

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228119
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 29 08 79

(21) (PV 5887-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 31 08 78
(938711), od 22 05 79 (41419)
Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 15 09 83

(45) Vydáno 15 07 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 213/56
C 07 C 143/79
//A 61 K 31/16

(72)
Autor vynálezu

OKAMOTO SHOSUKE, HYOGO, KIKUMOTO RYOJI, TAMAO YOSHIKUNI,
OHKUBO KAZUO, TOKIO (Japonsko), TEZUKA TOHRU, NEW YORK, N. Y.
(Sp. st. a.), TONOMURA SHINJI, TOKIO, HIJIKATA AKIKO, HYOGO
(Japonsko)

(73)
Majitel patentu

MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, TOKIO
a SHOSUKE OKAMOTO, HYOGO (Japonsko)

(54) Způsob výroby N²-arylsulfonyl-L-argininamidů

1

N²-arylsulfonyl-L-argininamidy a jejich farmaceuticky přijatelné soli byly nalezeny účinnými jako farmaceutická činidla k inhibici a potlačování trombózy u živočichů.

Vynález se týká způsobu výroby nových a použitelných N²-arylsulfonyl-L-argininamidů a jejich farmaceuticky přijatelných solí, které jsou cenné zejména vzhledem k významným antitrombotickým vlastnostem a nízkým toxicitám.

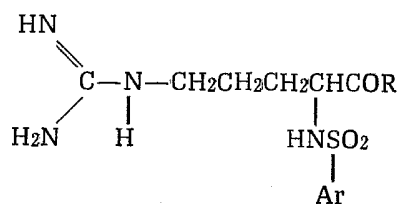
Podle dřívějšího stavu techniky byly provedeny četné pokusy získat nové a zdokonalené prostředky pro léčbu trombózy. Bylo nalezeno, že N²-(p-tolylsulfonyl)-L-argininové estery představují jeden z druhů prostředku, kterého lze použít a bylo u nich nalezeno, že jsou účinné při rozpouštění sraženin krve. (USA patentový spis číslo 3 622 615). Jednou skupinou sloučenin, která byla nalezena obzvláště použitelnou jako vysoce specifické inhibitory trombinu pro kontrolu trombózy jsou estery nebo amidy N²-dansyl-L-argininu (USA patentový spis č. 3 978 045). Nicméně existuje dále potřeba vysoce specifického inhibitoru trombinu pro kontrolu trombózy, který je méně toxický.

Nyní bylo nalezeno, že N²-arylsulfonyl-L-argininamidy jsou antitromboticky účinné a při stejné poměrné účinnosti ve srovnání

2

s estery nebo amidy N²-dansyl-L-argininem jsou dokonce méně toxické.

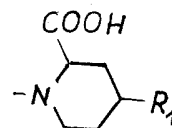
Vynález se týká N²-arylsulfonyl-L-argininamidů obecného vzorce I:



(I)

ve kterém

R značí



ve kterém

R₁ značí atom vodíku nebo C₁ až C₅ alkylovou skupinu a

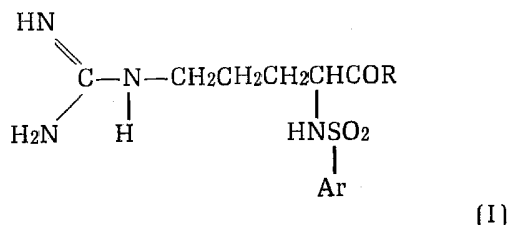
Ar značí 1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolylovou

skupinu, popřípadě substituovanou alespoň jednou C₁ až C₅ alkylovou skupinou.

Vynález zahrnuje rovněž jejich farmaceuticky přijatelné soli.

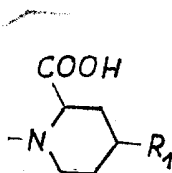
Vynález se týká rovněž farmaceutického přípravku, který zahrnuje antitromboticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelné adjuvans.

Vynález se týká skupiny N²-arylsulfonyl-L-argininamidů obecného vzorce I:



ve kterém

R značí



ve kterém

R₁ značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 (s výhodou 1 až 4) atomy uhlíku a

Ar značí 1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolylovou skupinu, případně substituovanou alespoň jednou (s výhodou jednou nebo dvěma) alkylovými skupinami s 1 až 5 (s výhodou 1 až 3) atomy uhlíku.

Typické sloučeniny podle vynálezu zahrnují:

kyselinu 1-[N²-(1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylovou

kyselinu 1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidinkarboxylovou

kyselinu 1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylovou

kyselinu 1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidinkarboxylovou

kyselinu 1-[N²-(3-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylovou

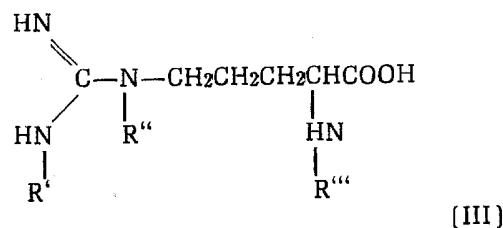
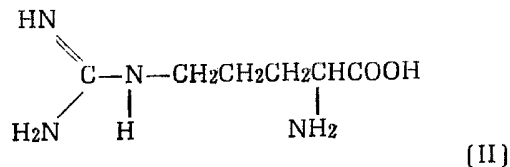
kyselinu 1-[N²-(3-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidinkarboxylovou

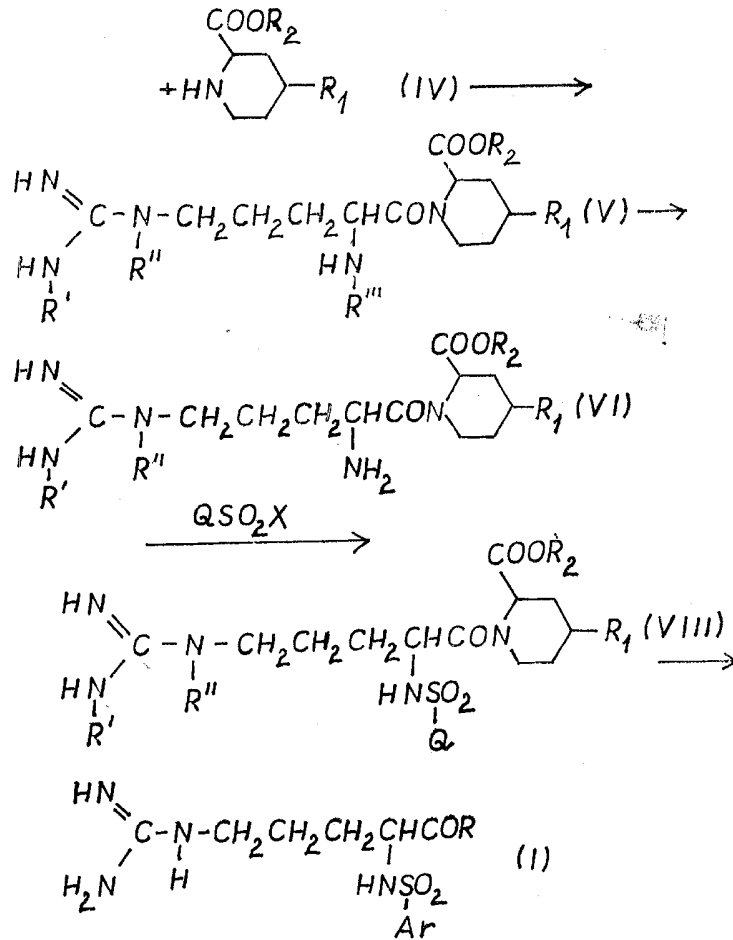
kyselinu [2R,4R]-1-[N²-(E-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylovou.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou ty, ve kterých R značí [2R,4R]-4-alkyl-2-karboxy-1-piperidinovou skupinu, přičemž uvedenou alkylovou skupinou je C₁ až C₅ alkylová skupina a Ar značí 3-alkyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolylovou skupinu, přičemž uvedená alkylová skupina je C₁ až C₃ alkylová skupina.

Do rozsahu vynálezu jsou zahrnuty pochopitelně i farmaceuticky přijatelné soli výše uvedených sloučenin.

Pro přípravu sloučenin podle vynálezu lze používat různých způsobů závisících na příslušných výchozích materiálech a/nebo použitých meziproduktech. Tyto sloučeniny lze připravit úspěšně syntézou, která je znázorněna níže.





kde

R, Ar a R₁ ve výše uvedených vzorcích mají výše uvedený význam,

X značí atom halogenu,

R''' značí chránicí skupinu pro α-amino skupinu, například benzyloxykarbonylovou nebo terc.butoxykarbonylovou,

R' a R'' značí atom vodíku a chránicí skupiny pro guanidinovou skupinu, například nitro, tosylovou, tritylovou, oxokarbonylovou skupinu apod.,

a alespoň jedno R' a R'' značí chránicí skupinu pro guanidinovou skupinu,

R₂ značí atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, obvykle s 1 až 10 atomy uhlíku, například methylovou a ethylovou a aralkylovou nebo fenetylovou skupinu a

Q značí 8-chinolylovou skupinu, případně substituovanou alespoň jednou C₁ až C₅ alkylovou skupinu, která odpovídá Ar.

N²-Aryl-sulfonyl-L-argininamid I se připravuje odstraněním N^G-substituentu a když R₂ značí aralkylovou skupinu, tato aralkylová skupina se odstraňuje z N^G-substituovaného N²-chinolinsulfonyl-L-argininamidu VIII pomocí hydrogenolýzy a přičemž se současně hydrogenuje chinolylová skupina na příslušnou 1,2,3,4-tetrahydrochinolylovou skupinu a když R₂ značí alkylovou skupinu,

hydrolyzuje se esterová skupina v poloze 2 piperidinového kruhu.

Odstraněním nitroskupiny a oxykarbonylové skupiny, například benzyloxykarbonylové a p-nitrobenzyloxykarbonylové skupiny jako chránicích skupin pro guanidinovou skupinu, stejně jako odstranění aralkylové skupiny jako alkoholového zbytku esterové skupiny se provádí snadno pomocí hydrogenolýzy.

Hydrogenolýza a hydrogenace se provádí současně v netečném rozpouštědle, například alkoholech, například methanolu, ethanolu apod.; nebo etherech, například tetrahydrofuranu nebo podobně, v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, například Raney-niklu, kobaltu nebo katalyzátoru ušlechtilých kovů, například paládia, platiny, ruthenia, rhodia a s výhodou katalyzátoru ušlechtilých kovů, v atmosféře vodíku při teplotě od 0 do 200 °C a s výhodou při teplotě 30 až 150 °C. Reakční doba závisí na katalyzátoru, tlaku vodíku a reakční teplotě a pohybuje se obvykle v rozmezí od 30 minut do 120 hodin.

Tlak vodíku je obvykle v rozmezí od 0,1 do 20 MPa a s výhodou v rozmezí od 0,1 do 10 MPa. V hydrogenolýze a hydrogenaci je zapotřebí pokračovat tak dlouho, až se

absorbuje stechiometrické množství vodíku.

Přídavek organické kyseliny, například kyseliny octové, propionové nebo anorganické kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové usychluje reakci. Organické kyseliny, například kyseliny octové lze použít rovněž samotné jako rozpouštědla.

Hydrolyzu lze provádět kdykoliv, tj. před, během nebo po hydrogenolýze a hydrogenaci. Hydrolyza esterové skupiny, ve které R₂ značí alkylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu (pouze v případě, kdy se hydrolyza uskutečňuje před hydrogenolýzou a hydrogenací) se provádí obvyklým způsobem za použití kyseliny, například minerální kyseliny (kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové nebo pod.) nebo báze, například anorganické báze) hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, hydroxidu barnatého, uhličitanu draselného).

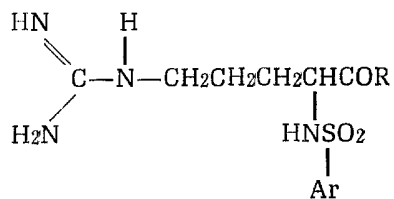
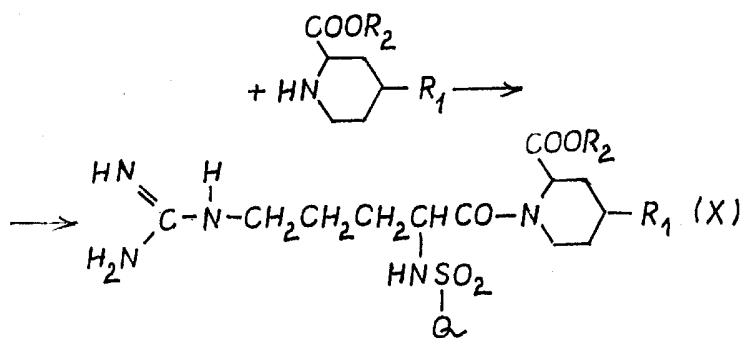
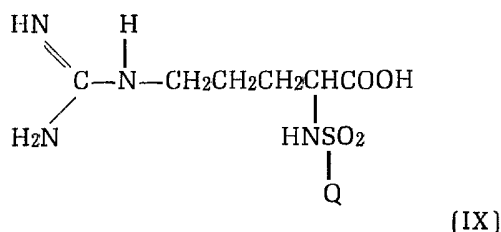
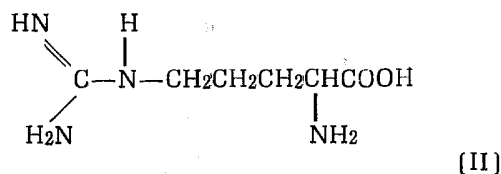
Alkalická hydrolyza se provádí obvykle ve vodě nebo v netečném organickém rozpouštědle obsahujícím vodu (například alkoholech, tetrahydrofuranu, dioxanu) při teplotě od 20 do 150 °C. Reakční doba závisí na reakční podmínce a pohybuje se obvykle od 5 minut do 20 hodin.

Kyselá hydrolyza se provádí v samotné vodě nebo netečném organickém rozpouštědle obsahujícím vodu (například alkoholech, tetrahydrofuranu, dioxanu) při teplotách v rozmezí od 20 do 150 °C po dobu od 30 minut do 50 hodin.

Kyseliny 1-(N^G-substituované-N²-chinolinsulfonyl-L-arginyl)-2-piperidinkarboxylové nebo 1-(N^G-substituovaný-N²-chinolinsulfonyl-L-arginyl)-2-piperidinkarboxylát VIII lze připravit kondenzací N^G-substituovaného-N²-substituovaného-L-argininu III (N^G-substituentem je obvykle nitro nebo acylová skupina a N²-substituentem je chránicí skupina pro aminoskupinu, například benzylo-

xykarbonylová, terc.butoxykarbonylová skupina nebo pod.) nebo jeho reaktivního derivátu, například halogenidu kyseliny, azidu kyseliny, aktivovaného esteru nebo směsného anhydridu s kyselinou uhličitou a příslušného derivátu aminokyseliny IV, nebo jejího reaktivního derivátu, například mono- nebo disilylderivátu a je-li to zapotřebí v přítomnosti kondenzačního činidla, například karbodiimidu, přičemž se pomocí katalytické hydrogenolýzy nebo acidolýzy odstraňuje selektivně pouze N²-substituent N^G-substituovaného-L-argininamidu V a potom se kondenzuje takto získaný N^G-substituovaný-L-argininamid VI s chinolinsulfonylhalogenidem VII, s výhodou s chloridem v přítomnosti báze v rozpouštědle.

N²-arylsulfonyl-L-argininamid I lze připravit případně hydrogenací chinolylskupiny N²-chinolinsulfonyl-L-argininamidu X na příslušnou 1,2,3,4-tetrahydrochinolylovou skupinu. Způsob lze ilustrovat následujícím způsobem:



kde

R, R₁, R₂, Q, Ar a X ve výše uvedených vzorcích mají výše uvedený význam.

N²-arylsulfonyl-L-argininamid (I) se připravuje hydrogenací chinolinové skupiny N²-chinolinsulfonyl-L-argininamidu X a přičemž se současně, když R₂ značí aralkylo-

vou skupinu, odstraňuje aralkylová skupina pomocí hydrogenolýzy a když R_2 značí alkyllovou skupinu, hydrolýzou tohoto alkylesteru.

Podmínky, ze nichž se provádí hydrogenace a hydrogenolýza jsou v podstatě stejné jako ty, které jsou popsány při hydrogenaci a hydrogenolýze kyselin 1-(N^G -substituovaných- N^2 -chinolinsulfonyl-L-arginyl)-2-piperidinkarboxylových kyselin nebo jejich esterů VIII.

N^2 -chinoinsulfonyl-L-argininamid X se připravuje kondenzací N^2 -chinolinsulfonyl-L-argininu IX nebo jeho reaktivního derivátu, například halogenidu kyseliny, azidu kyseliny, aktivovaného esteru (například p-nitrofenylesteru) nebo směsného anhydridu kyseliny uhlíčitě a příslušného derivátu aminokyseliny IV nebo jejího reaktivního derivátu, například mono- nebo disilylderivátu v přítomnosti kondenzačního činidla, například karbodiimidu (například 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu).

Obvykle je pohodlnější a praktičtější použít reaktivního derivátu N^2 -chinolinsulfonyl-L-argininu, a to v roztoku, ve kterém se připravuje. Odborníkovi pracujícím v oboru budou zřejmé podmínky, za kterých by měla být kondenzace prováděna.

N^2 -chinolinsulfonyl-L-arginin I lze připravit kondenzací L-argininu II s v podstatě ekvimolárním množstvím chinolinsulfonylhalogenidu VII, s výhodou chloridu v přítomnosti báze v rozpouštědle. Takto získané N^2 -arylsulfonyl-L-argininamidy I se izolují a čistí obvyklým způsobem. Izolují se například filtrací katalyzátoru, následovanou odpařením rozpouštědla a potom se čistí tritrací nebo překrystalováním z vhodného rozpouštědla, například směsí diethylether-tetrahydrofuran, diethylether-methanol a voda-methanol nebo je lze chromatografovat na silikagelu nebo kysličníku hlinitém.

Z kyselin [2R,4R]-4-alkyl-2-piperidinkarboxylových nebo jejich esterů lze výše uvedenými způsoby připravit kyseliny [2R,4R]-1-(N^2 -1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl-L-arginyl)-4-alkyl-2-piperidinkarboxylové.

N^2 -arylsulfonyl-L-argininamid podle vynálezu tvoří adiční soli s kyselinami, s řadou anorganických a organických kyselin. Tvoří rovněž soli s řadou anorganických a organických bází.

Produkt z výše popsaných reakcí lze izolovat ve volné formě nebo ve formě solí. Produkt lze kromě toho získat ve formě farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami reakcí volných bází s kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, dusičnou, sírovou, fosforečnou, octovou, citrónovou, maleinovou, jantarovou, mléčnou, vinnou, glukonovou, benzoovou, methansulfonovou, ethansulfonovou, benzensulfonovou, p-toluen-sulfonovou nebo pod. Podobně lze získat produkt ve formě farmaceuticky přijatel-

ných solí reakcí jedné z volných karboxylových kyselin s bází, například hydroxidem sodným, hydroxidem amonným, triethylaminem, prokainem, dibenzylaminem, 1-efenaminem, N,N' -dibenzylethylendiaminem, N-ethylpiperidinem nebo pod.

Podobně působení báze nebo kyseliny na soli vede k uvolnění volného amidu.

Jak je uvedeno výše, N^2 -arylsulfonyl-L-argininamidy a jejich soli se vyznačují vysokou specifickou inhibiční aktivitou u živočichů proti trombinu, stejně jako významnou netoxičností a tyto sloučeniny jsou tudíž použitelné jako diagnostické činidlo při stanovení trombinu v krvi a/nebo pro lékařskou kontrolu nebo prevenci trombózy.

Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné rovněž jako inhibitor agregace destiček.

Antitrombotická účinnost N^2 -arylsulfonyl-L-argininamidu podle vynálezu byly srovnávány s účinností známého antitrombotického činidla methylesteru N^2 -(p-tolylsulfonyl)-L-argininu stanovením doby koagulace fibrinogenu. Měření doby koagulace fibrinogenu bylo prováděno následujícím způsobem:

0,8 ml alikvotní části roztoku fibrinogenu, který byl připraven rozpuštěním 150 mg hovězího fibrinogenu ve 40 ml borátového solného pufru (pH 7,4) bylo smícháno s 0,1 ml borátového solného pufru (kontrola) nebo vzorek roztoku ve stejném pufru a 0,1 ml roztoku trombinu (5 jednotek/ml) byl přidáván k roztokům v ledové lázni.

Bezprostředně po smíchání byla reakční směs přenesena z ledové lázně do lázně udržované při teplotě 25 °C. Doba koagulace byla vzata jako interval mezi dobou přenesení do lázně teplé 25 °C a dobou prvního objevu vláken fibrinu. V případech, kdy nebyl přidán vzorek léčiva, doba koagulace byla 50 až 55 sekund.

Výsledky pokusů jsou zahrnuty v tabulce 1. Výraz „koncentrace požadovaná k prodloužení doby koagulace o dvojnásobek“ značí koncentraci aktivní složky požadované k prodloužení normální doby koagulace 50 až 55 sekund na 100 až 110 sekund.

Koncentrace požadovaná k prodloužení doby koagulace o dvojnásobek známého antitrombotického činidla methylesteru N^2 -(p-tolylsulfonyl)-L-argininu byla 110 μ m. Inhibitory jsou ukázány v tabulce 1, přičemž je ukázáno R a Ar v obecném vzorci I a zbytek molekuly.

Když byl roztok obsahující N^2 -arylsulfonyl-L-argininamid podle vynálezu aplikován intravenózně do zvířecího těla v krevním oběhu byla udržována antitrombotická účinnost od jedné do tří hodin. Počas antitrombotických sloučenin podle vynálezu v krevním oběhu byly nalezeny přibližně 60 minut: Fyziologické podmínky pokusných zvířat (krysy, králík, pes a šimpanz) byly udržovány v dobrém stavu. Pokusné snížení fibrinogenu u zvířat vyvolané infúzí trom-

binu bylo dostatečně kontrolováno současnou infúzí sloučenin podle vynálezu.

Hodnoty akutní toxicity (LD₅₀) stanovené pomocí intravenózního podání látek obecného vzorce I myším (samci hmotnosti 20 gramů) se pohybuje asi od 100 do 500 miligramů na kilogram tělesné hmotnosti.

Reprezentativní hodnoty LD₅₀ pro kyselinu 1-[N²-(1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylovou, kyselinu 1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylovou, kyselinu 1-[N²-(3-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylovou, kyselinu 1-[N²-(1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidinkarboxylovou a kyselinu [2R,4R]-1-N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl-4-methyl-2-piperidinkarboxylovou jsou 191, 264, 322, 132 a 210 miligramů na kilogram.

Na druhé straně hodnoty LD₅₀ pro N²-dansyl-N-butyl-L-argininamid jsou 10 a 5 miligramů na kilogram.

Terapeutická činidla podle vynálezu lze podávat živočichům, včetně lidí samotná, nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými nosiči, jejichž podíl se stanoví na základě rozpustnosti a chemické povahy sloučeniny, zvoleného způsobu podání a standardní farmaceutické praxe.

Sloučeniny lze podávat například parenterálně, tj. intramuskulárně, intravenózně nebo subkutánně. Pro parenterální podání lze používat sloučeniny ve formě sterilních roztoků obsahujících další rozpuštěné látky, například postačující množství chloridu sodného nebo glukózy, aby byl roztok izotonický. Sloučeniny lze podávat orálně ve formě tablet, oplatek, nebo granulí obsahujících vhodné excipients, například škrob, laktózu, cukr apod. Sloučeniny lze podávat sublinguálně ve formě sublinguálních přípravků, jejichž aktivní složka je smíchána s kukuřičnými sirupy, aromatizačními prostředky a barvivy a potom dostatečně dehydratována, aby směs byla vhodná k lisování do pevné formy. Sloučeniny lze podávat orálně ve formě roztoků, které mohou obsahovat barvivo a aromatizační činidla. Lékař určí dávkování léčiv, které bude nejvhodnější pro pacienta a dávkování se mění se způsobem podání a příslušnou volenou sloučeninou. Dávkování bude kromě toho záviset na pacientovi, který bude léčen.

Když je přípravek podáván orálně, bude zapotřebí větší množství účinné sloučeniny k docílení téhož účinku, jako s menším množstvím podaných parenterálně.

Léčebná dávka při parenterálním podání je obvykle 10 až 50 mg/kg účinné složky při orálním podání 10 až 500 mg/kg denně.

Zatímco vynález byl obecně popsán, dokonalejšího pochopení lze docílit pomocí odkazů na určité specifické příklady, které

vynález jenom ilustrují, avšak neomezuji, pokud to není specifikováno jinak.

Je třeba chápat, že vynález zahrnuje přípravky obsahující jako aktivní složku sloučeninu podle vynálezu. Takové přípravky mohou mít výše popsanou formu. Vynález zahrnuje zejména takové přípravky v jednotlivé dávkovací formě.

Příklad 1

A) Ethylester kyseliny 1-[N^G-nitro-N²-(terc.butoxykarbonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové

K míchanému roztoku 28,3 g N^G-nitro-N²-(terc.butoxykarbonyl)-L-argininu v 450 ml suchého tetrahydrofuranu bylo přidáno střídavě 9,0 g triethylaminu a 12,2 g chlor-mravenčanu isobutylnatého, zatímco teplota se udržuje na -20 °C. Po uplynutí doby 10 minut bylo k této reakční směsi přidáno 15,2 g ethylesteru kyseliny 4-methyl-2-piperidinkarboxylové a směs byla míchána po dobu 10 minut při teplotě -20 °C. Ke konci této doby byla reakční směs ohřata na teplotu místnosti. Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl extrahován do 400 ml ethylacetátu a promyt následně 200 ml vody, 100 ml 5% roztoku kyselého uhličitánu sodného, 100 ml 10% kyseliny citrónové a 200 ml vody. Ethylacetátový roztok byl sušen nad bezvodým síranem sodným. Rostok byl odpařen za vzniku 31,5 g (75 %) ethylesteru kyseliny 1-[N^G-nitro-N²-(terc.butoxykarbonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové ve formě sirupu.

I. Č. (KBr):

3300, 1730, 1680 cm⁻¹.

B) Hydrochlorid ethylesteru kyseliny 1-[N^G-nitro-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové

K míchanému roztoku 30 g ethylesteru kyseliny 1-[N^G-nitro-(N²-terc.butoxykarbonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové v 50 ml ethylacetátu bylo přidáno 80 ml 10% suchého chlorovodíku v ethylacetátu při teplotě 0 °C. Po 3 hodinách bylo k tomuto roztoku přidáno 200 ml suchého ethyletheru, čímž dojde k vysrážení viskózního olejovitého produktu.

Ten byl filtrován a promyt suchým etherem za vzniku hydrochloridu ethylesteru kyseliny 1-[N^G-nitro-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové ve formě amorfni pevné látky.

C) Ethylester kyseliny 1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové

K míchanému roztoku 25 g hydrochloridu ethylesteru kyseliny 1-[N^G-nitro-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové ve 200

militrech chloroformu bylo přidáno střídavě 18,5 g triethylaminu a 14,7 g 3-methyl-8-chinolinsulfonylchloridu při teplotě 5 °C a v míchání bylo pokračováno po dobu tří hodin při teplotě místnosti. Ke konci této doby byl roztok promyt dvakrát 50 ml vody.

Chloroformový roztok byl sušen nad bezvodým síranem sodným. Po odpaření rozpuštědla byl odparek chromatografován na 50 g silikagelu plněného do chloroformu, promyt chloroformem a eluován 3% směsí methanol-chloroform. Frakce eluována 3% směsí methanol-chloroform byla odpařena a poskytla 32,1 g (91 %) ethylesteru kyseliny 1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové ve formě amorfní pevné látky.

I. Č. (KBr):

3250, 1725, 1640 cm⁻¹.

D) Kyselina 1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová

Roztok 30 g ethylesteru kyseliny 1-[N²-nitro-N²-(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové ve 100 ml ethanolu a 100 ml 1N roztoku hydroxidu sodného bylo mícháno po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Ke konci této doby byl roztok neutralizován přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové a potom koncentrován na objem 70 ml.

Hodnota pH roztoku byla upravena na hodnotu 11 přidáním 1N roztoku hydroxidu sodného, roztok byl myt třikrát 100 ml ethylacetátu okyselen 1N kyselinou chlorovodíkovou a potom extrahován třikrát 100 mililitry chloroformu. Spojený chloroformový roztok byl sušen nad bezvodým síranem sodným a odpařen, čímž se získá 28,0 g (97 %) kyseliny 1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové ve formě amorfní pevné hmoty.

I. Č. (KBr):

3300, 1700, 1630 cm⁻¹.

Analýza pro:

C₂₃H₃₁N₇O₇S

vypočteno:

C: 50,26, H: 5,69, N: 17,84 %;

nalezeno:

C: 50,00, H: 5,50, N: 17,49 %.

E) Kyselina 1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová

K roztoku 3,00 g kyseliny 1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové v 50 ml ethanolu bylo přidáno 0,5 g paládiové černi a směs byla třepána za tlaku vodíku 1 MPa, při teplotě 100 °C po dobu 8 hodin. Ke konci této doby byl katalyzátor odstraněn filtrací a roztok odpařen, čímž se získá 2,50 g (90 %) kyseliny 1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové ve formě amorfní pevné hmoty.

I. Č. (KBr):

3400, 1620, 1460, 1380 cm⁻¹.

NMR: 100 MHz v CH₃OD δ-hodnota;

6,5 (triplet, 1H),

7,1 (doublet 1H),

7,4 (doublet 1H).

Analýza pro:

C₂₅H₃₆N₆O₅S

vypočteno:

C: 54,31, H: 7,13, N: 16,52 %;

nalezeno:

C: 54,01, H: 6,98, N: 16,61 %.

Příklad 2

Příprava

Ethylester kyseliny [2R,4R]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové

1. Frakcionace trans- a cis-formy ethylesteru kyseliny 4-methyl-2-piperidinkarboxylové

Trans- a cis-formy ethylesteru kyseliny 4-methyl-2-piperidinkarboxylové byly frakcionovány destilací ve vakuu.

Trans-forma:

teplota varu 83 až 85 °C/7 mmHg.

Cis-forma:

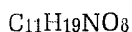
teplota varu 107 až 108 °C/5 mmHg.

2. Optické štěpení trans-formy

Racemický ethylester kyseliny 4-methyl-2-piperidinkarboxylové (trans-forma) byl hydrolyzován varem s nadbytečnou kyselinou chlorovodíkovou po dobu 4 hodin za vzniku hydrochloridu kyseliny 4-methyl-2-piperidinkarboxylové. Odsolení hydrochloridu aminokyseliny bylo provedeno obvyklým způsobem pomocí chromatografie za použití H-formy iontoměničové pryskyřice za vzniku racemické kyseliny 4-methyl-2-piperidinkar-

boxyiové. K roztoku 143,2 g racemické aminokyseliny ve vroucích 2900 ml 95% ethanolu bylo přidáno 150 g kyseliny L-vinné. Po ochlazení bylo izolováno filtrací 145,9 g soli. Surová krystalická sůl byla překrystalována z 1000 ml 90% ethanolu za vzniku kyseliny [2R,4R]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové a kyselina L-vinná teplota tání 183,9 až 185,0 °C $[\alpha]_D^{20} = +4,4$ (c = 10 ve vodě).

Analýza pro:



vypočteno:

C: 45,05, H: 6,53, N: 4,77 %;

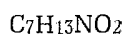
nalezeno:

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

Absolutní konfigurace molekuly byla stanovena pomocí X-paprsků na krystalu, který představoval komplex molekuly s kyselinou L-vinnou v poměru 1 : 1. Produkt byl chromatografován ve 2000 ml Diaion SK-112 iontoměničové pryskyřice plněné do vody, mytím vodou a elucí 3% roztokem hydroxidu amonného. Frakce eluována 4% roztokem hydroxidu amonného byla odpařena k suchu, čímž bylo získáno 63,00 g kyseliny [2R,4R]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové ve formě krystalického prášku.

Překrystalováním produktu ze směsi ethanol-voda byla získána příslušná aminokyselina [2R,4R]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová s teplotou tání 275,0 až 277,8 °C, $[\alpha]_D^{18} = -18,0$ (c = 10, 2N kyseliny chlorovodíkové).

Analýza pro:



vypočteno:

C: 58,72, H: 9,15, N: 9,78;

nalezeno:

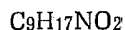
C: 58,80, H: 9,09, N: 9,71 %.

3. Příprava ethylesteru kyseliny [2R,4R]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové

128,6 g thionylchloridu bylo přikapáno k míchané suspenzi 51,6 g kyseliny [2R,4R]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové v 690 ml absolutního ethanolu při teplotě nepřevyšující 30 °C a míchání pokračovalo po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti a potom po dobu 1 hodiny za varu pod zpětným chladičem. Po odpaření rozpouštědla byl získaný odparek rozpuštěn v 500 ml benzenu, myt roztokem 5% uhličitany draselného a 200 mililitrů roztoku chloridu sodného a sušen

nad bezvodým síranem sodným. Zbytek po odpaření benzenu byl destilován ve vakuu a poskytl 57,4 g ethylesteru kyseliny [2R,4R]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové o teplotě varu 83 až 85 °C/7 mmHg, $[\alpha]_D^{22} = -24,0$ (c = 5, v ethanolu).

Analýza pro:



vypočteno:

C: 63,13, H: 10,00, N: 8,18 %;

nalezeno:

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

A) Ethylester kyseliny [2R,4R]-1-[N^G-nitro-N²-(terc.butoxykarbonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové

K míchanému roztoku 28,3 g N^G-nitro-N²-(terc.butoxykarbonyl)-L-argininu ve 450 ml suchého tetrahydrofuranu bylo přidáno střídavě 9,0 g triethylaminu a 12,2 g chlormravnčanu isobutylatého, zatímco teplota se udržuje při -20 °C. Po 10 minutách bylo k této reakční směsi přidáno 15,2 g ethylesteru kyseliny [2R,4R]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové a směs byla míchána po dobu 10 minut při teplotě -20 °C. Ke konci této reakční doby byla směs ohřata na teplotu místnosti. Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl vzat do 400 ml ethylacetátu a myt následovně 200 ml vody, 100 ml 5% roztoku kyselého uhličitany sodného, 100 ml 10% roztoku kyseliny citrónové a 200 ml vody. Ethylacetátový roztok byl sušen nad bezvodým síranem sodným.

Roztok byl odpařen, čímž bylo získáno 31,3 g (74,5 %) ethylesteru kyseliny [2R,4R]-1-[N^G-nitro-N²-(terc.butoxykarbonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové ve formě sirupu.

I. Č. (KBr):

3300, 1730, 1680 cm⁻¹.

B) Hydrochlorid ethylesteru kyseliny [2R,4R]-1-[N^G-nitro-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové

K míchanému roztoku 30 g ethylesteru kyseliny [2R,4R]-1-[N^G-nitro-N²-(terc.butoxykarbonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové v 50 ml ethylacetátu bylo přidáno 80 ml 10% roztoku suchého chlorovodíku v ethylacetátu při teplotě 0 °C. Po třech hodinách bylo k tomuto roztoku přidáno 200 ml suchého etheru, čímž se vystrážel viskózní olejovitý produkt.

Ten byl filtrován, promyt suchým etherem za vzniku hydrochloridu ethylesteru kyseliny [2R,4R]-1-[N^G-nitro-L-arginyl]-4-

-methyl-2-piperidinkarboxylové ve formě amorfni pevné hmoty.

C) Ethylester kyseliny [2R,4R]-1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové

K míchanému roztoku 25 g hydrochloridu ethylesteru kyseliny [2R,4R]-1-[N^G-nitro-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové ve 200 ml chloroformu bylo přidáno střídavě 18,5 g triethylaminu a 14,7 g 3-methyl-8-chinolinsulfonylchloridu při teplotě 5 °C a v míchání bylo pokračováno po dobu 5 hodin při teplotě místnosti. Ke konci této doby byl roztok promyt dvakrát 50 ml vody.

Chloroformový roztok byl sušen nad bezvodým síranem sodným. Odparek získaný po odpaření rozpouštědla byl chromatografován na 50 g silikagelu p'něného v chloroformu a eluován 3% směsí methanol-chloroform. Frakce eluována z 3% směsi methanol-chloroform byla odpařena, čímž bylo získáno 32,5 g (92,1 %) ethylesteru kyseliny [2R,4R]-1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové ve formě pevné amorfni hmoty.

I. Č. (KBr):

3250, 1725, 1640 cm⁻¹.

D) Kyselina [2R,4R]-1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová

Roztok 30 g ethylesteru kyseliny [2R,4R]-1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové ve 100 ml ethanolu a 100 ml 1N roztoku hydroxidu sodného byl míchán po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Ke konci této doby byl roztok neutralizován přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové a potom koncentrován na objem 70 ml.

Hodnota pH roztoku byla potom upravena na 11 přidáním 1N roztoku hydroxidu sodného, myto 100 ml ethylacetátu a potom 100 ml chloroformu, okyseleno 1N kyselinou chlorovodíkovou.

Získaná sraženina byla filtrována, myta 20 ml vody, čímž bylo získáno 27 g (95 %) kyseliny [2R,4R]-1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové s teplotou tání 211 až 213 °C.

I. Č. (KBr):

3280, 1720, 1620 cm⁻¹.

Analýza pro:

C₂₃H₃₁N₇O₇S

vypočteno:

C: 50,26, H: 5,69, N: 17,84 %;

nalezeno:

C: 50,05, H: 5,45, N: 17,45 %.

E) Kyselina [2R,4R]-1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová

K roztoku 3,00 g kyseliny [2R,4R]-1-[N²-nitro-N²-(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové ve 40 ml ethanolu a 10 ml kyseliny octové bylo přidáno 0,3 g paládia na uhlí a směs byla třepána při teplotě 80 °C po dobu čtyř hodin za tlaku 50 kg/cm² vodíku. Ke konci této doby byl roztok zbaven katalyzátoru filtrací a odpařen.

Zbylý viskózní olej byl třepán směsí 30 mililitrů chloroformu a 30 ml nasyceného roztoku kyselého uhlíčitanu sodného. Chloroformová vrstva byla myta 30 ml vody a odpařena. Zbylé surové krystaly byly překrystalovány z ethanolu a bylo získáno 2,6 gramu (výtěžek 94 %) kyseliny [2R,4R]-1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové s teplotou tání 188 až 191 °C.

I. Č. (KBr):

3400, 1620, 1460, 1380 cm⁻¹.

NMR: 100 MHz v CD₃OD δ-hodnota;

6,5 (triplet 1H)
7,1 (doublet 1H)
7,4 (doublet 1H).

Analýza pro:

C₂₃H₃₆N₆O₅S

vypočteno:

C: 54,31, H: 7,12, N: 16,52 %;

nalezeno:

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

Příklad 3

Kyselina [2R,4R]-1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová

Způsobem podobným tomu, který je popsán v příkladě 2 E) byl z ethylesteru kyseliny [2R,4R]-1-[N^G-nitro-N²-(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové, který byl připraven v příkladu 2 C), byl získán ethylester kyseliny [2R,4R]-1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-

ro-8-chinolinsulfonyl]-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové.

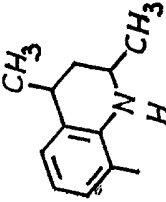
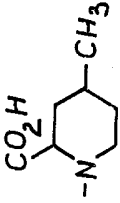
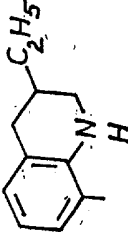
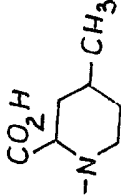
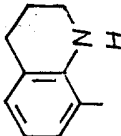
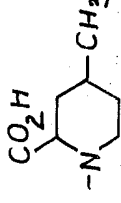
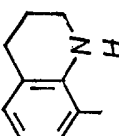
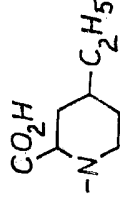
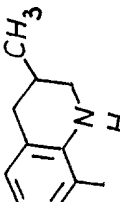
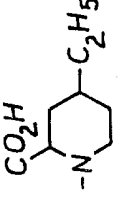
Směs 5 g ethylesteru kyseliny [2R,4R]-1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolin-sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové, 50 ml ethanolu a 50 ml vodného 1N roztoku hydroxidu sodného byla míchána při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Ke konci této doby byla reakční směs neutralizována roztokem 1N kyseliny chlorovodíkové a potom byl ethanol oddestilován. Odparek byl extrahován 50 ml chloro-

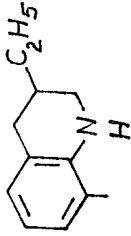
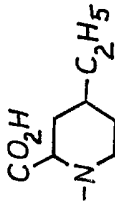
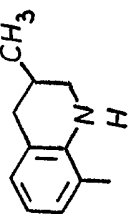
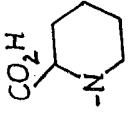
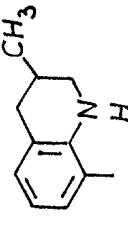
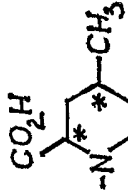
formu a myt vodou. Sraženina získaná po odpaření rozpouštědla byla filtrována a překrystalována z ethanolu za vzniku 4,0 g (výtěžek 93 %) kyseliny [2R,4R]-1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylové s teplotou tání 188 až 191 °C.

Způsobem podle výše uvedených příkladů byly připraveny četné další N²-arylsulfonyl-L-argininamidy a výsledky zkoušek jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

Vzorek číslo	$ \begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \qquad \\ \text{H} \qquad \text{H}_2\text{N} \\ \text{Ar} \qquad \text{R} \\ \text{H} - \text{N} - \text{SO}_2 - \text{Ar} \end{array} $	Koncentrace požadovaná k dvojnásobnému prodloužení doby koagulace (μM)	Fyzikální vlastnosti	Elementární analýza horní: vypočteno dolní: nalezeno	I. Č. (KBr) (cm^{-1})	NMR δ -hodnota (ppm) (CD_3OD)
			C H N			
1		0,45	prášek	54,31 7,13 16,52	3380, 1620	6,5 (t, 1H) 7,1 (d, 1H) 7,4 (d, 1H)
2		0,08	prášek	54,21 6,98 16,38	1460, 1375	7,1 (d, 1H) 7,4 (d, 1H)
3		0,2	prášek	54,31 7,13 16,52	3400, 1620	6,5 (t, 1H) 7,1 (d, 1H) 7,4 (d, 1H)
4		1,8	prášek	54,01 6,98 16,61	1460, 1380	6,5 (t, 1H) 7,1 (d, 1H) 7,4 (d, 1H)

Vzorek číslo	Ar	R	Koncentrace požadovaná k dvojnásobnému prodloužení doby koagulace (μM)	Fyzikální vlastnosti	Elementární analýza horní: vypočteno dolní: nalezeno	I. Č. (KBr) (cm^{-1})	NMR δ -hodnota (ppm) (CD_3OD)
					C H N		
5			5,5	prášek	55,15 7,33 16,08 55,20 7,29 16,00	3350, 1620 1380, 1150	6,5 (t, 1H) 7,1 (t, 1H) 7,4 (t, 1H)
6			0,06	prášek	55,15 7,33 16,08 55,11 7,40 15,88	3375, 1620 1460, 1380	6,6 (t, 1H) 7,2 (d, 1H) 7,4 (d, 1H)
7			0,45	prášek	53,42 6,93 16,99 53,12 6,63 16,59	3380, 1620 1460, 1380	6,6 (d, 1H) 7,1 (d, 1H) 7,4 (d, 1H)
8			0,45	prášek	54,31 7,13 16,52 54,20 7,19 16,41	3380, 1620 1460, 1380	6,6 (d, 1H) 7,1 (d, 1H) 7,4 (d, 1H)
9				prášek	55,15 7,33 16,08 55,07 7,03 16,38	3380, 1620 1460, 1380	6,5 (t, 1H) 7,2 (d, 1H) 7,4 (d, 1H)

Vzorek číslo	Ar	R	Koncentrace požadovaná k dvojnásobnému prodloužení doby koagulace (μM)	Fyzikální vlastnosti	Elementární analýza horní: vypočteno dolní: nalezeno	I. Č. (KBr) (cm^{-1})	NMR δ -hodnota (ppm) (CD_3OD)		
	C	H	N						
10				prášek	55,95 55,69	7,51 7,28	15,66 15,51	3380, 1620 1460, 1380	6,5 (t, 1H) 7,2 (t, 1H) 7,4 (d, 1H)
11				prášek	53,42 53,28	6,93 6,63	16,99 16,69	3400, 1620 1460, 1380	6,6 (d, 1H) 7,1 (d, 1H) 7,4 (d, 1H)
12			0,02	teplota tání 188 až 191 °C	54,05 54,31	7,13 6,94	16,52 16,65	3400, 1620 1460, 1380	6,5 (t, 1H) 7,1 (d, 1H) 7,4 (d, 1H)

*značí asymetrický atom uhlíku

Příklad 4

Tablety vhodné pro orální podání

Tablety obsahující složky ukázané níže lze připravit obvyklou technikou.

Složka	množství v tabletě (mg)
kyselina 1-[N ² -(1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová	250
laktóza	140
kukuřičný škrob	35
talek	20
stearát hořečnatý	5
Celkem	450

Příklad 5

Oplatky pro orální podání

Oplatky uvedené níže byly připraveny pečlivým smícháním jednotlivých složek a naplněním směsí do tvrdých želatinových oplatek.

Složka množství v oplatce (mg)

kyselina 1-[N ² -(1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová	250
laktóza	250
Ceikem	500

Příklad 6

Sterilní roztok pro infúzi

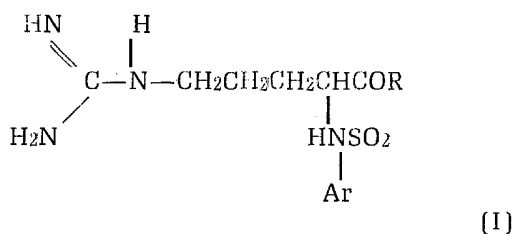
Následující složky se rozpustí ve vodě pro intravenózní perfúzi a získaný roztok se potom sterilizuje.

Složky	Množství (g)
kyselina 1-[N ² -(1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidinkarboxylová	25
systém pufru	podle potřeby
glukóza	25
destilovaná voda	500

Z plného popisu vynálezu bude nyní odborníkovi z oboru zřejmé, že lze provádět četné změny a modifikace, aniž by se opustil duch vynálezu.

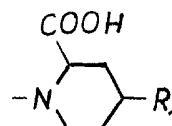
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



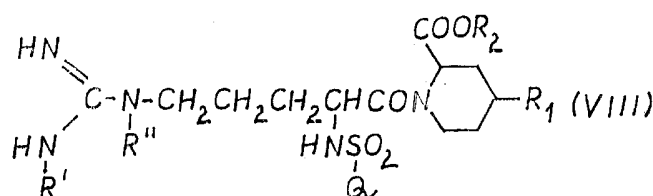
ve kterém

R znamená



kde

R₁ je vodík nebo C₁ až C₅-alkyl, a Ar znamená 1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním C₁ až C₅-alkylem, jakož i fyziologicky neškodných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se odstraňuje substituent N^G a, je-li R₂ aralkylem, pak se odstraňuje tento aralkyl z N^G-substituovaného N²-chinolinsulfonyl-L-argininamidu obecného vzorce VIII



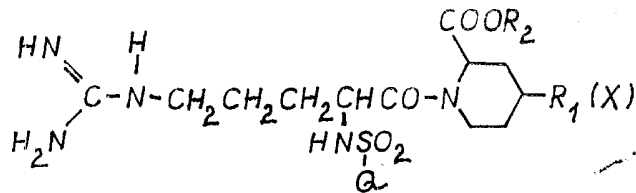
ve kterém

R₁ má význam udaný výše, R' a R'' znamenají vodík nebo chránící skupinu pro guanidinovou skupinu,

R₂ znamená vodík, C₁ až C₁₀-alkyl nebo C₇ až C₁₅-aralkyl, a

Q znamená 8-chinolyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním C₁ až C₅-alkylem, který odpovídá substituentu Ar,

pomocí hydrogenolýzy a zároveň se hydrogenuje chinolylová část na odpovídající 1,2,3,4-tetrahydrochinolylovou část, a je-li R_2 alkylem, hydrolyzuje se esterová skupina v poloze 2 piperidinového kruhu, načež se získaná finální sloučenina izoluje z reakčního prostředí o sobě známými způsoby a popřípadě převádí na fyziologicky neškodnou sůl.



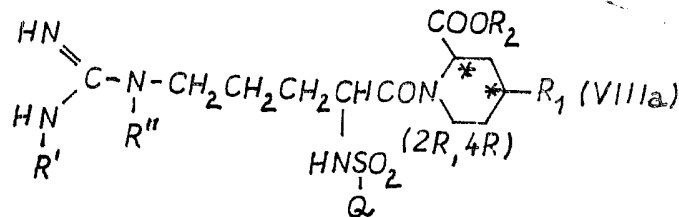
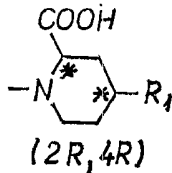
ve kterém

R_1 a R_2 a Q mají stejný význam jako udáno v bodě 1, na odpovídající 1,2,3,4-tetrahydrochinolylovou část a zároveň, je-li R_2 aralkylem, se odstraňuje uvedená aralkylová skupina hydrogenolýzou, a je-li R_2 alkylem, se hydrolyzuje uvedený alkylester.

3. Způsob podle bodu 1, pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I uvedeného v bodě 1,

ve kterém

R znamená [2R,4R]-4-alkyl-2-karboxyl-1-piperidinový zbytek obecného vzorce



ve kterém

R_1 má výše uvedený význam,

R' a R'' mají význam udaný v bodě 1 a alespoň jeden ze symbolů R' a R'' značí chránící skupinu pro guanidinovou skupinu,

Q a R_2 znamená totéž jako v bodě 1, pomocí hydrogenolýzy a zároveň se hydrogenuje chinolylová část na odpovídající

2. Způsob podle bodu 1, pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, uvedeného v bodě 1, v němž R a Ar mají tam udaný význam, vyznačující se tím, že se hydrogenuje chinolylová část N^2 -chinolinsulfonyl-L-argininamidu obecného vzorce X

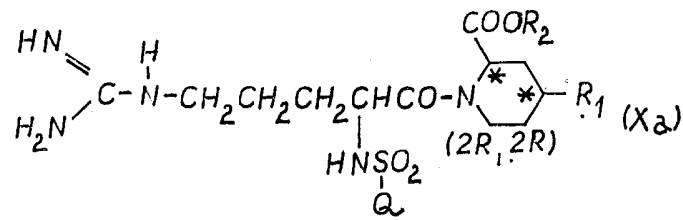
kde

R_1 je C_1 až C_5 -alkyl, a

Ar znamená 1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním C_1 až C_3 -alkylem, vyznačující se tím, že se odstraňuje substituent N^G , a je-li R_2 aralkylem, pak se odstraňuje tento aralkyl z N^G -substituovaného N^2 -chinolinsulfonyl-L-argininamidu obecného vzorce VIIIa

1,2,3,4-tetrahydrochinolylovou část, a je-li R_2 alkylem, hydrolyzuje se esterová skupina v poloze 2 piperidinového kruhu.

4. Způsob podle bodu 2 k výrobě sloučeniny obecného vzorce I udaného v bodě 1, v němž R a Ar mají význam udaný v bodě 3, vyznačující se tím, že se hydrogenuje chinolylová část N^2 -chinolinsulfonyl-L-argininamidu obecného vzorce Xa



ve kterém

R₁ má význam udaný v bodě 3,
 R₂ a Q mají význam udaný v bodě 1,
 na odpovídající 1,2,3,4-tetrahydrochinolylo-

vou část, a zároveň, je-li R₂ aralkylem, se
 odstraňuje uvedená aralkylová skupina hyd-
 drogenolýzou, a je-li R₂ alkylem, hydrolyzu-
 je se uvedený alkylester.