7}
16	3.4×10^{-7}	2.4×10^{-7}	6.9×10^{-6}	3.5×10^{-7}	3.8×10^{-6}	1.3×10^{-6}
17	4.7×10^{-7}	4.3×10^{-8}	1.7×10^{-6}	5.3×10^{-8}	1.1×10^{-6}	1.9×10^{-6}
18	4.0×10^{-7}	1.9×10^{-7}	3.4×10^{-7}	1.9×10^{-7}	2.1×10^{-7}	3.5×10^{-7}

№ Примера

Example No.	Try Трипсин	Pla Плазмин	Clf	Clf	Kal Калликреин	Thr Тромбин
19	2.5×10^{-7}	1.7×10^{-7}	1.8×10^{-6}	7.2×10^{-7}	2.5×10^{-7}	3.6×10^{-7}
20	2.0×10^{-6}	1.8×10^{-7}	3.8×10^{-7}	3.9×10^{-7}	1.3×10^{-7}	4.6×10^{-7}
21	3.1×10^{-7}	3.3×10^{-7}	5.4×10^{-7}	1.8×10^{-7}	7.0×10^{-7}	9.6×10^{-7}
22	4.3×10^{-7}	4.3×10^{-7}	$49(10^{-5})$	2.5×10^{-7}	4.7×10^{-7}	3.5×10^{-6}
27	3.1×10^{-7}	3.3×10^{-7}	5.4×10^{-7}	1.8×10^{-7}	7.0×10^{-7}	9.6×10^{-7}
29	1.2×10^{-6}	2.3×10^{-7}	4.4×10^{-7}	3.6×10^{-7}	2.4×10^{-7}	1.6×10^{-6}
31	6.0×10^{-7}	1.6×10^{-7}	2.9×10^{-7}	4.5×10^{-7}	1.7×10^{-7}	1.5×10^{-7}
33	6.6×10^{-6}	8.4×10^{-8}	1.4×10^{-7}	2.2×10^{-7}	5.8×10^{-7}	2.3×10^{-8}
34	2.7×10^{-7}	1.3×10^{-7}	3.3×10^{-7}	1.7×10^{-7}	1.3×10^{-7}	8.9×10^{-8}

Примечание: * Indicated in terms of percentage inhibition at a
 Указано в виде доли ингибирования при концентрации
 concentration of 1×10^{-5} M.
 моль/л

Таблица 2

№ Примера	Доза, мг/кг	Ингибирование, ^x %
31	30	67,7
17	60	75,1
22	60	97,3

Примечание ^x/множество животных, которым ввели вещество изобретения/: /множество необработанных животных/ x 100

Таблица 3

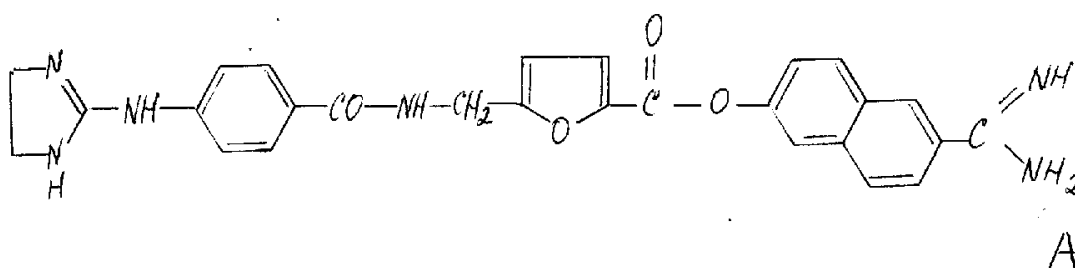
№ Примера	Доза, мг/кг	Концентрация белка в моче ^{1/} мг/мл
Контрольная группа	0	40,8 [±] 15,1
6	30	19,7 [±] 11,1
11	30	33.6 [±] 17,8
13	30	24.2 _± 16.8
17	10	2.0 _± 2.0
22	30	3.0 _± 2.0
23	30	24.2 _± 18.8

№ Примера	Доза, мг/кг	Концентрация белка в моче ^{1/} мг/мл
26	30	25.0 $\pm$ 15.4
32	30	22.8 $\pm$ 13.9
34	30	29.3 $\pm$ 18.8
36	30	26.2 $\pm$ 14.7
38	30	17.8 $\pm$ 12.4
43	30	21.8 $\pm$ 10.3
44	30	20.0 $\pm$ 12.9
Известное ве- щество 1 2/	100	24.4 $\pm$ 11.9
Известное ве- щество 11 3/	100	22.1 $\pm$ 11.4

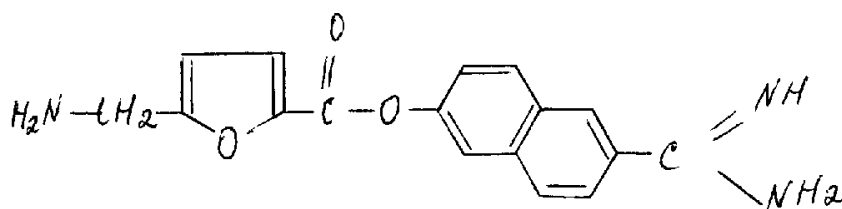
Примечание:

1/ Выражено в единицах "средняя величина $\pm$ стандартное отклонение" для 7 животных.

2/ Известное вещество 1 /выложенная заявка на патент Японии № 61-22075/



3/ Известное вещество 11 /выложенная заявка на патент Японии № 59-139357/



Example No.	Структурная	Structural Formula	формула
	R	A	
1	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-$	
2	HO-	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-$	
3	HO-	C_6H_4	
4	H ₃ CO-	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$	
5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	
6	HO-	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	
7	HO-	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$	
8	HO-	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-$	
9	HO-	$-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-$	

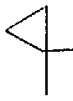
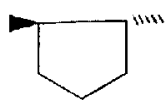
№ Примера

Example No.	R	A
10	HO-	
11	HO-	
12	HO-	CH=CH
13	HO-	CH=CH
14	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	—
15	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CH}_2-$
16	HO-	—
17	HO-	$-\text{CH}_2-$
18	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
19	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

№Примера

Example No.	R	A
20	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{NH}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{NH} \\ \searrow \text{NH}_2 \end{array} \end{array}$
21	HO-	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
22	HO-	$-(\text{CH}_2)_3-$
23	HO-	$-(\text{CH}_2)_4-$
24	HO-	$-(\text{CH}_2)_5-$
25	HO-	$-(\text{CH}_2)_6-$
26	HO-	$-(\text{CH}_2)_7-$
27	HO-	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
28	HO-	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
29	HO-	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{NH}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{NH} \\ \searrow \text{NH}_2 \end{array} \end{array}$
30	$(\text{HO})_2\text{AlO}-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
31	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{C}-\text{CH}_2\text{O}- \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{O} \end{array}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
32	$\text{H}_2\text{N}-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
33		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

№ Примера

Example No.	R	A
34	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
35	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
36	$\text{HO}-$	$-\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
37	$\text{HO}-$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$
38	$\text{HO}-$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$
39	$\text{HO}-$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
40	$\text{HO}-$	
41	$\text{HO}-$	$\begin{array}{cc} -\text{CH}- & -\text{CH}- \\ & \\ \text{CH}_3 & \text{CH}_3 \end{array}$
42	$\text{HO}-$	
43	$\text{HO}-$	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$
44	$\text{HO}-$	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-$

№ Примера

Example No.	R	A
45	HO-	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2 \quad \text{CH}_2\text{-} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{Cyclohexyl} \end{array}$
46	 -CH ₂ -O-	$\text{CH}_2\text{-NH-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$
47	HO-	-(CH ₂) ₃ -
48	HO-	-CH ₂ -
49	H ₂ N-	-(CH ₂) ₃ -
50	HO-	-(CH ₂) ₁₈ -