

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 152495 B



(21) Patentansøgning nr.: 3645/79

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 401/12

(22) Indleveringsdag: 30 aug 1979

(41) Alm. tilgængelig: 01 mar 1980

(44) Fremlagt: 07 mar 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 31 aug 1978 US 938711 22 maj 1979 US 41419

(71) Ansøger: *MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED; 5-2, Marunouchi 2-chome; Chiyoda-ku; Tokyo, JP, SHOSUKE
*OKAMOTO; 15-18, Asahigaoka 3-chome; Tarumi-ku; Kobe-shi; Hyogo, JP

(72) Opfinder: Shosuke *Okamoto; JP, Ryoji *Kikumoto; JP, Yoshikuni *Tamao; JP, Kazuo *Ohkubo; JP, Tohru *Tezuka; US, Shinji
*Tonomura; JP, Akiko *Hijikata; JP

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af N²-arylsulfonyl-L-argininamider eller farmaceutisk tolerable salte deraf**

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 263/78 (150521) side 1-7, 42, 43 og 57-59

DK 152495 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte N^2 -arylsulfonyl-L-arginin-amider eller farmaceutisk tolerable salte deraf, som er særlig værdifulde på grund af deres fremragende antithrombotiske egenskaber og lave toxiciteter.

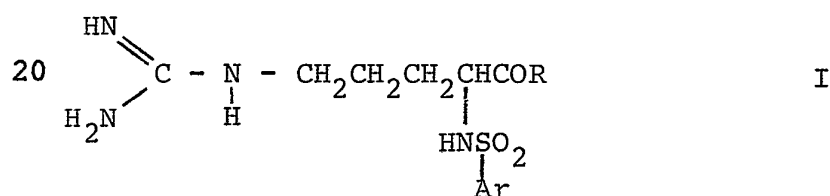
Der er tidligere gjort mange forsøg på at tilvejebringe nye og forbedrede midler til behandling af thrombosis. N^2 -(p-Tolylsulfonyl)-L-argininesterne har vist sig at være en type midler, der kan anvendes, og disse har vist sig at være virksomme til opløsning af blodpropper. (USA-patent-skrift nr. 3.622.615). En klasse af forbindelser, som har vist sig at være særlig nyttige som særdeles specifikke inhibitorer for thrombin til bekæmpelse af thrombosis, er

N²-dansyl-L-argininesteren eller -amidet og visse N²-arylsulfonyl-L-argininamider (USA-patentskrift nr. 3.978.045 og DK patentansøgning nr. 263/78). Der er imidlertid et fortsat behov for en særdeles specifik inhibitor for thrombin til bekæmpelsen af thrombosis 5 og med en særdeles lav toxicitet.

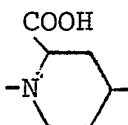
Det har nu vist sig, at de ifølge opfindelsen fremstillede N²-arylsulfonyl-L-argininamider udviser antithrombotisk virkning og endog lavere toxicitetsniveauer ved samme relative styrker i sammenligning 10 med N²-dansyl-L-argininesteren eller -amidet og udviser større antithrombotisk virkning end N²-(p-tolylsulfonyl)-L-argininesterne og de fra beskrivelsen til DK patentansøgning nr. 263/78 kendte N²-arylsulfonyl-L-argininamider.

15

Den foreliggende opfindelse angår derfor en analogifremgangsmåde til fremstilling af N²-arylsulfonyl-L-argininamider med den alrene formel I



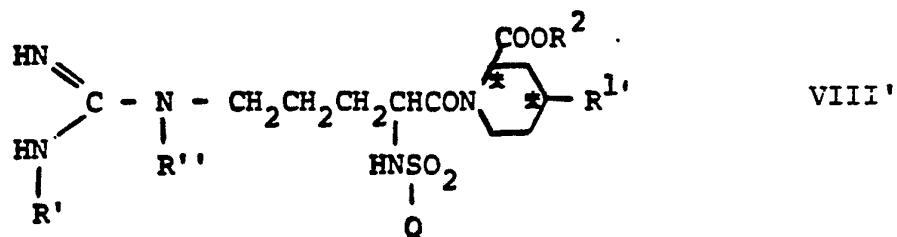
25

hvor R betegner  R¹, hvor R¹ betegner hydrogen eller C₁₋₅-alkyl, og Ar betegner 1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolyl,

$$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{HNSO}_2\text{Ar})\text{CON} \end{array} \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \diagdown \\ \text{R}^{1'} \end{array} \quad \text{I'}$$
$$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{HN} - \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} - \text{CON} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{R}^1 \\ | \qquad | \qquad | \qquad | \\ \text{R}^1 \qquad \text{R}^{1'} \qquad \text{HNSO}_2 \qquad \text{COOR}^2 \\ | \\ \text{O} \end{array} \quad \text{VIII}$$

hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning, R' og R'' udvælges blandt hydrogen og beskyttelsesgrupper for guanidinogruppen, og mindst ét af symbolerne R' og R'' betegner en beskyttelsesgruppe for guanidinogruppen, R^2 betegner hydrogen, lavere alkyl eller aralkyl, og Q betegner 8-quinolyl, der eventuelt er substitueret mindst én gang med C_{1-5} -alkyl, som svarer til Ar, ved hydrogenolyse, og samtidig quinolylgruppen hydrogeneres til den tilsvarende 1,2,3,4-tetrahydroquinolylgruppe, og, når R^2 betegner alkyl, estergruppen i piperidinringens 2-stilling hydrolyseres, eller guanidinobeskyttelsesgruppen eller

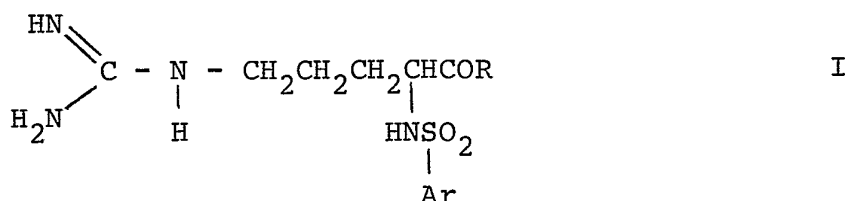
-grupperne og, når R^2 betegner aralkyl, også denne aralkylgruppe fjernes fra en N^G -substitueret- N^2 -quinolinsulfonyl-L-argininamid med den almene formel VIII'



5 hvor R^2 , R' , R'' og Q har den ovenfor angivne betydning, og $\ast$ og R^1 har den for den almene formel I' angivne betydning, ved hydrogenolyse, og samtidig quinolygruppen hydrogeneres til den tilsvarende 1,2,3,4-tetrahydroquinolygruppe, og, når R^2 betegner alkyl, estergruppen i piperidinringens 2-stilling hydrolyseres.

10 Den foreliggende opfindelse muliggør et farmaceutisk præparat, som indeholder en antithrombotisk effektiv mængde af en forbindelse med formlen I og en farmaceutisk acceptabel adjuvans.

15 Den foreliggende opfindelse angår således fremstilling af en klasse af N^2 -arylsulfonyl-L-argininamider med den almene formel I



hvor R betegner $\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{---N---} \end{array}$ R^1 , hvor R^1 betegner hydrogen eller alkyl med 1 - 5, fortrinsvis 1 - 3, carbonatomer, og Ar be-

tegner 1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolyl, eventuelt substitueret mindst én gang (fortrinsvis én eller to) med alkyl med 1 - 5, fortrinsvis 1 - 3, carbonatomer.

Typiske eksempler på de her omhandlede forbindelser er f.eks.:

5

1-[N²-(1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre,

1-[N²-(1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidincarboxylsyre,

10 1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre,

1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidincarboxylsyre,

15 1-[N²-(3-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre,

1-[N²-(3-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidincarboxylsyre og

(2R,4R)-1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre.

20

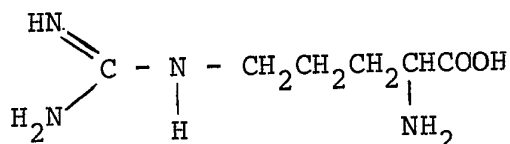
Blandt de her omhandlede forbindelser foretrækkes sådanne, hvor R betegner (2R,4R)-4-alkyl-2-carboxy-1-piperidino, hvorhos alkyl indeholder 1 - 5 carbonatomer, og Ar betegner 3-alkyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolyl, hvor alkyl indeholder

25

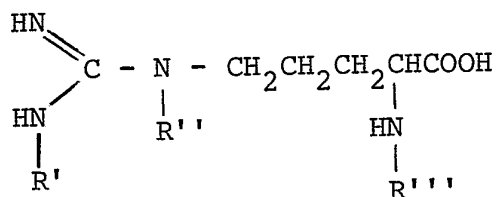
1 - 3 carbonatomer.

30

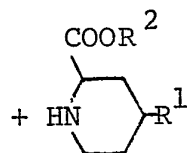
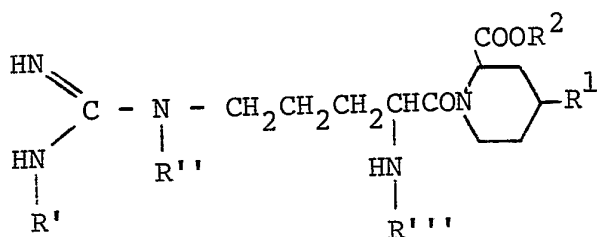
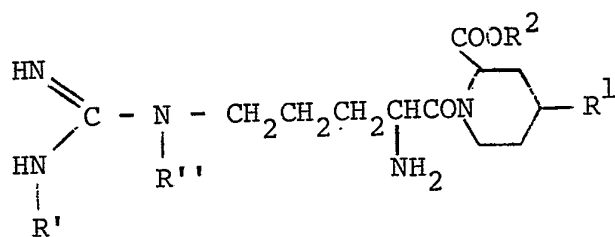
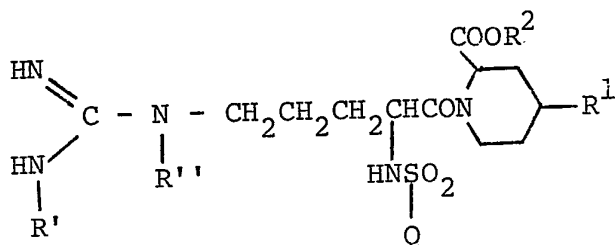
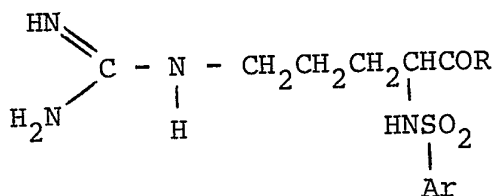
Til fremstilling af de her omhandlede forbindelser kan anvendes forskellige fremgangsmåder, afhængig af de særlige udgangsmaterialer og/eller mellemprodukter, der anvendes. Disse forbindelser kan med held fremstilles ad syntetisk vej, som er skitseret nedenfor.



II $\longrightarrow$



III

IV $\longrightarrow$ V $\longrightarrow$ VI $\xrightarrow{\text{QSO}_2\text{X}}$ VIIVIII $\longrightarrow$ 

I

I formlerne ovenfor har R, Ar og R¹ de ovenfor angivne betydninger, X betegner halogen, R''' betegner en beskyttelsesgruppe for α-aminogruppen såsom benzyloxycarbonyl eller tert.butoxycarbonyl, R' og R'' udvælges blandt

gruppen bestående af hydrogen og beskyttelsesgrupper for guanidinogruppen såsom nitro, tosyl, trityl, oxycarbonyl, og mindst det ene af symbolerne R' og R'' betegner en beskyttelsesgruppe for guanidinogruppen, R^2 betegner hydrogen, lavere alkyl med normalt 1 - 10 carbonatomer såsom methyl eller ethyl eller aralkyl med normalt 7 - 15 carbonatomer såsom benzyl eller phenethyl, og Q betegner 8-quinolyl, som eventuelt er substitueret mindst én gang med C_{1-5} -alkyl, som svarer til Ar.

10 fjernelsen af nitrogruppen og oxycarbonylgruppen, f.eks. benzyloxycarbonyl- eller p-nitrobenzyloxycarbonyl, som beskyttelsesgrupper for guanidinogruppen samt fjernelsen af aralkylgruppen som en alkoholgruppe i estergruppen opnås let ved hydrogenolysen.

Hydrogenolysen og hydrogeneringen udføres sideløbende i et over for reaktionen inert opløsningsmiddel, f.eks. alkoholer såsom methanol eller ethanol eller ethere såsom tetrahydrofuran eller dioxan, i nærværelse af en hydrogenaktiverende katalysator, f.eks. Raney-nikkel, kobalt- eller ædelmetalkatalysator såsom palladium, platin, ruthenium eller rhodium, fortrinsvis en ædelmetalkatalysator, i en hydrogenatmosfære ved en temperatur på 0 - 200°C, fortrinsvis 30 - 150°C. Reaktionstiden varierer med katalysatoren, hydrogentrykket og reaktionstemperaturen og ligger generelt i området fra 30 minutter til 120 timer.

Hydrogentrykket ligger generelt i området fra 1 til 200 kg/cm², fortrinsvis i området 1 - 100 kg/cm². Det er nødvendigt at fortsætte hydrogenolysen og hydrogeneringen, indtil der er absorberet en støkiometrisk mængde hydrogen.

Reaktionen accelereres ved tilsætning af en organisk syre, f.eks. eddikesyre eller propionsyre, eller en uorganisk syre, f.eks. saltsyre. Den organiske syre, f.eks. eddikesyre, kan også anvendes alene som opløsningsmiddel.

10

15

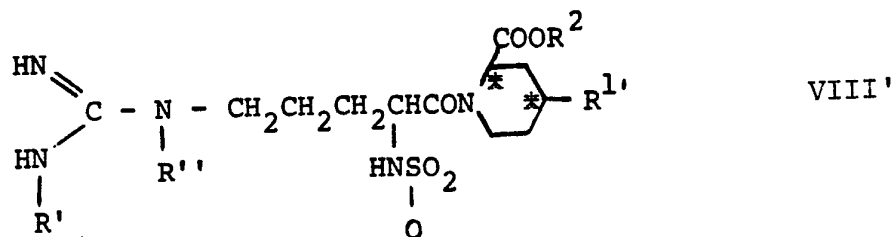
20

25



hvor Ar har den for den almene formel I angivne betydning, R¹ betegner C₁₋₅-alkyl, og * betegner et asymmetrisk car-

bonatom, ved, at guanidinobeskyttelsesgruppen eller -grupperne og, når R^2 betegner aralkyl, også denne aralkylgruppe fjernes fra et N^G -substitueret- N^2 -quinolinsulfonyl-L-argininamid med den almene formel VIII'



5 hvor R^2 , R' , R'' og Q har den for den almene formel VIII angivne betydning, og * og R^1 har den for den almene formel I' angivne betydning, ved hydrogenolyse, og samtidig quinolyldgruppen hydrogeneres til den tilsvarende 1,2,3,4-tetrahydroquinolyldgruppe, og, når R^2 betegner alkyl, estergruppen i piperidinringens 2-stilling hydrolyseres.

10 Reaktionen kan udføres ved de ovenfor beskrevne betingelser til fremstilling af forbindelsen med den almene formel I.

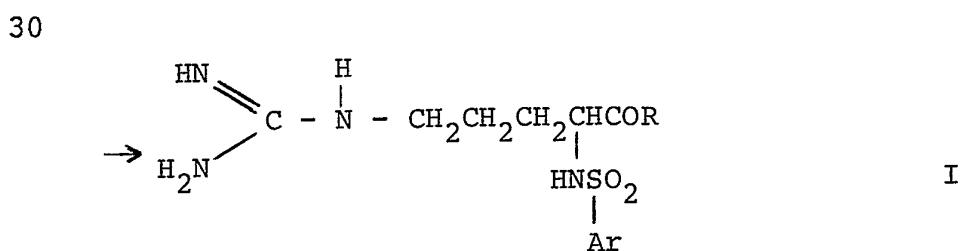
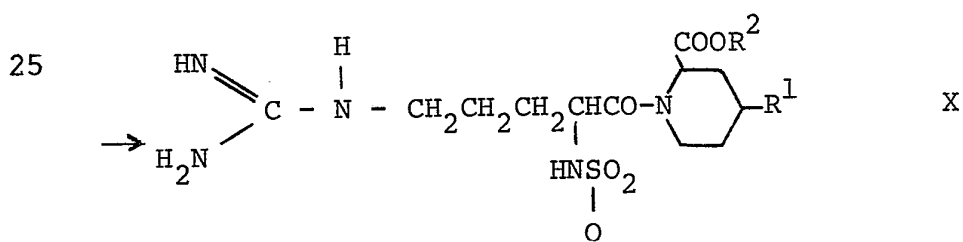
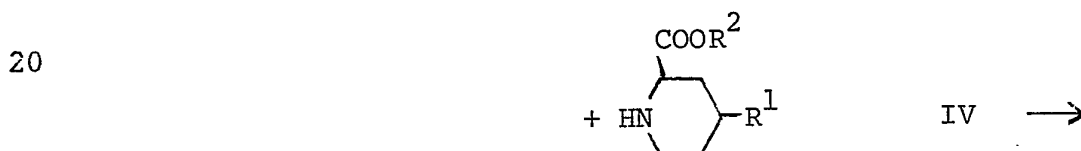
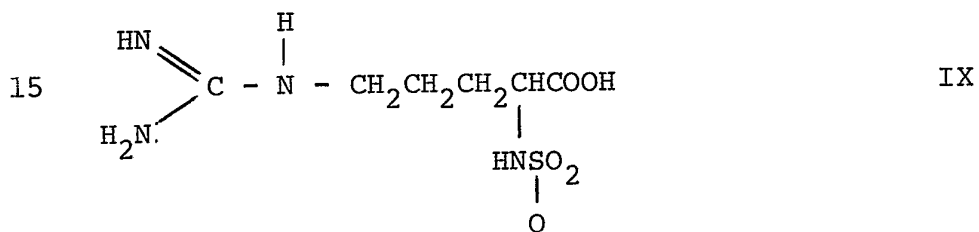
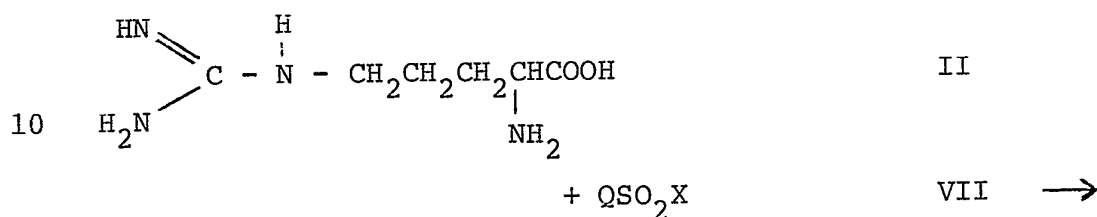
15 1-(N^G -substituerede- N^2 -quinolinsulfonyl-L-arginyl)-2-piperidincarboxylsyre eller 1-(N^G -substituerede- N^2 -quinolinsulfonyl-L-arginyl)-2-piperidincarboxylater VIII og VIII' kan fremstilles ved at kondensere en N^G -substitueret- N^2 -substitueret L-arginin III (N^G -substituenten er generelt nitro eller acyl, og N^2 -substituenten er en beskyttelsesgruppe for aminogruppen såsom benzyloxycarbonyl eller tert.butoxycarbonyl) eller et reaktivt

20 derivat deraf såsom et syrehalogenid, syreazid, aktiveret ester eller blandet kulsyreanhydrid, og et tilsvarende aminosyrederivat IV eller et reaktivt derivat deraf såsom et mono- eller disilylderivat og, om nødvendigt, i nærværelse

25 af et kondensationsmiddel såsom et carbodiimid, selektivt fjerne N^2 -substituenten alene i et N^G -substitueret- N^2 -substitueret L-argininamid V ved katalytisk hydrogenolyse eller æcidolyse, og derpå kondensere det således vundne N^G -substituerede-L-argininamid VI med et quinolinsulfonylhalogenid VII,

fortrinsvis et chlorid, i nærværelse af en base i et opløsningsmiddel.

Quinolyldelen af N²-quinolinsulfonyl-L-argininamidet X kan
5 hydrogeneres til den tilsvarende 1,2,3,4-tetrahydroquinolyld-
gruppe. Denne fremgangsmåde kan belyses som følger:



I formlerne ovenfor har R, R¹, R², Q, Ar og X den ovenfor angivne betydning.

N^2 -Quinolinsulfonyl-L-argininamidet X fremstilles ved at kondensere en N^2 -quinolinsulfonyl-L-arginin IX eller et reaktivt derivat deraf såsom et syrehalogenid, syreazid, en aktiveret ester (f.eks. p-nitrophenylester), eller et
5 blandet kulsyreanhydrid og et tilsvarende aminosyrederivat IV eller et reaktivt derivat deraf såsom et mono- eller disilylderivat og, om nødvendigt, i nærværelse af et kondensationsmiddel såsom et carbodiimid, f.eks. 1,3-dicyclohexyl-carbodiimid.

10 Det er ofte mere hensigtsmæssigt og praktisk at anvende det reaktive derivat af N^2 -quinolylsulfonyl-L-argininen IX i form af den opløsning, hvori de er fremstillet. De betingelser, hvorunder kondensationen udføres, vil i hvert
15 tilfælde være indlysende for fagmanden.

N^2 -Quinolinsulfonyl-L-argininen IX kan fremstilles ved kondensation af L-argininen II med en i det væsentlige ækvimolær mængde af et quinolinsulfonylhalogenid VII, fortrinsvis
20 et chlorid, i nærværelse af en base i et opløsningsmiddel.

De således vundne N^2 -arylsulfonyl-L-argininamider I eller I' isoleres og renses på konventionelle måder. De isoleres f.eks. ved frafiltrering af katalysatoren efterfulgt af af-
25 dampning af opløsningsmidlet og derpå rensning ved triturering eller omkrystallisation af et egnet opløsningsmiddel såsom diethylether-tetrahydrofuran, diethylether-methanol eller vand-methanol, eller de kan chromatograferes på silicagel eller aluminiumoxid.

30 De her omhandlede N^2 -arylsulfonyl-L-argininamider I og I' danner syreadditionssalte med en række uorganiske og organiske syrer. De danner også salte med en lang række uorganiske og organiske baser.

35 Produkterne af de ovenfor beskrevne reaktioner kan isoleres i den fri form eller i form af salte. Produktet kan desuden fremstilles som farmaceutisk tolerable syreadditionssalte ved omsætning af en af de frie baser med en syre såsom saltsyre, brom-

brintesyre, iodbrintesyre, salpetersyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, citronsyre, maleinsyre, ravsyre, mælkesyre, vinsyre, gluconsyre, benzoesyre, methansulfonsyre, ethansulfonsyre, benzensulfonsyre eller p-toluensulfonsyre.

- 5 Produktet kan på lignende måde fremstilles som farmaceutisk tolerable salte ved at omsætte en af de fri carboxylsyrer med en base såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid, ammoniumhydroxid, triethylamin, procain, dibenzylamin, 1-ephenamin, N,N'-dibenzylethylendiamin eller N-ethylpiperidin.

10

På lignende måde resulterer behandlingen af saltene med en base eller syre i dannelsen af det fri amid.

15

De her omhandlede N^2 -arylsulfonyl-L-argininamider og saltene deraf karakteriseres som angivet ovenfor ved deres særdeles høje specifikke inhiberende virkning i pattedyr mod thrombin samt deres væsentlige mangel på toxicitet, og disse forbindelser er derfor nyttige til bestemmelsen af thrombin i blod som diagnostisk reagens og/eller til

20 medicinsk behandling eller forebyggelse af thrombosis.

De her omhandlede forbindelser er også nyttige som inhibitor for blodpladeaggregationen.

25

De her omhandlede N^2 -arylsulfonyl-L-argininamidernes antithrombotiske virkning sammenlignes med virkningen af det kendte antithrombotiske middel N^2 -(p-tolylsulfonyl)-L-argininmethylester ved bestemmelse af fibrinogenkoagulationstiden. Målingen af fibrinogenkoagulationstiden udføres som følger:

30

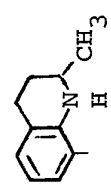
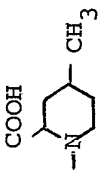
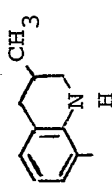
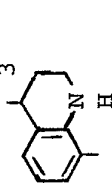
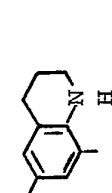
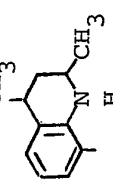
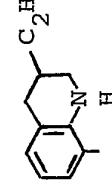
En 0,8 ml alikvot af en fibrinogenopløsning, der er fremstillet ved at opløse 150 mg bovint fibrinogen (Cohn fraktion I) leveret af Armour Inc. i 40 ml borat-saltpuffer (pH-værdi 7,4), blandes med 0,1 ml af en borat-saltpuffer, pH-værdi 7,4,

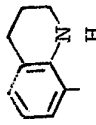
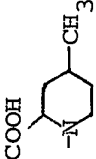
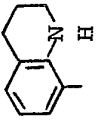
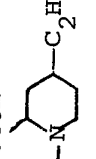
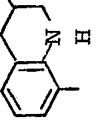
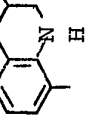
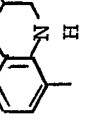
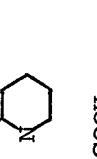
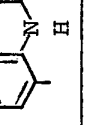
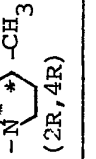
35 (kontrol) eller en prøveopløsning i samme puffer, og 0,1 ml af en thrombinopløsning (5 enheder/ml) leveret af Mochida Pharmaceutical Co., Ltd. sættes til opløsningerne i et isbad.

5 Straks efter blandingen overføres reaktionsblandingen fra isbadet til et bad, der holdes ved 25°C . Koagulationstiderne regnes som perioden mellem den tid, hvor overførslen til 25°C -badet sker, og den tid, hvor den første tilsynekomst af fibrintråde sker. I de tilfælde, hvor der ikke tilsættes nogen medikamentprøve, er koagulationstiden 50 - 55 sekunder.

10 Forsøgsresultaterne er sammensat i tabel I. Udtrykket "koncentration krævet for at forlænge koagulationstiden med en faktor to" er den koncentration af en aktiv bestanddel, der kræves for at forlænge den normale koagulationstid på 50 - 55 sekunder til 100 - 110 sekunder.

Tabel 1

Prøve nr.	$\text{HN}=\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR}$ $\text{H}_2\text{N}-\text{H}-\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar}$		Den koncentra- tion, der kræ- ves for at for- længe koagula- tionstiden med en faktor 2 (μM)	Fysiske egenska- ber	Analyse Øverst: Beregnet Nederst: Fundet	IR-Spektrum (KBr) (cm^{-1})	NMR-Spektrum (CO_3OD) δ (ppm)		
	Ar	R							
1			0,45	pulver	54,31 54,21 54,31 54,01 54,31 54,50 54,31	7,13 6,98 7,13 6,98 7,13 7,01 7,13	16,52 16,38 16,52 16,61 16,52 16,52 16,52	3380, 1620 1460, 1375 3400, 1620 1460, 1380 3380 1620 1380, 1160 3380, 1620	6,5 t (1H) 7,1 d (1H) 7,4 d (1H) 6,5 t (1H) 7,1 d (1H) 7,4 d (1H) 6,5 t (1H) 7,2 d (1H) 7,4 d (1H) 6,9 s (1H)
2		"	0,08	pulver					
3		"	0,2	pulver					
4		"	1,8	pulver					
5		"	5,5	pulver					
6		"	0,06	pulver					

Prøve nr.	$\text{HN}=\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CHCOR}$ $\text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2-\text{Ar}$		Den koncentra- tion, der kræ- ves for at for- længe koagula- tionstiden med en faktor 2 (μM)	Fysiske egenska- ber	Analyse Øverst: Beregnet Nederst: Fundet	IR-Spektrum (KBr) (cm^{-1})	NMR-Spektrum (CO_3OD) δ (ppm)
	Ar	R					
7			0,45	pulver	53,42 6,93	3380, 1620	6,6 d (1H) 7,1 d (1H)
8			0,45	pulver	53,12 6,63 54,31 7,13	1460, 1380 3380, 1620	7,4 d (1H) 6,6 d (1H) 7,1 d (1H)
9		"		pulver	54,20 55,15	1460, 1380 3380, 1620	7,4 d (1H) 6,5 t (1H)
10		"		pulver	55,07 55,95	1460, 1380 3380, 1620	7,2 d (1H) 7,4 d (1H)
11				pulver	55,69 53,42	1460, 1380 3380, 1620	7,2 d (1H) 6,6 d (1H)
12			0,02	smelte- punkt 188-191 °C	53,28 54,31 54,05	1460, 1380 3400, 1620 1460, 1380	7,1 d (1H) 6,5 t (1H) 7,4 d (1H)

* betegner asymmetrisk carbonatom

Den koncentration, der kræves for at forlænge koagulations-
tiden med en faktor 2, er for det kendte antithrombotiske
middel, N^2 -(p-tolylsulfonyl)-L-argininmethylester, 1100 μ M.
Inhibitorerne er vist i tabel I ved angivelse af R og Ar
i formelen I og additionsdelen.

Når en opløsning, der indeholder et af de her omhandlede
 N^2 -arylsulfonyl-L-argininamider, administreres intravenøst
til dyrelegemer, opretholdes en høj antithrombotisk virk-
ning i det cirkulerende blod i fra én til tre timer.

Halveringstiden for de her omhandlede antithrombotiske
forbindelser i cirkulerende blod viser sig at være ca.
60 minutter; de fysiologiske betingelser hos værtsdyrene
(rotter, kaniner, hunde og chimpanser) opretholdes godt.
Den eksperimentelle reduktion af fibrinogen i dyrene bevir-
ket af infusion af thrombin styres tilfredsstillende ved
simultan infusion af forbindelserne fremstillet ifølge den
den foreliggende opfindelse.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede for-
bindelser udviser endvidere en virkning i den arterielle
thrombosemodel fremkaldt ved hjælp af eddikesyre i kaniner,
som er højere end den virkning, der udvises af beslægtede
forbindelser beskrevet i dansk patentansøgning nr. 263/78,
i hvilke quinolygruppen ikke er hydrogenet.

Forsøgsmetode

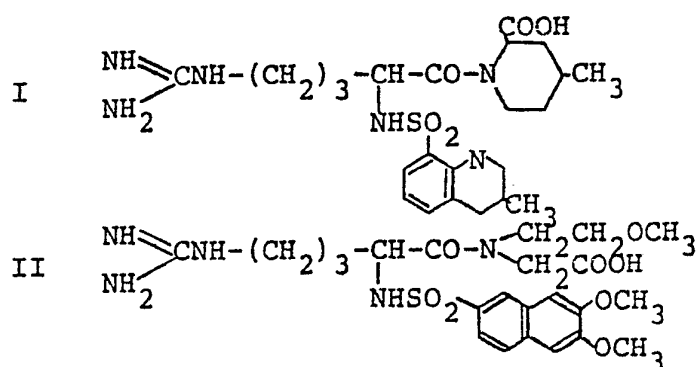
De bilaterale carotidarterier hos hankaniner med en vægt
på 2,6 - 2,9 kg blev forsigtigt blotlagt fra det omgiven-
de væv i en længde på mindst 20 mm. De blotlagte arterier
blev i en kapsel omgivet med absorberende bomuld. Den ab-
sorberende bomuld blev derefter gennemvædet tilstrækkeligt
med 90%'s eddikesyre. 3 timer efter gennemvædningen blev
arteriesegmenterne skåret bort mindst 5 mm fra begge ender
af kapslen, åbnet i længderetningen og derefter ved hjælp
af nåle anbragt på en lille plade. Graden af thrombedannel-
se blev observeret under et mikroskop og klassificeret ud

fra den procentuelle del af det thrombeoptagende areal i forhold til det totale areal af karvæggen, der var beskadiget af eddikesyre, idet klassificeringen skete på følgende måde; over 70%: stor thrombe, 31 - 69%: mellemstor thrombe, mindre end 30%: lille thrombe og 0%: ingen thrombe.

En sur opløsning af testforbindelserne solubiliseret ved dråbevis tilsætning af 1N HCl blev givet oralt til kanner, der havde fastet i 2 dage, og 30 minutter derefter blev carotidarterierne behandlet med eddikesyren.

Forbindelserne blev opløst i fysiologisk saltvandsopløsning og indgivet ved kontinuerlig intravenøs infusion 5 minutter før eddikesyrebehandlingen. Resultaterne er vist i tabellerne II og III. I tabel II sammenlignes forbindelsen I fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen med forbindelsen II, der er kendt fra dansk patentansøgning nr. 263/78. I tabel III sammenlignes forbindelserne 1 og 2, der er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, med forbindelserne 3 - 6, der også er kendt fra dansk patentansøgning nr. 263/78.

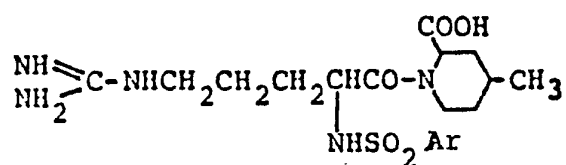
TABEL II

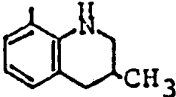
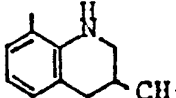
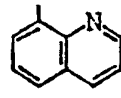
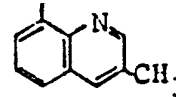
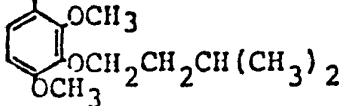


Forbindelse	Dosis ($\mu\text{g/kg/min.}$)	Antal kaniner	Størrelse af thrombe				
			O	S	M	L	I
I	1	5	0	2	2	6	0
	3	5	0	1	2	4	3
II	94	5	0	4	2	4	0
	188	4	0	0	0	6	2
Kontrol	0	44	8	56	21	3	0

O: Okklusiv, S: Stor, M: Mellemstor, L: Lille, I: Ingen

TABEL III



Forbin- delse nr.	Ar	Dosis (mg/kg)	Antal kaniner	Størrelse af thrombe				
				O	S	M	L	I
1		10	5	1	4	2	3	0
		40	5	0	1	2	7	0
2**		10	5	0	2	4	4	0
		40	5	0	0	2	6	2
3		40	5	1	6	2	1	0
4		40	5	0	8	2	0	0
5		40	5	1	6	3	0	0

5 * O: Okklusiv, S: Stor, M: Mellemstor, L: Lille, I: Ingen
 ** (2R,4R), 4-methyl-2-piperidincarboxylsyre blev anvendt
 i carboxamiddelen.

Den akutte toxicitet (LD_{50} -værdier) bestemmes ved intravenøs administration af stoffer med formlen I til mus (hanmus, 20 g) og ligger i området fra ca. 100 til 500 mg pr. kg legemsvægt.

De repræsentative LD₅₀-værdier for 1-[N²-(1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre, 1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre, 1-[N²-(3-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre, 1-[N²-(1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidincarboxylsyre og (2R,4R)-1-N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre er henholdsvis 191, 264, 322, 132 og 210 mg pr. kg.

På den anden side er LD₅₀-værdierne for N²-dansyl-N-butyl-L-argininamidet og N²-dansyl-N-methyl-N-butyl-L-argininamidet henholdsvis 10 og 5 milligram pr. kilogram.

5 De her fremstillede terapeutiske midler kan administreres til pattedyr, herunder mennesker, alene eller i kombination med farmaceutisk tolerable bærere, hvis andel bestemmes af forbindelsens opløselighed og kemiske natur, den valgte administrationsvej og farmaceutisk standardpraksis.

10 Forbindelserne kan f.eks. injiceres parenteralt, dvs. intramuskulært, intravenøst eller subkutant. Til parenteral administration kan forbindelserne anvendes i form af sterile opløsninger, der indeholder andre opløste stoffer, f.eks.
15 tilstrækkelig salt eller glucose til at gøre opløsningen isotonisk. Forbindelserne kan administreres oralt i form af tabletter, kapsler eller granuler, der indeholder egnede excipienser såsom stivelse, lactose eller hvidt sukker.

20 Forbindelserne kan administreres sublingualt i form af pastiller eller bolsjer, hvori hver aktive bestanddel blandes med sukker eller majssirup, aromastoffer og farvestoffer og derpå dehydratiseres tilstrækkeligt til at gøre
25 blandingen egnet til presning i en fast form. Forbindelserne kan administreres oralt i form af opløsninger, der kan indeholde farve- og aromastoffer. Læger fastsætter den dosis af de her omhandlede terapeutiske midler, som vil være bedst egnet til mennesker, og doserne varierer med
30 administrationsmåden og den valgte forbindelse. Desuden afhænger dosen af den patient, der behandles.

Når præparatet administreres oralt, kræves der en større mængde aktivt middel til at give samme virkning, som
35 bevirkes af en mindre mængde administreret parenteralt.

Den terapeutiske dosis er generelt 10 - 50 mg/kg aktiv bestanddel parenteralt og 10 - 500 mg/kg oralt pr. dag.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse belystes nærmere ved følgende eksempler.

5 Eksempel 1.

A) Ethyl 1-[N^G-nitro-N²-(tert.butoxycarbonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylat.

- 10 Til en omrørt opløsning af 28,3 g N^G-nitro-N²-(tert.butoxycarbonyl)-L-arginin i 450 ml tørt tetrahydrofuran sættes 9,0 g triethylamin og 12,2 g isobutylchlorformiat i den nævnte rækkefølge, medens temperaturen holdes ved -20°C. Efter 10 minutter tilsættes 15,2 g ethyl 4-methyl-2-piperidin-
- 15 carboxylat, og blandingen omrøres i 10 minutter ved -20°C. Ved afslutningen af denne periode opvarmes reaktionsblandingen til stuetemperatur. Opløsningsmidlet afdampes, og remanensen optages i 400 ml ethylacetat og vaskes med 200 ml vand, 100 ml 5%'s natriumbicarbonatopløsning, 100 ml 10%'s citron-
- 20 syreopløsning og 200 ml vand i den nævnte rækkefølge. Ethylacetatopløsningen tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningen indampes, hvorved fås 31,5 g (75 procent af det teoretiske) ethyl 1-[N^G-nitro-N²-(tert.butoxycarbonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylat i form af en sirup.
- 25 IR-Spektrum (KBr): 3300, 1730, 1680 cm⁻¹.

- B) Ethyl 1-[N^G-nitro-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidin-
- 30 carboxylathydrochlorid.

Til en omrørt opløsning af 30 g ethyl 1-[N^G-nitro-N²-(tert.butoxycarbonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylat i 50 ml ethylacetat sættes ved 0°C 80 ml

10%'s tørt hydrogenchlorid-ethylacetat. Efter 3 timer sættes 200 ml tørt ethylether til denne opløsning til udfældning af et viskøst olieagtigt produkt.

- 5 Dette filtreres og vaskes med tørt ethylether, hvorved fås ethyl 1-[N^G-nitro-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylat-hydrochlorid i form af et amorft fast stof.

- 10 C) Ethyl 1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylat.

- 15 Til en omrørt opløsning af 25 g ethyl 1-[N^G-nitro-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylathydrochlorid i 200 ml chloroform sættes ved 5°C 18,5 g triethylamin og 14,7 g 3-methyl-8-quinolinsulfonylchlorid i den nævnte rækkefølge, og omrøringen fortsættes i 3 timer ved stuetemperatur. Ved afslutningen af denne periode vaskes opløsningen to gange med 50 ml vand.

- 20 Chloroformopløsningen tørres over vandfrit natriumsulfat. Efter afdampning af opløsningsmidlet chromatograferes remanensen på 50 g silicagel pakket i chloroform, vaskes med chloroform og elueres med 3%'s methanol-chloroform. Denne fraktion, der elueres med 3%'s methanol-chloroform, 25 indampes, hvorved fås 32,1 g (91 procent af det teoretiske) ethyl 1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylat i form af et amorft fast stof. IR-Spektrum (KBr): 3250, 1725 og 1640 cm⁻¹.

- 30 D) 1-[N^G-Nitro-N²-(3-methyl-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre.

En opløsning af 30 g ethyl 1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylat

i 100 ml ethanol og 100 ml 1N natriumhydroxidopløsning omrøres i 24 timer ved stuetemperatur. Ved afslutningen af denne periode neutraliseres opløsningen med 1N salt-syre og inddampes derpå til 70 ml.

5

Opløsningen indstilles til pH-værdi 11 med 1N natriumhydroxidopløsning, vaskes tre gange med 100 ml ethylacetat, syrnes med 1N saltsyre og ekstraheres derpå tre gange med 100 ml chloroform. De forenede chloroformopløsninger tørres
10 over vandfrit natriumsulfat og inddampes, hvorved fås 28,0 g (97 procent af det teoretiske) 1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre i form af et amorft fast stof.

15 IR-Spektrum (KBr): 3300, 1720, 1630 cm⁻¹.

Analyse:

Beregnet for C₂₃H₃₁N₇O₇S: C 50,26 H 5,69 N 17,84
20 Fundet: C 50,00 H 5,50 N 17,49.

E) 1-[N²-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre.

25 Til en opløsning af 3,00 g 1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre i 50 ml ethanol sættes 0,5 g palladiumsort og derpå rystes blandingen ved 100°C i 8 timer under et hydrogentryk på 10 kg/cm². Ved afslutningen af denne periode filtreres
30 ethanolopløsningen til fjernelse af katalysatoren og ind-dampes, hvorved fås 2,50 g (90 procent af det teoretiske) 1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre i form af et amorft fast stof.

35

IR-Spektrum (KBr): 3400, 1620, 1460, 1380 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm, 100 MHz) = 6,5 t (1H),
7,1 d (1H), 7,4 d (1H).

Analyse:

5

Beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: C 54,31 H 7,13 N 16,52
Fundet: C 54,01 H 6,98 N 16,61.

10 Eksempel 2.

Fremstilling.

Ethyl (2R,4R)-4-methyl-2-piperidincarboxylat.

15

1. Fraktionering af trans- og cis-formerne af ethyl 4-methyl-2-piperidincarboxylat.

20

Trans- og cis-formerne af ethyl 4-methyl-2-piperidincarboxylat fraktioneres ved destillation i vakuum. Trans-formen, kogepunkt 83 - 85°C/7 mm Hg, cis-formen, kogepunkt 107 - 108°C/5 mm Hg.

2. Optisk opspaltning af trans-formen.

25

Racemisk ethyl 4-methyl-2-piperidincarboxylat (trans-form) hydrolyseres ved kogning i et overskud af koncentreret salt-syre i 4 timer til dannelsen af 4-methyl-2-piperidincarboxylsyrehydrochlorid. En afsaltning af aminosyrehydrochloridet udføres ved chromatografi under anvendelse af ionbytterhar-piks ("Diaion"® SK-112 fremstillet af Mitsubishi Chemical Industries Limited) på H-form på den sædvanlige måde til dannelsen af racemisk 4-methyl-2-piperidincarboxylsyre. Til en opløsning af 143,2 g af den racemiske aminosyre i 2900 ml kogende 95%'s ethylalkohol sættes 150 g L-vinsyre. Efter afkøling isoleres det udfældede salt (145,9 g) ved filtrering. De rå krystaller omkrystalliseres af 1000 ml 90%'s

ethylalkohol, hvorved fås (2R,4R)-4-methyl-2-piperidin-carboxylsyre-L-vinsyre, smeltepunkt 183,9 - 185,0°C, $[\alpha]_D^{26} = +4,4$ (C = 10 i vand).

5 Analyse:

Beregnet for $C_{11}H_{19}NO_8$: C 45,05 H 6,53 N 4,77

Fundet: C 45,12 H 6,48 N 4,70.

- 10 Molekylets absolutte konfiguration bestemmes ved røntgenanalyse af en krystal, der er et 1:1-kompleks af molekylet med L-vinsyre. Produktet chromatograferes på 2000 ml "Diaion"[®] SK-112 ion-bytterharpiks pakket i vand, vaskes med vand og elueres med 3%'s ammoniumhydroxidopløsning. Den fraktion, der elueres
15 med 4%'s ammoniumhydroxidopløsning, inddampes til tørhed, hvorved fås 63,0 g (2R,4R)-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre i form af pulverformede krystaller. Ved omkrystallisation af produktet af ethanol-vand fås den tilsvarende aminosyre, (2R,4R)-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre, smeltepunkt 275,0 -
20 277,8°C, $[\alpha]_D^{18} = -18,0$ (C = 10 i 2N saltsyre).

Analyse:

Beregnet for $C_7H_{13}NO_2$: C 58,72 H 9,15 N 9,78

- 25 Fundet: C 58,80 H 9,09 N 9,71.

3. Fremstilling af ethyl (2R,4R)-4-methyl-2-piperidincarboxylat.

- 128,6 g thionylchlorid sættes dråbevis ved en temperatur under
30 30°C til en omrørt suspension af 51,6 g (2R,4R)-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre i 690 ml absolut ethylalkohol, og omrøringen fortsættes i 1 time ved stuetemperatur og derefter i 1 time under tilbagesvaling. Efter afdampning af opløsningsmidlet opløses remanensen i 500 ml benzen, vaskes med 100 ml
35 5%'s kaliumcarbonatopløsning og 200 ml mættet natriumchloridopløsning og tørres over vandfrit natriumsulfat. Efter afdampning af benzenen destilleres remanensen i vakuum, hvorved

fås 57,4 g ethyl (2R,4R)-4-methyl-2-piperidincarboxylat,
kogepunkt 83 - 85°C/7 mm Hg, $[\alpha]_D^{22} = -24,0$ (C = 5 i ethanol).

Analyse:

5

Beregnet for $C_9H_{17}NO_2$: C 63,13 H 10,00 N 8,18

Fundet: C 63,20 H 9,96 N 8,12.

10 A) Ethyl (2R,4R)-1-[N^G-nitro-N²-(tert.butoxycarbonyl)-
-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylat.

15 Til en omrørt opløsning af 28,3 g N^G-nitro-N²-(tert.-
butoxycarbonyl)-L-arginin i 450 ml tørt tetrahydrofuran
sættes 9,0 g triethylamin og 12,2 g isobutylchlorformiat i
den nævnte rækkefølge, medens temperaturen holdes ved -20°C.
Efter 10 minutter tilsættes 15,2 g ethyl (2R,4R)-4-methyl-
-2-piperidincarboxylat, og blandingen omrøres i 10 minutter
ved -20°C. Ved afslutningen af denne periode opvarmes reaktions-
blandingens til stuetemperatur. Opløsningsmidlet afdampes,
20 og remanensen optages i 400 ml ethylacetat og vaskes med
200 ml vand, 100 ml 5%'s natriumbicarbonatopløsning, 100 ml
10%'s citronsyreopløsning og 200 ml vand i den nævnte række-
følge. Ethylacetatopløsningen tørres over vandfrit natrium-
sulfat.

25

Opløsningen inddampes, hvorved fås 31,3 g (74,5 procent af
det teoretiske) ethyl (2R,4R)-1-[N^G-nitro-N²-(tert.butoxy-
carbonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylat i form
af en sirup.

30

IR-Spektrum (KBr): 3300, 1730, 1680 cm⁻¹.

B) Ethyl (2R,4R)-1-[N^G-nitro-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidin-
carboxylathydrochlorid.

35

Til en omrørt opløsning af 30 g ethyl (2R,4R)-1-[N^G-nitro-
-N²-(tert.butoxycarbonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidin-

carboxylat i 50 ml ethylacetat sættes ved 0°C 80 ml 10%'s tørt hydrogenchlorid-ethylacetat. Efter 3 timer sættes 200 ml tørt ethylether til denne opløsning til udfældning af et viskøst olieagtigt produkt.

5

Dette frafiltreres og vaskes med tørt ethylether, hvorved fås ethyl (2R,4R)-1-[N^G-nitro-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylathydrochlorid i form af et amorft fast stof.

10

C) Ethyl (2R,4R)-1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylat.

15

Til en omrørt opløsning af 25 g ethyl (2R,4R)-1-(N^G-nitro-L-arginyl)-4-methyl-2-piperidincarboxylathydrochlorid i 200 ml chloroform sættes ved 5°C 18,5 g triethylamin og derpå 14,7 g 3-methyl-8-quinolinsulfonylchlorid, og omrøringen fortsættes i 3 timer ved stuetemperatur. Ved afslutningen af denne periode vaskes opløsningen to gange med 50 ml vand.

20

Chloroformopløsningen tørres over vandfrit natriumsulfat. Efter afdampning af opløsningsmidlet chromatograferes remanensen på 50 g silicagel pakket i chloroform, vaskes med chloroform og elueres med 3%'s methanol-chloroform. Den fraktion, der elueres med 3%'s methanol-chloroform, indampes, hvorved fås 32,5 g (92,1 procent af det teoretiske) ethyl (2R,4R)-1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylat i form af et amorft fast stof.

25

30

IR-Spektrum (KBr): 3250, 1725, 1640 cm⁻¹.

35

D) (2R,4R)-1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre.

En opløsning af 30 g ethyl (2R,4R)-1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-

-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyll]-4-methyl-2-piperidin-carboxylat i 100 ml ethanol og 100 ml 1N natriumhydroxidopløsning omrøres i 24 timer ved stuetemperatur. Ved afslutningen af denne periode neutraliseres opløsningen med 1N saltsyre og inddampes derpå til 70 ml.

Opløsningen indstilles til pH-værdi 11 med 1N natriumhydroxidopløsning, vaskes med 100 ml ethylacetat og derpå med 100 ml chloroform og syrnes med 1N saltsyre.

Det resulterende udfældede materiale frafiltreres og vaskes med 20 ml vand, hvorved fås 27 g (95%'s udbytte) (2R,4R)-1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyll]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre, smeltepunkt 211 - 213°C.

IR-Spektrum (KBr): 3280, 1720, 1620 cm⁻¹.

Analyse:

Beregnet for C₂₃H₃₁N₇O₇S: C 50,26 H 5,69 N 17,84
Fundet: C 50,05 H 5,45 N 17,45.

E) (2R,4R)-1-[N²-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyll]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre.

Til en opløsning af 3,00 g (2R,4R)-1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyll]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre i 40 ml ethanol og 10 ml eddikesyre sættes 0,3 g 5%'s palladium/kul, og derpå rystes blandingen ved 80°C i 4 timer under et hydrogentryk på 50 kg/cm². Ved afslutningen af denne periode filtreres opløsningen til fjernelse af katalysatoren og inddampes.

Den som remanens vundne viskøse olie rystes med en blanding af 30 ml chloroform og 30 ml mættet natriumbicarbonatopløsning. Chloroformlaget vaskes med 30 ml vand og inddampes.

De resulterende rå krystaller omkrystalliseres af ethanol, hvorved fås 2,6 g (94%'s udbytte) (2R,4R)-1-(N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyll)-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre, smeltepunkt 188 - 191°C.

5

IR-Spektrum (KBr): 3400, 1620, 1460, 1380 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (CD₃OD): δ (ppm, 100 MHz) = 6,5 t (1H), 7,1 d (1H), 7,4 d (1H).

10

Analyse:

Beregnet for C₂₃H₃₆N₆O₅S: C 54,31 H 7,13 N 16,52

Fundet: C 54,05 H 6,94 N 16,65.

15

Eksempel 3.

(2R,4R)-1-(N²-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyll)-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre.

20

Ud fra ethyl (2R,4R)-1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyll]-4-methyl-2-piperidincarboxylat, som er fremstillet i eksempel 2-C, fremstilles ethyl (2R,4R)-1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyll]-4-methyl-2-piperidincarboxylat ved en fremgangsmåde i analogi med den, der er beskrevet i eksempel 2-E.

25

En blanding af 5 g ethyl (2R,4R)-1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyll]-4-methyl-2-piperidincarboxylat, 50 ml ethanol og 50 ml 1N vandig natriumhydroxidopløsning omrøres ved stuetemperatur i 24 timer. Ved afslutningen af denne periode neutraliseres reaktionsblandingen med 1N vandig saltsyreopløsning, og derpå afdestilleres ethanol. Remanensen ekstraheres med 50 ml chloroform og vaskes med vand. Efter afdampning af opløsningsmidlet isoleres det resulterende udfældede

30

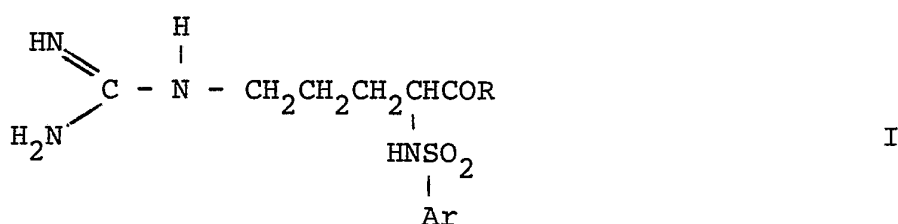
35

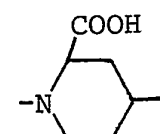
materiale ved filtrering og omkrystalliseres af ethanol, hvorved fås 4,0 g (93% af det teoretiske) (2R,4R)-1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre, smeltepunkt 188 - 191°C.

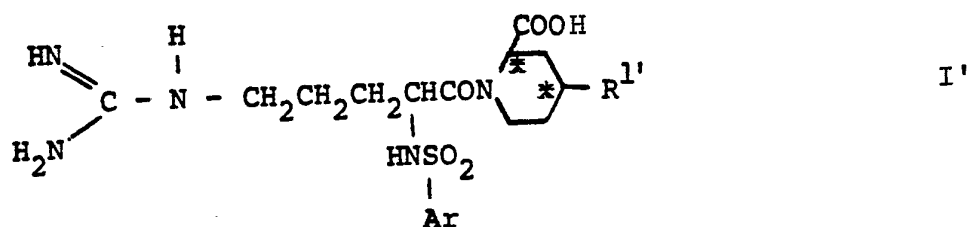
Forskellige andre N²-arylsulfonyl-L-argininamider fremstilles ved fremgangsmåden ifølge de ovenfor beskrevne eksempler, og testresultaterne er sammenfattet i tabel I.

PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af N²-arylsulfonyl-L-argininamider med den almene formel I

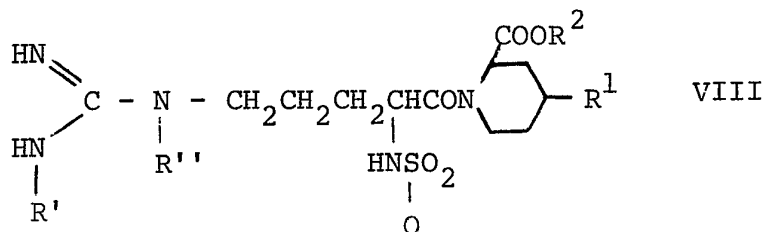


hvor R betegner , hvor R¹ betegner hydrogen eller C₁₋₅-alkyl, og Ar betegner 1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolyl, der eventuelt er substitueret mindst én gang med C₁₋₅-alkyl, eller af en (2R,4R)-1-(N²-arylsulfonyl-L-arginyl)-4-alkyl-2-piperidincarboxylsyre med den almene formel I'

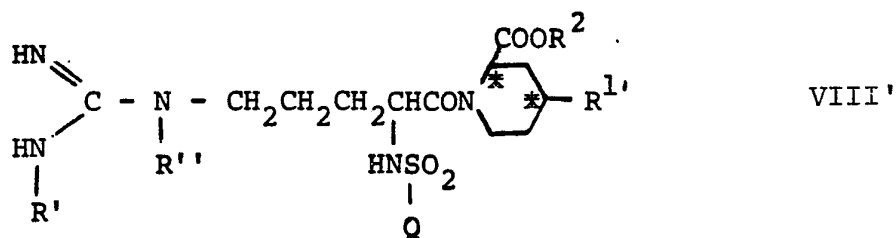


hvor Ar har den for den almene formel I angivne betydning, R^{1'} betegner C₁₋₅-alkyl, og * betegner et asymmetrisk carbonatom, eller farmaceutisk tolerable salte deraf, kendetegnet ved, at

guanidinobeskyttelsesgruppen eller -grupperne og, når R^2 betegner aralkyl, også denne aralkylgruppe fjernes fra et N^G -substitueret- N^2 -quinolinsulfonyl-L-argininamid med den almene formel VIII



- 5 hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning, R' og R'' udvælges blandt hydrogen og beskyttelsesgrupper for guanidinogruppen, og mindst ét af symbolerne R' og R'' betegner en beskyttelsesgruppe for guanidinogruppen, R^2 betegner hydrogen, lavere alkyl eller aralkyl, og Q
- 10 betegner 8-quinolyl, der eventuelt er substitueret mindst én gang med C_{1-5} -alkyl, som svarer til Ar, ved hydrogenolyse, og samtidig quinolylgruppen hydrogeneres til den tilsvarende 1,2,3,4-tetrahydroquinolylgruppe, og, når R^2 betegner alkyl, estergruppen i piperidinringens 2-stilling
- 15 hydrolyseres, eller guanidinobeskyttelsesgruppen eller -grupperne og, når R^2 betegner aralkyl, også denne aralkylgruppe fjernes fra en N^G -substitueret- N^2 -quinolinsulfonyl-L-argininamid med den almene formel VIII'



- 20 hvor R^2 , R' , R'' og Q har den ovenfor angivne betydning, og * og R^1 har den for den almene formel I' angivne betydning, ved hydrogenolyse, og samtidig quinolylgruppen hydrogeneres til den tilsvarende 1,2,3,4-tetrahydroquinolylgruppe, og, når R^2 betegner alkyl, estergruppen i piperidinringens 2-stilling hydrolyseres.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles forbindel-
ser, hvor R^1 betegner C_{1-3} -alkyl, og Ar betegner 1,2,3,4-
-tetrahydro-8-quinolyl, som eventuelt er substitueret
5 mindst én gang med C_{1-3} -alkyl.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles forbindel-
ser, hvor R betegner (2R,4R)-4-alkyl-2-carboxy-1-piperidi-
10 no, hvor alkyl indeholder 1 - 5 carbonatomer, og Ar beteg-
ner 1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolyl, som eventuelt er sub-
stitueret mindst én gang med C_{1-3} -alkyl.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 3,
15 k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles forbindel-
ser, hvor alkylgruppen i piperidinringens 4-stilling inde-
holder 1 - 3 carbonatomer, og Ar betegner 3-alkyl-1,2,3,4-
-tetrahydro-8-quinolyl, hvor alkyl indeholder 1 - 3 car-
bonatomer.

20 5. Fremgangsmåde ifølge krav 2,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 1-[N^2 -(1,2,3,4-
tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidin-
carboxylsyre, 1-[N^2 -(1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-
25 -L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidincarboxylsyre, 1-[N^2 -(3-
-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-
-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre, 1-[N^2 -(3-methyl-1,2,3,4-
-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperi-
dincarboxylsyre, 1-[N^2 -(3-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolin-
30 sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre eller
1-[N^2 -(3-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-
-arginyl]-4-ethyl-2-piperidincarboxylsyre.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 4,
35 k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles (2R,4R)-1-
-[N^2 -(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-ar-
ginyll]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre.