



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 143/78
C 07 D 295/18
C 07 D 405/12
C 07 D 325/00



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

632 243

⑳ Gesuchsnummer: 9966/76

㉔ Anmeldungsdatum: 04.08.1976

③① Priorität(en): 08.08.1975 JP 50-96417
02.09.1975 JP 50-106139
11.09.1975 JP 50-110242
01.10.1975 JP 50-118525
07.10.1975 JP 50-121173

㉔ Patent erteilt: 30.09.1982

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 30.09.1982

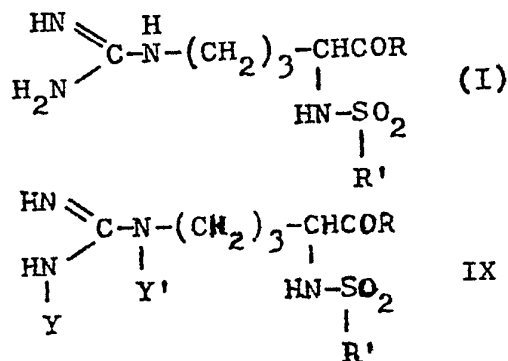
⑦③ Inhaber:
Mitsubishi Chemical Industries Limited, Tokyo (JP)
Shosuke Okamoto, Tarumi-ku/Kobe-shi/Hyogo (JP)

⑦② Erfinder:
Shosuke Okamoto, Kobe-shi/Hyogo (JP)
Ryoji Kikumoto, Machida-shi/Tokyo (JP)
Yoshikuni Tamao, Yokohama-shi/Kanagawa (JP)
Kazuo Ohkubo, Machida-shi/Tokyo (JP)
Tohru Tezuka, Yokohama-shi/Kanagawa (JP)
Shinji Tonomura, Chiyoda-ku/Tokyo (JP)
Akiko Hijikata, Kobe-shi/Hyogo (JP)

⑦④ Vertreter:
Kirker & Cie, Genève

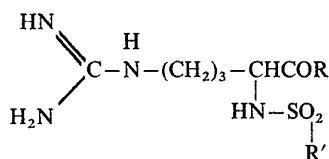
⑤④ Verfahren zur Herstellung von N²-substituierten L-Argininamiden.

⑤⑦ N²-substituierte L-Argininamide der Formel I, worin die Symbole die im Anspruch angegebene Bedeutung haben, und ihre Salze mit Säuren sind hochspezifische Thrombin-Inhibitoren. Sie eignen sich zur Behandlung oder Prophylaxe von thrombophilen Diathesen. Man stellt die Verbindungen der Formel I her, indem man ein Amid der Formel IX acidolysiert oder hydrogenolysiert und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung mit einer Säure in ein Salz überführt.

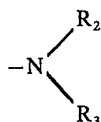


PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von N²-substituierten L-Argininamiden der allgemeinen Formel I



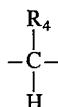
in der R eine Gruppe der allgemeinen Formel



in der R₂ und R₃ Wasserstoffatome, C₁₋₁₀-Alkylreste, C₇₋₁₅-Aralkylreste, C₁₋₁₀-Alkylreste, die durch einen C₁₋₁₀-Alkoxyrest, einen C₂₋₁₀-Alkoxycarbonylrest oder eine Carboxylgruppe substituiert sind, oder eine Gruppe der allgemeinen Formel



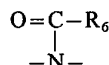
bedeutet, in der Z einen zweiwertigen Rest aus (a) mindestens zwei Methylengruppen oder (b) monosubstituierten Methylengruppen der allgemeinen Formel



darstellt, in der R₄ einen C₁₋₁₀-Alkyl- oder C₁₋₁₀-Alkoxyrest bedeutet, und Z gegebenenfalls noch mindestens (c) eine Oxygruppe, (d) Thiogruppe, (e) alkylsubstituierte Iminogruppe der allgemeinen Formel

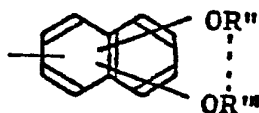


in der R₅ einen C₁₋₁₀-Alkylrest darstellt, oder (f) eine acylsubstituierte Iminogruppe der allgemeinen Formel

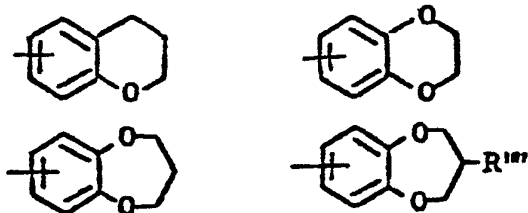


enthält, in der R₆ einen C₁₋₁₀-Alkylrest bedeutet, wobei die genannten Gruppen (a) bis (f) in beliebiger Anordnung stehen und die

Gruppe $-\text{N} - \text{Z}$ bis zu 21 Ringglieder enthält, und R' eine Gruppe der allgemeinen Formel

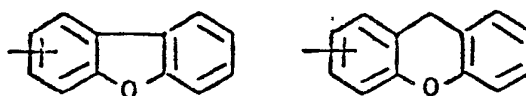


bedeutet, in der R'' und R''' jeweils C₁₋₁₀-Alkylreste darstellen oder R'' und R''' zusammen einen C₁₋₁₀-Alkylrest bedeuten, oder R' eine Gruppe der allgemeinen Formel



in der R''' einen C₁₋₁₀-Alkoxyrest darstellt, eine Gruppe der allgemeinen Formel

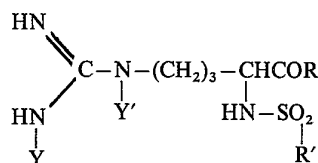
2



(I)

bedeutet,

und ihren Salzen mit Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man ein N^G substituiertes N²-substituiertes L-Argininamid der allgemeinen Formel IX



(IX)

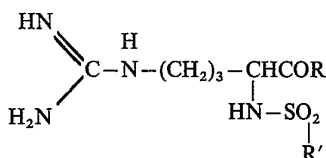
in der R und R' die angegebene Bedeutung haben und Y und Y' Wasserstoffatome oder Nitrogruppen darstellen, jedoch mindestens einer der Reste Y und Y' eine Nitrogruppe ist, der Acidolyse oder Hydrolyse unterwirft und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung mit einer Säure in ein Salz überführt.

Es wurden bereits zahlreiche Versuche unternommen, Arzneistoffe zur Behandlung von Thrombosen zu entwickeln. Aus der US-PS Nr. 3622615 sind N²-(p-Tolylsulfonyl)-L-argininester bekannt, die zur Behandlung von thrombophilen Diathesen geeignet sind. Schliesslich sind in der DT-OS Nr. 24438851 N²-Dansyl-L-argininester und -amide vorgeschlagen, die Thrombininhibitoren darstellen und sich zur Therapie oder zur Prophylaxe von Thrombosen eignen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue N²-substituierte L-Argininamide der nachstehenden allgemeinen Formel I zu schaffen, die hochspezifische Thrombininhibitoren darstellen und sich zur Behandlung oder Prophylaxe von thrombophilen Diathesen eignen. Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

Die Erfindung betrifft somit den im Anspruch gekennzeichneten Gegenstand.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

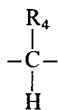
bedeutet R entweder

(a) einen Rest der allgemeinen Formel $-\text{N} - \begin{array}{c} \text{R}_2 \\ | \\ \text{R}_3 \end{array}$ oder

(b) einen Rest der allgemeinen Formel $-\text{N} - \text{Z}$,

R₂ und R₃ bedeuten Wasserstoffatome, unverzweigte oder verzweigte C₁₋₁₀-Alkylreste, wie die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Hexyl- oder Heptylgruppe, C₇₋₁₅-Aralkylreste, wie die Benzyl-, Phenäthyl- oder 3-Phenylpropylgruppe, C₁₋₁₀-Alkylreste, die durch einen C₁₋₁₀-Alkoxyrest, einen C₂₋₁₀-Alkoxycarbonylrest oder eine Carboxylgruppe substituiert sind, wie die 2-Methoxyäthyl-, 3-Methoxypropyl-, 2-Äthoxyäthyl-, Äthoxycarbonylmethyl-, 2-Methoxycarbonyläthyl-, 2-Äthoxycarbonyläthyl-, 3-Äthoxycarbonylpropyl-, Carboxymethyl- oder 2-Carboxyäthylgruppe.

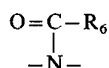
Z bedeutet einen zweiwertigen Rest aus (a) mindestens zwei Methylengruppen oder (b) monosubstituierten Methylengruppen der allgemeinen Formel



in der R_4 einen C_{1-10} -Alkyl- oder C_{1-10} -Alkoxyrest bedeutet, und Z gegebenenfalls noch (c) mindestens eine Oxygruppe ($-O-$), (d) Thiogruppe ($-S-$), (e) alkylsubstituierte Iminogruppe der allgemeinen Formel



in der R_5 einen C_{1-10} -Alkylrest darstellt, oder (f) eine acylsubstituierte Iminogruppe der allgemeinen Formel

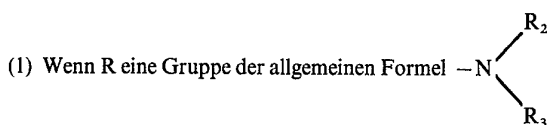


enthält, in der R_6 einen C_{1-10} -Alkylrest bedeutet, wobei die genannten Gruppen (a) bis (f) in beliebiger Anordnung stehen und die

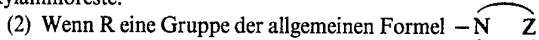
Gruppe $-N \begin{array}{c} \text{Z} \end{array}$ bis zu 21 Ringglieder enthält.

Spezielle Beispiele für den Rest R sind die 1-Polymethyleniminylgruppe oder deren Derivate, wie die 1-Aziridinyl-, 1-Azetidinyl-, 3-Methoxy-1-azetidiny-, 3-Äthoxy-1-azetidiny-, 1-Pyrrolidinyl-, Piperidino-, 4-Methylpiperidino-, 4-Äthylpiperidino-, 4-Propylpiperidino-, 4-Isopropylpiperidino-, 2-Methylpiperidino-, 3-Methylpiperidino-, 4-Methoxypiperidino-, 1-Hexamethyleniminyl- und 1-Octamethyleniminylgruppe, Oxazol- oder Thiazolgruppen, wie die 3-Oxazolidinyl- und 3-Thiazolidinylgruppe, Isoxazol- oder Isothiazolgruppen, wie die 2-Isoxazolidinyl- und 2-Isotiazolidinylgruppe, eine Oxazingruppe, wie die Morpholino-, 2,6-Dimethylmorpholino- oder Tetrahydro-1,3-oxazin-3-ylgruppe, eine Thiazin-Gruppe, wie die Tetrahydro-1,4-thiazin-4-ylgruppe, eine Methyl-1-piperazinyl- oder 4-Acetyl-1-piperazinylgruppe.

Die bevorzugten Reste R sind folgende:

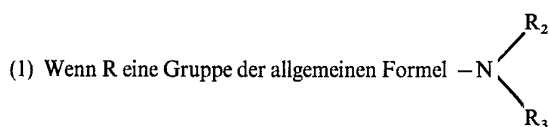


bedeutet, C_{1-9} -Alkylamino-, $C_{2-6-\omega}$ -Alkoxyalkylamino-, $C_{3-8-\omega}$ -Alkoxyalkylalkylamino-, C_{7-10} -Aralkylamino- oder C_{2-10} -Di-alkylaminoreste.

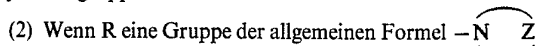


bedeutet, C_{3-10} -N,N-Polymethyleniminylreste, die gegebenenfalls durch einen C_{1-5} -Alkyl- oder C_{1-5} -Alkoxyrest substituiert sind, Tetrahydro-1, n-oxazin, n-yl-Reste, wobei n den Wert 2, 3 oder 4 hat, Tetrahydro-1, n-thiazin-n-yl-Reste, wobei n den Wert 2, 3 oder 4 hat, oder 1-Piperazinylreste, die durch einen C_{1-5} -Alkyl- oder C_{1-5} -Acylrest substituiert sind.

Besonders bevorzugte Reste R sind folgende:



bedeutet, die Butylamino-, 2-Methoxycarbonyläthylamino-, 2-Äthoxycarbonyläthylamino-, Benzylamino- und N-Methyl-N-butylaminogruppe.

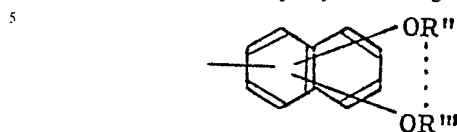


bedeutet, die Piperidino-, Hexamethyleniminyl-, 4-Methylpiperidino-, 4-Äthylpiperidino-, 4-Methoxypiperidino-, Morpholino-,

Tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl-, 4-Methyl-1-piperazinyl- und 4-Acetyl-1-piperazinylgruppe.

R' kann folgende Reste bedeuten:

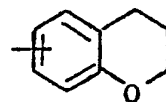
(a) Einen substituierten Naphthylrest der allgemeinen Formel



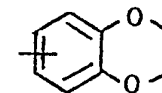
10 in der R'' und R''' einzeln einen C_{1-10} -, vorzugsweise einen C_{1-5} -Alkylrest, wie die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl- oder tert.-Butylgruppe bedeuten, oder R'' und R''' zusammen einen C_{1-10} -, vorzugsweise einen C_{1-5} -Alkylrest, wie die Methyl-, Äthyl- oder Trimethylengruppe, bedeuten. Die 15 Alkoxy- ($-OR''$ und $-OR'''$)- oder die Alkyldioxy- ($-OR''-R'''O-$)-Gruppe und die Sulfonylgruppe kann in jeder der 1- bis 8-Stellung des Naphthalinkernes stehen. Im allgemeinen steht die Sulfonylgruppe in der 1- oder 2-Stellung und die Alkyldioxygruppe in der 6,7-Stellung.

20

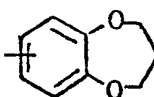
(b) Eine Chromanylgruppe



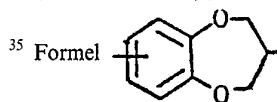
(c) eine 1,4-Benzodioxanylgruppe



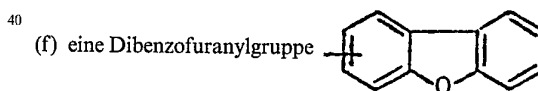
30 (d) eine 2H-3,4-Dihydro-1,5-benzodioxepinylgruppe



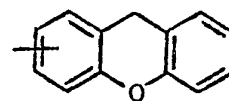
(e) Derivate von (d) mit einem Substituent in der 3-Stellung der



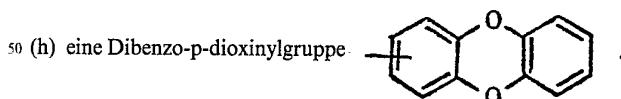
in der R''' einen C_{1-10} -, vorzugsweise einen C_{1-5} -Alkoxyrest darstellt



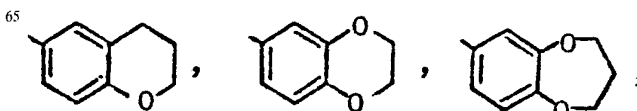
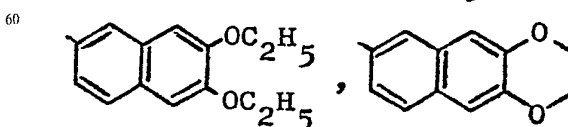
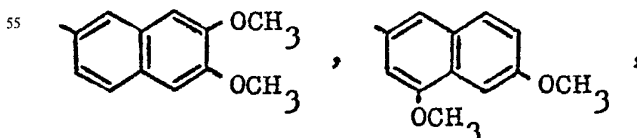
45 (g) eine Xanthenylgruppe

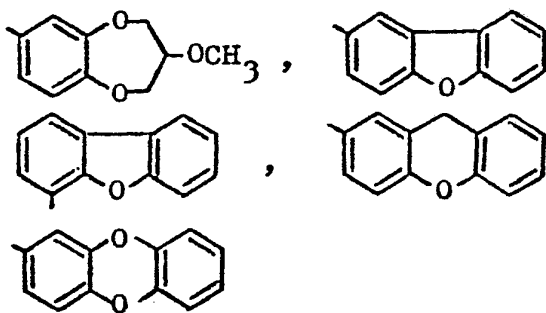


oder

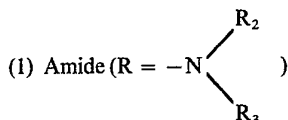


Spezielle Beispiele für die Reste R' sind folgende Gruppen:

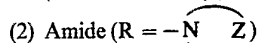




Spezielle Verbindungen der allgemeinen Formel I sind:



N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)- N -(2-methoxyäthyl)- L -argininamid,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)- N -benzyl- L -argininamid und
 N^2 -(2-Xanthensulfonyl)- N -methyl- N -butyl- L -argininamid.



4-Methyl-1-[N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)- L -arginyll]piperidin,
 4-Äthyl-1-[N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)- L -arginyll]piperidin,
 1-[N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)- L -arginyll]-hexamethylenimin,
 4-[N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)- L -arginyll]morpholin,
 4-Methoxy-1-[N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)- L -arginyll]-piperidin,
 4-Methyl-1-[N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)- L -arginyll]piperidin,

4

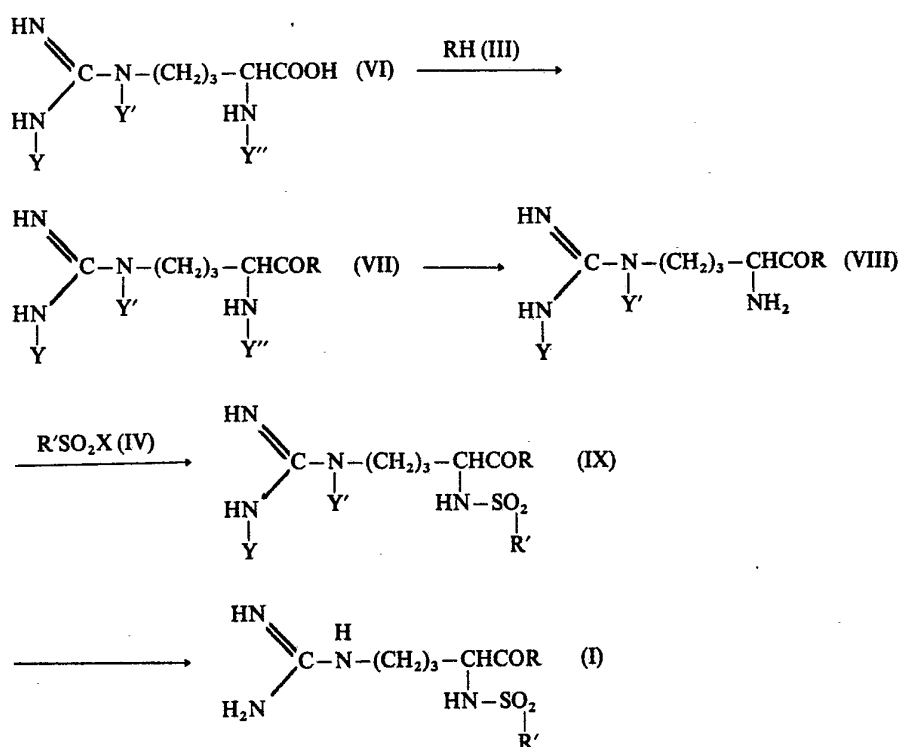
4-Äthyl-1-[N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)- L -arginyll]piperidin,
 4-Äthyl-1-[N^2 -(2H-3,4-dihydro-1,5-benzodioxepin-7-sulfonyl)- L -arginyll]piperidin,
 4-Methyl-1-[N^2 -(2H-3,4-dihydro-1,5-benzodioxepin-7-sulfonyl)- L -arginyll]piperidin,
 4-Äthyl-1-[N^2 -(3-methoxy-(2H-3,4-dihydro-1,5-benzodioxepin)-7-sulfonyl)- L -arginyll]piperidin,
 4-Äthyl-1-[N^2 -(2-xanthensulfonyl)- L -arginyll]piperidin,
 4-Äthyl-1-[N^2 -(2-dibenzofuransulfonyl)- L -arginyll]piperidin,
 4-Äthyl-1-[N^2 -(4-dibenzofuransulfonyl)- L -arginyll]piperidin,
 4-Äthyl-1-[N^2 -(dibenzo-*p*-dioxin-2-sulfonyl)- L -arginyll]-piperidin und

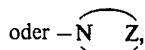
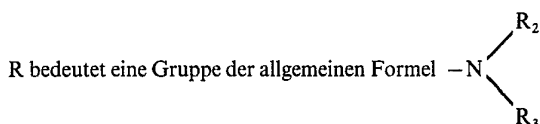
1-[N^2 -(4-Dibenzofuransulfonyl)- L -arginyll]hexamethylenimin.
 Besonders bevorzugt sind aufgrund ihrer hohen Antithrombinwirkung folgende Verbindungen:

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)- N -(2-methoxyäthyl)- L -argininamid,
 4-Methyl-1-[N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)- L -arginyll]piperidin,
 4-Äthyl-1-[N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)- L -arginyll]piperidin,
 4-Methoxy-1-[N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)- L -arginyll]piperidin,
 4-Methyl-1-[N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)- L -arginyll]piperidin,
 4-Äthyl-1-[N^2 -(4,6-dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)- L -arginyll]piperidin,
 4-Äthyl-1-[N^2 -(2-xanthensulfonyl)- L -arginyll]piperidin,
 4-Äthyl-1-[N^2 -(4-dibenzofuransulfonyl)- L -arginyll]piperidin und
 4-Äthyl-1-[N^2 -(dibenzo-*p*-dioxin-2-sulfonyl)- L -arginyll]piperidin.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I können verschiedene Verfahren angewendet werden, die von den Ausgangsverbindungen und bzw. oder Zwischenprodukten abhängen.

Die Abspaltung der N^G -Substituenten aus einem N^G -substituierten N^2 -substituierten L -Argininamid kann durch folgendes Reaktionsschema erläutert werden:





wobei R_2 , R_3 , Z , R' und X die vorstehende Bedeutung haben, Y'' eine Aminoschutzgruppe, wie die Benzyloxycarbonyl- oder tert.-Butoxycarbonylgruppe, darstellt und Y und Y' Wasserstoffatome oder Nitrogruppen bedeuten. Mindestens einer der Substituenten Y und Y' ist eine Nitrogruppe.

Die Abspaltung der Nitrogruppe (N^{G} -Substituent) erfolgt durch Acidolyse oder Hydrogenolyse. Die Acidolyse wird im allgemeinen mit einem Überschuss einer Säure, wie Fluorwasserstoff, Chlorwasserstoff oder Bromwasserstoff oder Trifluoressigsäure, und gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, beispielsweise einem Äther, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Alkohol, wie Methanol oder Äthanol, oder Essigsäure, bei Temperaturen von -10 bis 100°C , vorzugsweise bei Raumtemperatur, und während eines Zeitraums von 10 min bis 24 h durchgeführt. Die Produkte werden durch Verdampfen des Lösungsmittels und der überschüssigen Säure oder durch Digerieren mit einem Lösungsmittel und anschliessendes Abfiltrieren des auskristallisierten Produktes und Trocknen isoliert. Da zur Acidolyse die Säure im Überschuss eingesetzt wird, fallen die Produkte im allgemeinen als Salze der N^2 -substituierten L-Argininamide der allgemeinen Formel I an, die durch Neutralisation in die freien Amide überführt werden können.

Die Hydrogenolyse wird im allgemeinen in einem inerten Lösungsmittel, wie Methanol, Äthanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan, und in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Raney-Nickel, Palladium oder Platin, in Wasserstoffatmosphäre bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels während eines Zeitraums von 2 bis 120 h durchgeführt. Die Hydrierung kann bei Normaldruck durchgeführt werden. Nach beendeter Hydrierung wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung eingedampft. Die Reinigung der erhaltenen N^2 -substituierten L-Argininamide kann nach den vorstehend beschriebenen Methoden erfolgen.

Die verfahrensgemäss eingesetzten N^{G} -substituierten N^2 -substituierten L-Argininamide der allgemeinen Formel IX können durch Kondensation eines N^{G} -substituierten N^2 -substituierten L-Arginins der allgemeinen Formel VI (im allgemeinen ist der N^2 -Substituent eine Aminoschutzgruppe, wie die Benzyloxycarbonyl- oder tert.-Butoxycarbonylgruppe) mit dem entsprechenden Amin der allgemeinen Formel III nach der Azid-, gemischten Anhydrid-, aktivierten Ester- oder Carbo-diimidmethode, selektive Abspaltung des N^2 -Substituenten aus der Verbindung der allgemeinen Formel VII durch katalytische Hydrierung oder Acidolyse und anschliessende Kondensation der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel VIII mit einem Sulfonylhalogenid der allgemeinen Formel IV, vorzugsweise einem Chlorid, in Gegenwart einer Base und in einem Lösungsmittel hergestellt werden. Diese Reaktionsbedingungen sind die gleichen, wie sie vorstehend bei der Kondensation eines L-Argininamids mit einem Sulfonylhalogenid und der Abspaltung des N^{G} -Substituenten aus einem N^{G} -substituierten N^2 -substituierten L-Argininamid beschrieben wurden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I bilden mit den verschiedensten anorganischen und organischen Säuren Salze. Die Produkte der vorstehend beschriebenen Reaktionen können in Form der freien Base oder als Salz mit einer Säure isoliert werden. Zur Herstellung pharmakologisch verträglicher Salze können die freien Basen mit einer anorganischen Säure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit einer organischen Säure, wie Essigsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Gluconsäure, Benzoesäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, umgesetzt werden. Die Behandlung der Salze mit einer Base liefert die freien Amide oder Ester.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Salze mit Säuren sind wertvolle Arzneistoffe, die spezifisch Thrombin hemmen. Die Verbindungen können daher zur Bestimmung von Thrombin im Blut und zur Behandlung oder Vorbeugung von thrombophilen

Diathesen eingesetzt werden.

Die Thrombinhemmung der Verbindungen der Erfindung wird mit der Wirksamkeit des aus der US-PS 3622615 bekannten Thrombininhibitors N^2 -(p-Toluolsulfonyl)-L-argininmethylesters durch Ermittlung der Fibrinogenkoagulationszeit verglichen.

Die Messung wurde folgendermassen durchgeführt: Es wird eine Fibrinogenlösung durch Auflösen von 150 mg Rinderfibrinogen (Cohn-Fraktion I) in 40 ml eines Borat-Kochsalz-Puffers (pH 7,4) hergestellt. Zur Herstellung einer Blindprobe werden 0,8 ml dieser Fibrinogenlösung mit 0,1 ml eines Borat-Kochsalz-Puffers (pH 7,4) versetzt. Weitere 0,8 ml der ursprünglichen Fibrinogenlösung werden mit 0,1 ml einer Probelösung im selben Puffer versetzt. Schliesslich werden diese beiden Lösungen in einem Eisbad mit jeweils 0,1 ml einer Thrombinlösung (5 Einheiten pro ml) versetzt. Nach erfolgter Zugabe werden die Reaktionsgemische sofort aus dem Eisbad genommen und in ein auf 25°C thermostatisiertes Bad verbracht. Die Koagulationszeit ist die Zeitspanne, die zwischen dem Einbringen in das auf 25°C erwärmte Bad und dem Zeitpunkt des ersten Auftretens von Fibrinfäden verstreicht. In den Fällen, in denen keine Probelösung erfolgte, beträgt die Koagulationszeit 50 bis 55 s.

Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle I zusammengefasst. Der Ausdruck «zur Verdoppelung der Koagulationszeit erforderliche Konzentration» bedeutet die Konzentration des Wirkstoffs, die erforderlich ist, um die normale Koagulationszeit von 50 bis 55 s auf 100 bis 110 s zu verdoppeln. Die zur Verdoppelung der Koagulationszeit erforderliche Konzentration beträgt bei Verwendung von N^2 -(p-Toluolsulfonyl)-L-argininmethylester 1100 μmol .

In Tabelle I angegebenen Inhibitoren der allgemeinen Formel I werden durch die Reste R und R' gekennzeichnet. Ferner ist die zur Salzbildung verwendete Säure angegeben. Bei intravenöser Verabfolgung einer Lösung der Verbindungen der allgemeinen Formel I an Tiere bleibt die Thrombininhibition im Blutkreislauf 1 bis 3 h bestehen. Die Halbwertszeit der Verbindungen im Blutkreislauf beträgt etwa 30 min. Die physiologischen Bedingungen der Versuchstiere (Ratten, Kaninchen, Hunde und Schimpansen) werden gut beibehalten. Die durch Thrombininfusion verursachte experimentelle Fibrinogenabnahme bei Tieren wird mit gutem Erfolg durch die gleichzeitig erfolgte Infusion der Verbindungen der Erfindung unter Kontrolle gehalten.

Die akute Toxizität (LD_{50}) wird 24 h nach oraler Verabfolgung der Verbindungen der allgemeinen Formel I an männliche Mäuse mit einem Körpergewicht von 20 g bestimmt. Sie beträgt etwa 1000 bis 10 000 mg/kg Körpergewicht.

Die Verbindungen der Erfindung können in Form üblicher Arzneipräparate parenteral, d.h. intramuskulär, intravenös oder subkutan, oder oral verabfolgt werden. Die Arzneipräparate enthalten neben dem Wirkstoff übliche Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel und/oder Hilfsstoffe.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1:

1,0 g (0,0018 mol) 4-Äthyl-1-[N^{G} -nitro- N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)-L-arginyll]piperidin in 5,7 g (0,0053 mol) Anisol werden unter Kühlung in einem Trockeneis-Acetonbad mit 3 ml Fluorwasserstoff versetzt. Danach wird das Gemisch 30 min in einem Eisbad gerührt. Hierauf werden das Anisol und überschüssiger Fluorwasserstoff unter vermindertem Druck und unter Kühlung abdestilliert. Es hinterbleibt ein Öl, das mit 100 ml wasserfreiem Diäthyläther aufgeschlämmt wird. Die Ätherschicht wird dekantiert und das erhaltene Pulver in Methanol gelöst und mit Diäthyläther wieder ausgefällt. Es wird 4-Äthyl-1-[N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)-L-arginyll]piperidinhydrofluorid in einer Ausbeute von 75% d. Th. erhalten.

Elementaranalyse für $C_{25}H_{37}O_5N_5S \cdot HF$:

Berechnet: C 55,64 H 7,10 N 12,98

Gefunden: C 55,50 H 7,12 N 12,87

Beispiel 2:

In eine Suspension von 1,0 g (0,00186 mol) 4-[NG-Nitro-N²-(6,7-dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)-L-arginy]morpholin und 0,1 g Palladiumschwarz in 30 ml Äthanol und 10 ml Essigsäure wird Wasserstoff 60 h bei Raumtemperatur eingeleitet. Nach beendeter Hydrierung wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in Methanol aufgenommen und mit Diäthyläther ausgefällt. Es wird das 4-[N²-(6,7-Dimethoxy-2-naphthalinsulfonyl)-L-arginy]morpholinacetat als Pulver in 82prozentiger Ausbeute erhalten.

Elementaranalyse für $C_{22}H_{31}O_6N_5S \cdot CH_3COOH$:

Berechnet: C 52,07 H 6,37 N 12,65

Gefunden: C 51,99 H 6,28 N 12,41

Beispiel 3:

Eine Lösung von 1,2 g (0,0020 mol) 4-Äthyl-1-[N^G-nitro-N²-(6-chromansulfonyl)-L-arginy]piperidin in 0,64 g (0,0060 mol) Anisol wird unter Kühlung in einem Trockeneis-Acetonbad mit 3 ml Fluorwasserstoff versetzt. Danach wird das Gemisch 30 min in einem Eisbad gerührt. Sodann wird überschüssiger Fluorwasserstoff unter vermindertem Druck und unter Kühlung abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in 100 ml wasserfreiem Diäthyläther aufgeschlämmt. Die Ätherlösung wird dekantiert und das erhaltene Pulver

6

in Methanol gelöst und die Lösung mit Diäthyläther versetzt. Das ausgefällte 4-Äthyl-1-[N²-(6-chromansulfonyl)-L-arginy]piperidinhydrofluorid wird als Pulver in einer Ausbeute von 63% d. Th. erhalten.

5

Elementaranalyse für $C_{22}H_{36}O_4N_5S \cdot HF$:

Berechnet: C 54,41 H 7,47 N 14,42

Gefunden: C 54,70 H 7,45 N 14,31

Beispiel 4:

In eine Suspension von 1,2 g (0,0020 mol) 4-Äthyl-1-[N^G-nitro-N²-(1,4-benzodioxan-6-sulfonyl)-L-arginy]piperidin und 0,1 g Palladiumschwarz in 30 ml Äthanol und 10 ml Essigsäure wird 30 h bei Raumtemperatur Wasserstoff eingeleitet. Nach beendeter Hydrierung wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der viskose ölige Rückstand wird in Methanol aufgenommen und mit Diäthyläther ausgefällt. Es wird das 4-Äthyl-1-[N²-(1,4-benzodioxan-6-sulfonyl)-L-arginy]piperidinacetat als Pulver in einer Ausbeute von 85% d. Th. erhalten.

20

Elementaranalyse für $C_{21}H_{33}O_5N_5S \cdot CH_3COOH$:

Berechnet: C 52,35 H 7,07 N 13,27

Gefunden: C 52,65 H 7,01 N 13,12

25

In Tabelle I sind ausser den in den vorstehenden Beispielen hergestellten Verbindungen weitere Verbindungen der allgemeinen Formel I aufgeführt, die auf die vorstehend beschriebene Weise hergestellt wurden.

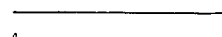


Tabelle I

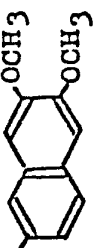
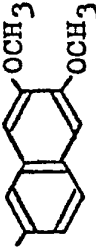
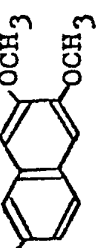
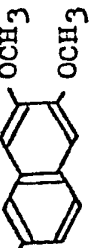
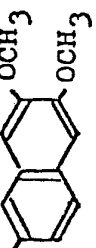
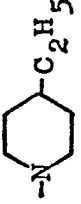
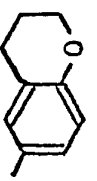
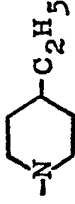
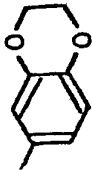
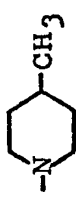
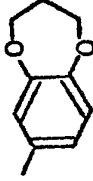
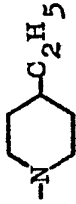
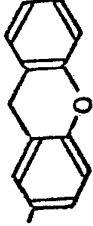
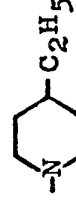
Nr.	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{N} - (\text{CH}_2)_3 - \text{CHCOR} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{HN} - \text{SO}_2 - \text{R}' \end{array}$		Säure	Konzentra- tion zur Verdoppe- lung der Koagula- tionszeit (μmol)	Her- stellung gem. Beispiel	Eigenschaften oder F., (°C)	Elementaranalyse oben: berechnet unten: gefunden			I.R. (KBr) (cm^{-1})
	R	R'					C	H	N	
5			HF	0,15	1	Pulver	55,64 55,50	7,10 7,12	12,98 12,87	
6			CH_3COOH	0,55	2	Pulver	55,21 55,04	6,95 6,78	12,38 12,26	
7			CH_3COOH	0,60	2	Pulver	53,69 53,48	6,72 6,68	12,04 12,00	
8			$2\text{CH}_3\text{COOH}$	4,0	2	Pulver	51,75 51,49	6,76 6,39	13,41 13,21	3400 3200 1640
9			2HF	4,0	1	Pulver	50,54 50,48	6,64 6,21	15,37 15,28	
10			HF	15	3	Pulver	54,41 54,70	7,47 7,45	14,42 14,31	3300 (breit) 1640

Tabelle I (Fortsetzung)

Nr.	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \text{H} \\ \text{C}=\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{CHCOR} \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$		Säure	Konzentration zur Verdopplung der Koagulationszeit (μmol)	Herstellung gem. Beispiel	Eigenschaften oder F., ($^{\circ}\text{C}$)	Elementaranalyse oben: berechnet unten: gefunden			I.R. (KBr) (cm^{-1})
	R	R'					C	H	N	
11			CH_3COOH	25	4	Pulver	52,35 52,65	7,07 7,01	13,27 13,12	3320 1640
12			CH_3COOH	8	4	Pulver	52,35 52,60	7,07 6,95	13,27 13,40	3100 (breit) 1640
13			CH_3COOH	100	4	Pulver	51,25 51,53	7,23 7,46	13,58 13,29	3350 1640 1280
14			—	6	4	Pulver	53,99 53,75	7,29 7,61	13,69 13,50	3400 1630
15			CH_3COOH	0,3	4	Pulver	58,62 58,32	6,85 6,58	12,21 11,99	3340 1630 1265
16			$\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	0,3	4	Pulver	59,03 58,84	6,54 6,48	13,77 13,63	3350 1630 1275

