



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

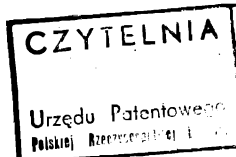
Zgłoszono: 29.08.79 (P. 218008)

Pierwszeństwo: 31.08.78 dla zastrz. 1
22.05.79 dla zastrz. 2
Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 05.05.80

Opis patentowy opublikowano: 21.11.1983

Int. Cl³
C07D 401/12
C07D 215/36
C07D 211/36
A61K 31/435



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Mitsubishi Chemical Industries Limited, Tokio;
Shosuke Okamoto, Hyogo (Japonia)

Sposób wytwarzania nowych amidów N²-arylosulfonylo- -L-argininy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych amidów N²-arylosulfonylo-L-argininy o ogólnym wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę 1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolilową, ewentualnie podstawioną jednym lub większą liczbą rodniczków alkilowych o 1—5 atomach węgla, a R oznacza grupę o wzorze 2, w którym R₁ oznacza atom wodoru albo rodniczek alkilowy o 1—5 atomach węgla, jak również farmakologicznie dopuszczalnych soli tych amidów.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stanowią cenne środki lecznicze, hamujące i tłumiące zakrzepicę u ssaków.

Czyniono już wiele wysiłków w celu opracowania środków skutecznych przy zwalczaniu objawów zakrzepicy.

Z opisu patentowego St. Zjedn. Ameryki nr 3622615 wiadomo, że estry N²-/p-tolilosulfonylo/-L-argininy mają zdolność rozpuszczania skrzepów krwi. Inną grupę środków skutecznie hamujących wytwarzanie się trombiny powodującej schorzenia zakrzepicowe stanowią estry i amidy N²-dansylo-L-argininy, znane z opisu patentowego St. Zjedn. Ameryki nr 3978045. Wadą tych środków jest jednak ich stosunkowo wysoka toksyczność. Ze zgłoszenia P. 194239 opublikowanego w Biuletynie Urzędu Patentowego PRL nr 24/77 znane są związki o wzorze 1, w którym R ma między innymi wyżej podane znaczenie, ale Ar ma znaczenie inne od wyżej podanego.

2

Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku są przy znacznie mniejszej toksyczności równie skuteczne przeciwko zakrzepicy jak estry lub amidy N²-dansylo-L-argininy, a skuteczność ich w porównaniu ze związkami znanymi z powołanego wyżej zgłoszenia patentowego jest, jak wykazano niżej, kilkakrotnie większa.

Gdy w związkach o wzorze 1 R oznacza grupę o wzorze 2, w którym R₁ oznacza rodniczek alkilowy, to korzystnie rodniczek ten zawiera 1—3 atomów węgla, a grupa 1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolilowa Ar jest podstawiona, to korzystnie zawiera ona jako podstawniki 1 lub 2 rodniki alkilowe, zwłaszcza o 1—3 atomach węgla.

Przykładami związków o wzorze 1 są:

kwasy 1-[N²-/1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinosulfonylo/-L-argininylo]-4-metylopiperidynokarboksylowy-2,

kwasy 1-[N²-/1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinosulfonylo/-L-argininylo]-4-etylopiperidynokarboksylowy-2,

kwasy 1-[N²-/3-metylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinosulfonylo-L-argininylo]-4-metylopiperidynokarboksylowy-2,

kwasy 1-[N²-/3-metylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinosulfonylo/-L-argininylo]-4-etylopiperidynokarboksylowy-2,

kwasy 1-[N²-/3-etylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chino-

linosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydyndokarboksyloxy-2,

kwasy 1-[N²-3-etylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-etylopiperydyndokarboksyloxy-2 i

kwasy 2R, 4R/-1-[N²-3/-metylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydyndokarboksyloxy-2.

Szpeciólnie cenne wiaściwości mają związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę 2R, 4R/-4-alkilo-2-karboksy-1-piperydylową, o wzorze 2a, w którym R₁ oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, a Ar oznacza grupę 3-alkilo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolilową, w której rodnik alkilowy zawiera 1—3 atomów węgla.

Przebieg procesu wytwarzania związkw o wzorze 1 zgodnie z wynalazkiem oraz wytwarzania związkw przejściowych przedstawia schemat 1. We wzorach występujących w tym schemacie Ar, R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, R''' oznacza grupę zabezpieczającą grupę α-aminową, taką jak np. grupa benzyloksykarbonylowa lub III-rzęd. butoksykarbonylowa, R' i R'' oznaczają atomy wodoru lub grupy zabezpieczające grupę guanidynową, takie jak np. grupa nitrowa, tozylowa, trójfenylo-metylowa lub oksykarbonylowa, przy czym najwyżej jeden z tych podstawników oznacza atom wodoru, R₂ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, taki jak np. rodnik metylowy albo etylowy lub też rodnik aralkilowy o 7—15 atomach węgla, taki jak np. rodnik benzyloxy lub fenyloetylowy, a Q oznacza rodnik 8-chinolilowy, ewentualnie podstawiony jednym lub większą liczbą rodników alkilowych o 1—5 atomach węgla, jak podano wyżej przy omawianiu znaczenia symbolu Ar.

Zgodnie z wynalazkiem związki o wzorze 1 wytwarza się ze związkw o wzorze 9, w którym R', R'', R₁, R₂ i Q mają wyżej podane znaczenie, przez odszczepianie drogą hydrogenolizy grup zabezpieczających guanidynowe atomy azotu, oznaczone dalej w skrócie symbolem NG, przy czym jeżeli R₂ oznacza rodnik aralkilowy, wówczas przez hydrogenolizę odszczepia się ten rodnik i równocześnie drogą uwodornienia przeprowadza się grupę chinolilową w odpowiadającą jej grupę 1,2,3,4-czterowodorochinolilową, zaś gdy R₂ oznacza rodnik alkilowy, wówczas hydrolizuje się grupę estrową w pozycji 2 pierścienia piperydynowego.

Drogą hydrogenolizy odszczepia się łatwo grupy zabezpieczające guanidynowe atomy azotu, takie jak grupa nitrowa i grupy oksykarbonylowe, np. grupę benzyloksykarbonylową lub p-nitrobenzyloksykarbonylową, jak również grupę aralkilową, tworzącą grupę alkoholową w grupie estrowej.

Hydrogenolizę i uwodornianie prowadzi się równocześnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, np. alkoholu, takiego jak metanol, etanol itp., albo innego rozpuszczalnika, takiego jak czterowodorofuran, dioksan itp., w obecności katalizatora aktywnego wodoru, np. takiego jak nikiel Raney, kobalt lub katalizatory z metali szlachetnych, takich jak pallad, platyna, ruten i rod.

Korzystnie stosuje się katalizatory z metali szlachetnych i reakcję prowadzi w atmosferze wodoru

w temperaturze 0°—200°C, związka 30—50°C. Czas trwania reakcji zależy od rodzaju katalizatora, ciśnienia wodoru i temperatury, a zwykle wynosi 0,5—120 godzin. Przeważnie stosuje się ciśnienie wodoru 98—19600 kPa, a korzystnie 98—9800 kPa. Proces hydrogenolizy i uwodorniania należy prowadzić aż do chwili, gdy ilość pochłoniętego wodoru staje się równa ilości obliczonej stechiometrycznie. Przebieg reakcji można przyspieszyć stosując dodatek kwasu organicznego, np. kwasu octowego lub propionowego, albo kwasu nieorganicznego, np. kwasu solnego. Kwasy organiczne, takie jak kwas octowy, można stosować również jako jedyny rozpuszczalnik.

Hydrolizę grupy estrowej można prowadzić w dowolnej fazie procesu, to jest przed, w czasie lub po hydrogenolizie i uwodornieniu. Hydrolizę grupy estrowej, w której R₂ oznacza rodnik alkilowy lub aralkilowy (tylko w przypadku, gdy hydrolizę prowadzi się przed hydrogenolizą i uwodornianiem), prowadzi się znanymi sposobami, za pomocą kwasu, takiego jak kwas mineralny, np. kwas solny lub siarkowy, albo za pomocą zasady, takiej jak zasada nieorganiczna, np. wodorotlenek sodowy, potasowy lub barowy albo węglan potasowy. Alkaliczną hydrolizę zwykle prowadzi się w środowisku wody lub obojętnego rozpuszczalnika, organicznego zawierającego wodę, np. alkoholu, czterowodorofuranu lub dioksanu, w temperaturze 20—150°C. Czas trwania reakcji zależy od warunków i wynosi od 5 minut do 20 godzin. Hydrolizę za pomocą kwasu prowadzi się w samej wodzie lub w organicznym rozpuszczalniku zawierającym wodę, w temperaturze 20—150°C, w ciągu 0,5—50 godzin.

Kwasy lub estry o wzorze 9 można wytwarzać kondensując pochodne argininy o wzorze 4, w którym R' i R'' przeważnie oznaczają grupy nitrowe lub acylowe, a R''' oznacza grupę zabezpieczającą, taką jak np. grupa benzyloksykarbonylowa lub III-rzęd. butoksykarbonylowa, albo zdolną do reakcji pochodną tego kwasu, np. halogenek, azydek, ester lub mieszany bezwodnik, z odpowiednią pochodną aminokwasu o wzorze 5 albo ze zdolnym do reakcji związkiem tego aminokwasu, takim jak związek jedno- lub dwusililowy, stosując w razie potrzeby środek kondensujący, taki jak karbodwimid.

Z otrzymanego po tej kondensacji związku o wzorze 6 usuwa się drogą selektywnej katalizacyjnej hydrogenolizy lub acydolizy tylko grupę zabezpieczającą R''' i otrzymany związek o wzorze 7 kondensuje z halogenkiem chinolinosulfonylu o wzorze 8, korzystnie z chlorkiem, w obecności zasady i w środowisku rozpuszczalnika.

Wariant sposobu wytwarzania związkw o wzorze 1 według wynalazku polega na tym, że drogą uwodornienia przeprowadza się grupę chinolilową w związku o wzorze 11 w odpowiadającą jej grupę 1,2,3,4-czterowodorochinolilową.

Przebieg tego procesu i procesów wytwarzania związkw o wzorze 11 przedstawia schemat 2. We wzorach występujących w tym schemacie R, R₁, R₂, Q, Ar i X mają wyżej podane znaczenie.

Równocześnie z uwodornianiem grupy chinolili-

lowej prowadzi się odszczepianie grupy aralkilowej, jeżeli R_2 w związku o wzorze 11 oznacza grupę aralkilową, a jeżeli R_2 oznacza rodnik alkilowy, wówczas grupę estru alkilowego hydrolizuje się. Uwodornianie i hydrogenolizę związków o wzorze 11 prowadzi się w warunkach zasadniczo takich samych jak opisano wyżej przy omawianiu uwodorniania i hydrogenolizy związków o wzorze 9.

Związki o wzorze 11 wytwarza się przez kondensację związków o wzorze 10 lub ich zdolnych do reakcji pochodnych, takich jak halogenki kwasowe, azydki, estry, np. ester p-nitrofenylowy lub mieszane bezwodniki, z aminokwasem o wzorze 5 lub jego zdolną do reakcji pochodną, np. z pochodną jedno- albo dwusililową. W razie potrzeby reakcję prowadzi się w obecności środka kondensującego, takiego jak karbodwuimid, np. 1,3-dwucykloheksylokarbodwuimid.

Często korzystnie jest stosować związki o wzorze 10 w postaci roztworu, w którym zostały wytworzone, bez ich wyosobnienia. Proces kondensacji prowadzi się w warunkach stosowanych w znanych analogicznych reakcjach.

Związki o wzorze 10 wytwarza się przez kondensację związku o wzorze 3 z zasadniczo równomolową ilością halogenku chinolinosulfonylu o wzorze 8, zwłaszcza chlorku chinolinosulfonylu, korzystnie w obecności zasady i w środowisku rozpuszczalnika.

Związki o wzorze 1 wytworzone zgodnie z wynalazkiem wyosobnia się i oczyszcza znanymi sposobami. Na przykład, po odsączeniu katalizatora odparowuje się rozpuszczalnik i pozostałość rozciera z odpowiednim rozpuszczalnikiem lub przekryształizowuje, np. z eteru dwuetylowego z czterowodorofuranem lub eteru dwuetylowego z metanolem albo z wodnego roztworu metanolu. Można też chromatografować produkt na żelu krzemionkowym lub tlenku glinowym.

Stosując jako produkty wyjściowe kwasy 2R, 4R/-4-alkilopiperidynokarboksylowe-2 albo ich estry o wzorach 9a lub 11a zgodnie z wynalazkiem wytwarza się kwasy (2R, 4R/-1-/N²-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinosulfonylo-L-arginylo/-4-alkilopiperidynokarboksylowe-2, które jak podano wyżej mają szczególnie cenne właściwości.

Związki o wzorze 1 tworzą sole addycyjne z różnymi kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, a także sole z zasadami nieorganicznymi i można je wyosobniać w postaci związków wolnych lub w postaci soli. Korzystnie wytwarza się sole addycyjne tych związków dopuszczalne farmakologicznie, poddając wolny związek o wzorze 1 reakcji z kwasem, takim jak kwas solny, bromowodorowy, jodowodorowy, azotowy, siarkowy, fosforowy, octowy, cytrynowy, maleinowy, bursztynowy, mlekowy, winowy, glikonowy, benzoosowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, benzenosulfonowy, p-toluenosulfonowy itp.

W podobny sposób wytwarza się farmakologicznie dopuszczalne sole tych związków z zasadami, takimi jak wodorotlenek sodowy, potasowy lub amonowy, trójetyloamina, prokaina, dwubenzylamina, 1-efenamina, N,N'-dwubenzylodetylenodwuamina, N-etylopiperidyna itp. Z soli tych

przez działanie zasadą lub kwasem otrzymuje się wolne amidy o wzorze 1.

Jak wyżej wspomniano, związki o wzorze 1 i ich sole cechuje wysoka zdolność hamowania wytwarzania trombiny u ssaków, przy znikomej toksyczności, toteż mogą być użyteczne przy oznaczaniu trombiny we krwi jako środki diagnostyczne i/abno do zwalczania zakrzepicy. Związki te są również użyteczne jako środki hamujące skupianie się płytek krwi.

Zdolność związków wytwarzanych sposobem według wynalazku do zwalczania zakrzepicy porównywano z odpowiednią zdolnością znanego środka przeciw zakrzepicy, mianowicie estru metylowego N²-/p-toliliosulfonylo/-L-argininy. Porównanie to prowadzono przez określanie czasu koagulacji fibrynogenu w sposób następujący.

150 mg bydłęcego fibrynogenu (frakcja I według Cohna) produkcji firmy Armour Inc. rozpuszczono w 40 ml boranowej solanki buforowej (wartość pH 7,4) i próbki po 0,8 ml tego roztworu mieszano z 0,1 ml tego samego roztworu buforowego (próba kontrolna) lub z roztworem badanego związku w tymże roztworze buforowym z dodatkiem 0,1 ml roztworu trombiny o stężeniu 5 jednostek/ml, produkcji firmy Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.

W czasie mieszania roztworów utrzymywano w kąpielu lodowej i niezwłocznie po zmieszaniu przeniesiono mieszaninę do kąpielu o temperaturze 25°C. Czas potrzebny do wywołania koagulacji określono jako czas mierzony od chwili przeniesienia próbki do kąpielu o temperaturze 25°C do chwili wystąpienia pierwszych włókien fibryny. W próbach nie zawierających badanego związku koagulacja następowała po upływie 50—55 sekund. Wyniki prób podano w tabeli 2, zamieszczonej niżej po przykładzie III.

Stosowane w tej tabeli określenie „Stężenie substancji czynnej niezbędne do podwojenia czasu koagulacji” oznacza stężenie, przy którym czas koagulacji był 2 razy dłuższy od normalnego, to znaczy wynosił 100—110 sekund. Stężenie takie w przypadku znanego środka przeciw zakrzepicy, mianowicie estru metylowego N²-/p-toliliosulfonylo/-L-argininy, wynosi 1,1 μM.

Zdolność zwalczania zakrzepicy przez jeden ze związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, a mianowicie kwas (2R, 4R/-[N²-/3-metylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]4-metylopiperidynokarboksylowego-2, to jest związek o wzorze 1, porównywano z odpowiednią zdolnością jednego ze związków o podobnej budowie, a mianowicie [N²-/6,7-dwumetoksy-2-naftalenosulfonylo/-L-arginylo]-N-/2-metoksyetylo/-glicyny o wzorze 22, znanym z powołanego wyżej zgłoszenia P. 104230 opublikowanego w Biuletynie Urzędu Patentowego PRL nr 24/77.

Próby przeprowadzono na królikach, u których za pomocą kwasu octowego wywoływano zakrzepicę arteryjną. Próby te prowadzono w sposób analogiczny do wyżej opisanego, przy czym badane związki rozpuszczano w fizjologicznym roztworze chlorku sodowego i podawano królikom na 5 mi-

nut przed rozpoczęciem traktowania kwasem octowym.

Wyniki prób podane w tabeli 1 świadczą o tym, że związek o wzorze 1 działał skutecznie już przy dawce 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minutę}$, podczas gdy w przypadku znanego związku o wzorze 22 konieczne było zastosowanie dawki 94 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minutę}$, a więc prawie 100 razy większej.

Tabela 1

Badany związek	Dawka związku $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minutę}$	Liczba królików	Wielkość skrzepu				
			O	L	M	S	N
Wzór 1	1	5	0	2	2	6	0
	3	5	0	1	2	4	3
Wzór 22	94	5	0	4	2	4	0
	188	4	0	0	0	6	2
Próba porównawcza	0	44	8	56	21	3	0

Podane wyżej symbole mają następujące znaczenie:

O — zokludowany
L — duży
M — średni
S — mały
N — brak skrzepu

Gdy roztwór zawierający związek o wzorze 1 zostanie podany dożylnie zwierzęciu, to wysoka aktywność przeciwzakrzepicowa tego związku w obiegu krwi utrzymuje się w ciągu 1—3 godzin. Okres połowicznego rozkładu tych związków we krwi wynosi około 1 godziny i fizjologiczne warunki zwierzęcia, któremu podano te związki (szczury, króliki, psy i szympany) utrzymywane są należyście.

Próby wykazały zmniejszenie zawartości fibrynogeny u zwierząt, którym równocześnie podano trombinę i związki wytwarzane sposobem według wynalazku. Ostra toksyczność LD_{50} tych związków przy ich dożylnym podawaniu myszom (samce o masie ciała 20 g) wynosi około 100—500 mg na 1 kg masy ciała, a wartości LD_{50} dla takich związków o wzorze 1 jak kwas 1-[N^2 -/1,2,3,4-czterowodor-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydyndokarboksylowy-2, kwas 1-[N^2 -/3-metylo-1,2,3,4-czterowodor-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydyndokarboksylowy-2, kwas 1-[N^2 -/3-etylo-1,2,3,4-czterowodor-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydyndokarboksylowy-2, kwas 1-[N^2 -/1,2,3,4-czterowodor-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-etylopiperydyndokarboksylowy-2 i kwas /2R, 4R/-1- N^2 -/3-metylo-1,2,3,4-czterowodor-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydyndokarboksylowy-2 wynoszą odpowiednio 191, 264, 322, 132 i 210 mg na 1 kg masy ciała, podczas gdy wartości te dla takich znanych związków jak amid N^2 -dansylo-N-butylo-L-argininy i amid N^2 -dansylo-N-metylo-N-butylo-L-argininy wynoszą odpowiednio 10 i 15 mg na 1 kg masy ciała.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można podawać ssakom, w tym również ludziom, same lub w kombinacjach ze znanymi nośnikami farmakologicznie dopuszczalnymi, przy czym stosunek ilościowy substancji czynnej do nośnika w takich preparatach zależy od rozpuszczalności i chemicznego charakteru związku, sposobu podawania i ogólnych wymagań farmakologicznych. Na przykład, związki te można wstrzykiwać pozajelitowo, to znaczy domięśniowo, dożylnie lub podskórnice.

Przy podawaniu pozajelitowym związki te można stosować w postaci wyjałowionych roztworów, zawierających dodatek innych składników, np. soli glikozy, w celu uzyskania roztworu izotonicznego. Związki te można także podawać doustnie w postaci tabletek, kapsulek lub ziaren zawierających rozcieńczalniki, takie jak skrobia, laktoza, cukier itp. Preparaty zawierające związki o wzorze 1 można też podawać pod język, w postaci pastylek do ssania, zawierających również cukier lub syrop, substancje zapachowe i barwniki, przy czym preparaty te sprasowuje się, nadając im właściwą postać.

Związki te można też podawać doustnie w postaci roztworów, które mogą zawierać barwniki i substancje zapachowe. Dawka związków o wzorze 1 zależy od sposobu podawania i stanu pacjenta, przy czym w celu wywołania takiego samego skutku trzeba przy podawaniu doustnym stosować większe ilości niż przy podawaniu pozajelitowym. Dzienna dawka pozajelitowa wynosi zwykle 10—50 mg/kg, a dzienna dawka doustna 10—500 mg/kg.

Przykład I. (A) Ester etylowy kwasu 1-[N^G -nitro- N^2 -/III-rzęd. butoksykarbonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydyndokarboksylowego-2.

Do roztworu 28,3 g N^G -nitro- N^2 -/III-rzęd. butoksykarbonylo/-L-argininy w 450 ml bezwodnego czterowodorofuranu dodaje się mieszając w temperaturze -20°C kolejno 9,0 g trójetyloaminy i 12,2 g chlorowodoru izobutyli i po upływie 10 minut dodaje się 15,2 g estru etylowego kwasu 4-metylopiperydyndokarboksylowego-2, po czym miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze -20°C . Następnie ogrzewa się mieszaninę do temperatury pokojowej, odparowuje rozpuszczalnik, pozostałość rozpuszcza w 400 ml octanu etylu, przemywa kolejno 200 ml wody, 100 ml 5% roztworu wodorowęglanu sodowego, 100 ml 10% roztworu kwasu cytrynowego i 200 ml wody, po czym suszy roztwór nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się 31,5 g (75% wydajności teoretycznej) estru etylowego kwasu 1-[N^G -nitro- N^2 -/III-rzęd. butoksykarbonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydyndokarboksylowego-2 o konsystencji syropu. IR (KBr): 3300, 1730 i 1680 cm^{-1} .

(B) Chlorowodorek estru etylowego kwasu 1-[N^G -nitro-L-arginylo]-4-metylopiperydyndokarboksylowego-2

Do roztworu 30 g estru etylowego kwasu 1-[N^G -nitro- N^2 -/III-rzęd. butoksykarbonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydyndokarboksylowego-2 w 50 ml octanu etylu dodaje się mieszając w temperaturze 0°C 80 ml bezwodnego 10% roztworu chlorowodo-

ru w octanie etylu i po upływie 3 godzin dodaje się 200 ml bezwodnego eteru dwuetylowego. Wytrącony produkt o konsystencji lepkiego oleju odsącza się i przemywa bezwodnym eterem dwuetylowym, otrzymując chlorowodorek estru etylowego kwasu 1-[N^G-nitro-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowego-2 o konsystencji bezpostaciowego ciała stałego.

(C) Ester etylowy kwasu 1-[N^G-nitro-N²-/3-metylo-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowego-2

Do roztworu 25 g chlorowodoru kwasu etylowego kwasu 1-N^G-nitro-L-arginylo/-4-metylopiperydynokarboksylowego-2 w 200 ml chloroformu dodaje się mieszając, kolejno 18,5 g trójetyloaminy i 14,7 g chlorku 3-metylo-8-chinoliniosulfonylu i kontynuuje mieszanie w temperaturze 5°C w ciągu 3 godzin, po czym przemywa 2 porcjami wody po 50 ml, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na 50 g żeluz krzemionkowego upakowanego chloroformem, przemywa chloroformem i eluuje 3% roztworem metanolu w chloroformie. Wyeluowaną roztworem metanolu frakcją odparowuje się, otrzymując 32,1 g (91% wydajności teoretycznej) estru etylowego kwasu 1-N^G-nitro-N²-/3-metylo-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylopiperydynokarboksylowego-2 o konsystencji bezpostaciowego ciała stałego. IR (KBr): 3250, 1725 i 1640 cm⁻¹.

(D) Kwas 1-[N^G-nitro-N²-/3-metylo-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowy-2

Roztwór 30 g estru etylowego kwasu 1-[N^G-nitro-N²-/3-metylo-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowego-2 w 100 ml etanolu i 100 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 24 godzin, po czym zobojętnia 1n kwasem solnym i odparowuje do objętości 70 ml. Następnie dodaje się 1n roztworu wodorotlenku sodowego aż do uzyskania wartości pH 11, przemywa 3 porcjami po 100 ml octanu etylu, zakwasza 1n kwasem solnym i ekstrahuje 3 porcjami po 100 ml chloroformu. Połączone wyciągi suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje, otrzymując 28,0 g (97% wydajności teoretycznej) kwasu 1-[N^G-nitro-N²-/3-metylo-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowego-2 o konsystencji bezpostaciowego ciała stałego. IR (KBr): 3300, 1720 i 1630 cm⁻¹.

Analiza. Wzór C₂₂H₃₁N₇O₇S.

obliczono: 50,26% C, 5,69% H, 17,84% N
znaleziono: 50,00% C, 5,50% H, 17,49% N

(E) Kwas 1-[N²-/3-metylo-1,2,3,4-czterowodorochinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowy-2

Do roztworu 3,00 g kwasu 1-[N^G-nitro-N²-/3-metylo-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowego-2 w 50 ml etanolu dodaje się 0,5 g czerni palladowej i mieszaninę wytrząsa w atmosferze wodoru pod ciśnieniem 10 kG/cm² i w temperaturze 100°C w ciągu 8 godzin, po czym odsącza się katalizator i przesącza odparowuje, otrzymując 2,50 g (90% wydajności teoretycznej) kwasu 1-[N²-/3-metylo-1,2,3,4-czterowodo-

ro-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksylowego-2 o konsystencji bezpostaciowego ciała stałego. IR/KBr: 3400, 1620, 1460 i 1380 cm⁻¹, NMR: 100 MHz w CD₃CO₂D, δ: 6,5 (triplet 1H), 7, 1, dublet 1H/ i 7,4 (dublet 1H).

Analiza. Wzór C₂₂H₃₁N₆O₅S

Obliczono: 54,31% C, 7,13% H, 16,52% N
Znaleziono: 54,01% C, 6,98% H, 16,61% N.

Przykład II. Ester etylowy kwasu /2R,4R/-4-metylopiperydynokarboksylowego-2

1. Frakcjonowanie izomerów trans i cis estru etylowego kwasu 4-metylopiperydynokarboksylowego-4

Frakcjonowanie prowadzi się drogą destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Izomer trans wrze w temperaturze 83—85°C/931 Pa, a izomer cis w temperaturze 107—108°C/665 Pa.

2. Rozdzielanie izomerów optycznych izomeru trans

20 Racemiczny ester etylowy kwasu 4-metylopiperydynokarboksylowego-2 (izomer trans) hydrolizuje się przez utrzymywanie w stanie wrzenia w ciągu 4 godzin w mieszaninie z nadmiarem stężonego kwasu solnego, otrzymując chlorowodorek kwasu 4-metylopiperydynokarboksylowego-2. Z soli tej uwalnia się kwas chromatograficznie, za pomocą żywicznego wymiennicza jonów w postaci H (preparat Diaion SK-112 firmy Mitsubishi Chemical Industries Limited), otrzymując znaną metodą racemiczny kwas 4-metylopiperydynokarboksylowy-2. Do roztworu 143,2 g tego kwasu w 2000 ml wrzącego 95% alkoholu etylowego dodaje się 150 g kwasu L-winowego i po ochłodzeniu odsącza, otrzymując 145,9 g surowej soli kwasu /2R,4R/-4-metylopiperydynokarboksylowego-2 z kwasem L-winowym. Produkt ten przekształca się w 1000 ml 90% alkoholu etylowego, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 183,9—185°C, [α]_D²⁶ = +4,4°C (c=10 w H₂O).

Analiza. Wzór C₁₁H₁₄NO₃:

obliczono: 45,05% C, 6,53% H, 4,77% N
znaleziono: 45,12% C, 6,48% H, 4,70% N.

Bez względu na konfigurację cząsteczki produktu określono metodą rentgenograficzną, analizując 45 kryształ będący kompleksem 1:1 cząsteczki z kwasem L-winowym. Produkt chromatografuje się na 200 ml żywicznego wymiennicza jonowego Diaion SK-112 upakowanego wodą, płuczając wodą i elując 3% roztworem wodorotlenku amonu. Po odparowaniu eluatu do sucha otrzymuje się 63,0 g kwasu /2R,4R/-4-metylopiperydynokarboksylowego-2 w postaci krystalicznego proszku. Po przekształtowaniu z wodnego roztworu etanolu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 275,0—277,8°C, [α]_D¹⁸ = -18,0° (c=10 w 2n HCl).

Analiza. Wzór C₇H₁₁NO₂:

obliczono: 58,72% C, 9,15% H, 9,78% N
znaleziono: 58,80% C, 9,09% H, 9,71% N.

3. Wytwarzanie estru etylowego kwasu /2R,4R/-4-metylopiperydynokarboksylowego-2

Do zawiesiny 51,6 g kwasu /2R,4R/-4-metylopiperydynokarboksylowego-2 w 600 ml bezwodnego etanolu wkrapla się mieszając w temperaturze poniżej 30°C 128,6 g chlorku tionylu i miesza w tem-

peraturze pokojowej w ciągu 1 godziny i w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną również w ciągu 1 godziny. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik, pozostałość rozpuszcza w 500 ml benzenu, przemywa 100 ml 5% roztworu węglanu potasowego i 200 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje benzen. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 57,4 g estru etylowego kwasu /2R,4R/-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 o temperaturze wrzenia 83–85°C /931 Pa, $[\alpha]_D^{22} = -24,0^\circ\text{C}$ ($c=5$ w etanolu).

Analiza. Wzór $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$:

obliczono: 63,13% C, 10,00% H, 8,18% N
znaleziono: 63,20% C, 9,96% H, 8,12% N

(A) Ester etylowy kwasu /2R,4R/-1-[N^G-nitro-N²-/III-rzęd.butoksykarbonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2

Do roztworu 28,3 g N^G-nitro-N²-/III-rzęd.butoksykarbonylo/-L-argininy w 45 ml bezwodnego czterowodorofuranu dodaje się w temperaturze -20°C, mieszając, kolejno 9,0 g trójetyloaminy i 12,2 g chloromrówczanu izobutyli. Po upływie 10 minut dodaje się 15,2 g estru etylowego kwasu /2R,4R/-4-metylopiperidynokarboksyłowego miesza w temperaturze -20°C w ciągu 10 minut, po czym ogrzewa mieszaninę do temperatury pokojowej i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w 400 ml octanu etylowego, przemywa kolejno 200 ml wody, 100 ml 5% roztworu wodorowęglanu sodowego, 100 ml 10% roztworu kwasu cytrynowego i 200 ml wody, po czym suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje, otrzymując 31,3 g (74,5% wydajności teoretycznej) estru etylowego kwasu /2R,4R/-1-[N^G-nitro-N²-/III-rzęd.butoksykarbonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 o konsystencji syropu. IR /KBr/: 3300, 1730 i 1680 cm^{-1} .

B) Chlorowodorek estru etylowego kwasu /2R,4R/-1-[N^G-nitro-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2

Do roztworu 30 g estru etylowego kwasu /2R,4R/-1-[N^G-nitro-N²-/III-rzęd.butoksykarbonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2^a w 50 ml octanu etylu dodaje się w temperaturze 0°C, mieszając, 80 ml 10% bezwodnego roztworu chlorowodoru w octanie etylu i po upływie 3 godzin do roztworu dodaje się 200 ml bezwodnego eteru dwuetylowego. Wytrącony produkt o konsystencji lepkiego oleju odsącza się i przemywa bezwodnym eterem dwuetylowym, otrzymując chlorowodorek estru etylowego kwasu /2R,4R/-1-[N^G-nitro-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego jako bezpostaciowe ciało stałe.

(C) Ester etylowy kwasu /2R,4R/-1-[N^G-nitro-N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2

Do roztworu 25 g chlorowodoru estru etylowego kwasu /2R,4R/-1-[N^G-nitro-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 w 200 ml chloroformu dodaje się mieszając w temperaturze 5°C kolejno 18,5 g trójetyloaminy i 14,7 g chlorku 3-metylo-8-chinolinosulfonylu i miesza dalej w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej, po

czym płucze 2 porcjami wody po 50 ml, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość chromatografuje się na 50 g żelu krzemionkowego upakowanego w chloroformie, przemywa chloroformem i eluuje 3% roztworem metanolu w chloroformie. Po odparowaniu eluatu otrzymuje się 32,5 g (92,1% wydajności teoretycznej) estru etylowego kwasu /2R,4R/-1-[N^G-nitro-N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 o konsystencji bezpostaciowego ciała stałego. IR /KBr/: 3250, 1725 i 1640 cm^{-1} .

(D) Kwas /2R,4R/-1-[N^G-nitro-N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowy-2

Roztwór 30 g estru etylowego kwasu /2R,4R/-1-[N^G-nitro-N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 w 100 ml etanolu i 100 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 24 godzin, po czym zobjętnia 1n kwasem solnym i odparowuje do objętości 70 ml. Otrzymany roztwór alkalinizuje się 1n roztworem wodorotlenku sodowego do wartości pH 11 płucze 100 ml octanu etylu i następnie 100 ml chloroformu i zakwasza 1n kwasem solnym. Wytworzony osad odsącza się i przemywa 20 ml wody, otrzymując 27 g (95% wydajności teoretycznej) kwasu /2R,4R/-1-[N^G-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 o temperaturze topnienia 211–213°C. IR /KBr/: 3280, 1720 i 1620 cm^{-1} .

Analiza. Wzór $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}$:

obliczono: 50,26% C, 5,69% H, 17,84% N
znaleziono: 50,05% C, 5,45% H, 17,45% N.

(E) Kwas /2R,4R/-1-[N²-/3-metylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2

Do roztworu 3,00 g kwasu /2R,4R/-1-[N^G-nitro-N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 w 40 ml etanolu i 10 ml kwasu octowego dodaje się 0,3 g 5% palladu na węglu i wytrząsa w atmosferze wodoru pod ciśnieniem 490 KPa w temperaturze 80°C w ciągu 4 godzin, po czym odsącza katalizator i przesącza odparowuje. Oleistą pozostałość wytrząsa się z mieszaniną 30 ml chloroformu i 30 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego, warstwę chloroformową płucze 30 ml wody i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu, otrzymując 2,6 g (94% wydajności teoretycznej) kwasu /2R,4R/-1-[N²-/3-metylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 o temperaturze topnienia 188–191°C. IR /KBr/: 3400, 1620, 1960 i 1380 cm^{-1} . NMR: 100 MHz w CD_3OD δ : 6,5 (tryplet 1H), 7,1 (dublet 1H), 7,4 (dublet 1H).

Analiza. Wzór $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}$:

obliczono: 54,31% C, 7,13% H, 16,52% N
znaleziono: 54,05% C, 6,94% H, 16,65% N.

Przykład III. Kwas /2R,4R/-1-[N²-/3-metylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowy-2

Stosując jako produkt wyjściowy ester etylowy /2R,4R/-1-[N^G-nitro-N²-/3-metylo-8-chinolinosulfo-

Tabela 2

Numer próby	Związek o wzorze 1, w którym Ar i R mają niżej podane znaczenie		/2R,4R/ Stężenie związku potrzebne do podwojenia czasu koagulacji μm	Właściwości produktu	Analiza elementarna Górne wartości obliczone a dolne znalezione (%)			IR /KBr/ cm^{-1}	NMR Wartości δ ppm/ /CD ₃ OD
	Ar				C	H	N		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	wzór 12	wzór 13	0,45	proszek	54,31	7,13	16,52	3380, 1620	6,5 /t, 1H/ 7,1 /d, 1H/ 7,4 /d, 1H/
					54,21	6,98	16,38		
2	wzór 14	wzór 13	0,08	proszek	54,31	7,13	16,52	3400, 1620	6,5 /t, 1H/ 7,1 /d, 1H/ 7,4 /d, 1H/
					54,01	6,98	16,61		
3	wzór 15	wzór 13	0,8	proszek	54,31	7,13	16,52	3380, 1620	6,5 /t, 1H/ 7,2 /d, 1H/ 7,4 /d, 1H/
					54,50	7,01	16,29		
4	wzór 16	wzór 13	1,8	proszek	54,31	7,13	16,52	3380, 1620	6,9 /s, 1H/ 7,3 /s, 1H/
					54,28	7,13	16,40		
5	wzór 17	wzór 13	5,5	proszek	55,15	7,33	16,08	3350, 1620	6,5 /t, 1H/ 7,1 /t, 1H/ 7,4 /t, 1H/
					55,20	7,29	16,00		
6	wzór 18	wzór 13	0,06	proszek	55,15	7,33	16,08	3375, 1620	6,6 /t, 1H/ 7,2 /d, 1H/ 7,4 /d, 1H/
					55,11	6,40	15,88		
7	wzór 19	wzór 13	0,45	proszek	53,42	6,93	16,99	3380, 1620	6,6 /d, 1H/ 7,1 /d, 1H/ 7,4 /d, 1H/
					53,12	6,66	16,59		
8	wzór 19	wzór 20	0,45	proszek	54,31	7,13	16,52	3380, 1620	6,6 /d, 1H/ 7,1 /d, 1H/ 7,4 /d, 1H/
					54,20	7,19	16,41		
9	wzór 14	wzór 20		proszek	55,15	7,33	16,08	3380, 1620	6,5 /d, 1H/ 7,2 /d, 1H/ 7,4 /d, 1H/
					55,07	7,03	16,38		
10	wzór 18	wzór 20		proszek	55,95	7,51	15,66	3380, 1620	6,5 /t, 1H/ 7,2 /d, 1H/ 7,4 /d, 1H/
					55,69	7,28	15,51		
11	wzór 14	wzór 21		proszek	53,42	6,93	16,99	3380, 1620	6,6 /d, 1H/ 7,1 /d, 1H/ 7,4 /d, 1H/
					53,28	6,63	16,69		
12	wzór 14	wzór 13	0,02	temperatura topnienia 188—191°C	54,31	7,13	16,52	3400, 1620	6,5 /t, 1H/ 7,1 /d, 1H/ 7,4 /d, 1H/
					54,05	6,94	16,65		

nylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksyłowego-2 wytworzony w sposób opisany w przykładzie IIC i postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie IIE, wytwarza się ester etylowy kwasu /2R,4R/-1-[N²-/3-metylo-1,2,3,4-czterowodo-

ro-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarboksyłowego-2

Mieszaninę 5 g estru etylowego kwasu /2R,4R/-1-[N²-/3-metylo-1,2,3,4-czterowodo-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperydynokarbo-

ksywego-2, 50 ml etanolu i 50 ml 1n NaOH miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 24 godzin, po czym zobojętnia 1n roztworem kwasu solnego, a następnie oddestylowuje etanol. Pozostałość ekstrahuje się 50 ml chloroformu, wyciąg płucze wodą i odparowuje rozpuszczalnik. Wytworzony osad odsącza się i przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując 4,0 g (93% wydajności teoretycznej) kwasu /2R,4R/-1-[N^G-3-metylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2.

W sposób analogiczny do podanego w przykładach, wytwarza się związki wymienione w tabeli 1. W ostatniej rubryce tej tabeli podano wyniki analizy magnetycznego widma jądrowego wytworzonych związków, przy czym skrót „s” oznacza singlet, „d” oznacza dublet i „t” oznacza triplet.

Przykład IV.

(A) Ester benzylowy kwasu 1-[N^G-nitro-N²-III-rzęd.butoksykarbonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2

Do roztworu 31,9 g N^G-nitro-N²-III-butoksykarbonylo/-L-argininy w 450 ml bezwodnego czterowodorofuranu dodaje się, mieszając, kolejno 10,1 g trójetyloaminy i 12,2 g chloromrówczanu izobutyłu, przy czym mieszaninę utrzymuje się w temperaturze -20°C. Po upływie 10 minut dodaje się 23,3 g estru benzylowego kwasu 4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 i miesza dalej w temperaturze -20°C w ciągu 10 minut, po czym ogrzewa do temperatury pokojowej i następnie odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w 400 ml octanu etylu, płucze kolejno 200 ml wody, 100 ml 5% roztworu wodorowęglanu sodowego, 100 ml 10% roztworu kwasu cytrynowego i 200 ml wody. Roztwór w octanie etylu suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje, otrzymując 39,0 g (73% wydajności teoretycznej) estru benzylowego kwasu 1-[N^G-nitro-N²-III-rzęd.butoksykarbonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 o konsystencji syropu.

(B). Chlorowodorek estru benzylowego kwasu 1-[N^G-nitro-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2.

Do roztworu 38 g estru benzylowego kwasu 1-[N^G-nitro-N²-III-rzęd.butoksykarbonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 w 50 ml octanu etylu dodaje się w temperaturze 0°C 80 ml 10% roztworu bezwodnego chlorowodoru w octanie etylu i po upływie 3 godzin dodaje się 200 ml bezwodnego octanu etylowego. Wydzielony produkt o konsystencji lepkiego syropu. Produkt ten odsącza się i przemywa bezwodnym eterem etylowym, otrzymując chlorowodorek estru benzylowego kwasu 1-[N^G-nitro-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 o konsystencji bezpostaciowego ciała stałego.

(C). Ester benzylowy kwasu 1-[N^G-nitro-N²-3-metylo-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2.

Do roztworu chlorowodoru kwasu etylowego kwasu 1-[N^G-nitro-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 w 200 ml chloroformu dodaje się kolejno, mieszając, 19,3 g trójetyloaminy

i 15,4 g chlorku 3-metylo-8-chinoliniosulfonylu przy czym utrzymuje się mieszaninę w temperaturze 5°C, po czym miesza się dalej w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin, a następnie przemywa roztwór 2 porcjami po 50 ml wody, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość chromatografuje się na 100 g żelu krzemionkowego upakowanego w chloroformie, przemywa chloroformem i eluuje 3% roztworem metanolu w chloroformie. Otrzymane frakcje odparowuje się, otrzymując 33,8 g (83% wydajności teoretycznej) estru benzylowego kwasu 1-[N^G-nitro-N²-3-metylo-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 o konsystencji bezpostaciowego ciała stałego.

(D) Kwas 1-[N²-3-metylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2.

Do roztworu 6,40 g estru benzylowego kwasu 1-[N^G-nitro-N²-3-metylo-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 w 50 ml etanolu dodaje się 0,7 g czerni palladowej i mieszaninę wytrząsa w temperaturze 100°C w ciągu 8 godzin pod ciśnieniem wodoru 980 kPa, po czym odsącza się katalizator i przesącza odparowuje, otrzymując 4,43 g (87% wydajności teoretycznej) kwasu 1-[N²-3-metylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 o konsystencji bezpostaciowego ciała stałego.

IR/KBr): 3400, 1620, 1460, 1380 cm⁻¹;
NMR: 100 MHz w CD₃OD, δ = 6,5 (triplet 1H), 7,1 (dublet 1H), 7,4 (dublet 1H).

Analiza elementarna. Wzór C₂₃H₃₆N₆O₅S.

	% C	% H	% N
obliczono:	54,31	7,13	16,52
znaleziono:	54,52	6,97	16,37.

Przykład V. Kwas /2R, 4R/-1-[N²-3-metylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowy-2.

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie IV, stosując jako produkt wyjściowy ester benzylowy kwasu /2R, 4R/-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2. Produkt topnieje w temperaturze 188—191°C.

IR/KBr): 3400, 1620, 1460, 1380 cm⁻¹.
NMR: 100 MHz w CD₃OD, δ: 6,5 (triplet 1H), 7,1 dublet (1H), 7,4 (dublet H).

Analiza elementarna. Wzór C₂₃H₃₆N₆O₅S.

	% C	% H	% N
obliczono:	54,31	7,13	16,52
znaleziono:	54,11	6,97	16,88

Przykład VI. /A/ N²-3-metylo-8-chinoliniosulfonylo/-L-arginina.

Do energicznie mieszanego roztworu 17,4 g L-argininy i 13,8 g węglanu potasowego w 300 ml wody dodaje się 24,2 g chlorku 3-metylo-8-chinoliniosulfonylu w 300 ml benzenu i miesza w temperaturze 50°C w ciągu 6 godzin, a następnie w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, po czym odsącza się wydzielony osad i przemywa go kolejno benzenem, wodą i etanolem. Otrzymuje się 31,3 g (83% wydajności teoretycznej) N²-3-metylo-8-chinoliniosulfonylo/-argininy o temperaturze topnienia 275—277°C.

(B) Chlorek N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-argininy.

Zawiesinę 2,00 g N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-argininy w 20 ml chlorku tionyłu miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 2 godzin, po czym przez dodawanie zimnego, bezwodnego eteru dwuetylowego wytrąca się osad, odsącza go i kilkakrotnie przemywa bezwodnym eterem dwuetylowym, otrzymując chlorek N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-argininy.

(C) Ester etylowy kwasu 1-[N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2.

Do roztworu 2,0 g estru etylowego kwasu 4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 i 2,0 g trójetyloaminy w 60 ml chloroformu dodaje się powoli, mieszając, chlorek N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-argininy otrzymany w sposób opisany w poprzednim ustępie. Mieszaninę pozostawia się do odstania w pokojowej temperaturze w ciągu 1 godziny, po czym przemywa się 2 porcjami po 50 ml wody, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość przemywa się eterem etylowym, otrzymując 2,5 g estru etylowego kwasu 1-[N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2.

IR /KBr): 3325 (szerokie), 1725, 1638 cm⁻¹.

(D). Kwas 1-[N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2.

Roztwór 2,0 g estru etylowego kwasu 1-[N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 w 20 ml etanolu i 20 ml 2n NaOH ogrzewa się do temperatury 50°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 10 godzin, po czym mieszaninę zateża się i chromatografuje na 200 ml żywicznego wymiennicza jonów Diaion SK 102 (200—300 mesh, postać H⁺, produkt firmy Mitsubishi Chemical Industries Limited) upakowanego wodą i przepłukanego etanolem z wodą 1:1. Eluuje się mieszaniną etanolu z wodą i NH₄OH (10:9:1), główne frakcje odparowuje do sucha i płucze eterem etylowym, otrzymując 1,5 g bezpostaciowego, stałego kwasu 1-[N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2.

IR /KBr): 3350 (szerokie), 1625, 1160 cm⁻¹.

Analiza elementarna. Wzór C₂₂H₃₂O₅N₆S⁺.

	% C	% H	% N
obliczono:	54,74	6,39	16,66
znaleziono:	55,00	6,28	16,51.

(E) Kwas 1-[N²-/3-metylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowy-2.

Do roztworu 1,3 g kwasu 1-[N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 w 50 ml etanolu i 5 ml kwasu octowego dodaje się 0,4 g czerni palladowej i wytrząsa mieszaninę w ciągu 8 godzin w temperaturze 100°C pod ciśnieniem wodoru 980 kPa, po czym odsącza się katalizator i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,0 g (76% wydajności teoretycznej) kwasu 1-[N²-/3-metylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinosulfonylo/-L-

-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 o konsystencji bezpostaciowego ciała stałego.

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

NMR: 100 MHz w CD₃OD δ: 6,5 (triplet 1H), 7,1 (dublet 1H), 7,4 (dublet 1H).

Analiza elementarna. Wzór C₂₂H₃₀N₆O₅S⁺.

	% C	% H	% N
obliczono:	54,31	7,13	16,52
znaleziono:	54,10	7,10	16,39.

Przykład VII. Kwas (2R, 4R)-1-[N²-/3-metylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowy-2.

Związek ten wytwarza się z estru etylowego kwasu 1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie VI. Produkt topnieje w temperaturze 188—191°C.

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

NMR: 100 MHz w CD₃OD δ: 6,5 (triplet 1H), 7,1 (dublet 1H), 7,4 (dublet 1H).

Analiza elementarna. Wzór C₂₂H₃₀N₆O₅S.

	% C	% H	% N
obliczono:	54,31	7,13	16,52
znaleziono:	54,03	6,95	16,62.

Przykład VIII. (A) Ester benzylowy kwasu 1-[N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2.

Do roztworu 2,7 g estru benzylowego kwasu 4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 i 2,0 g trójetyloaminy w 60 ml chloroformu dodaje się ostrożnie, mieszając, chlorek N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-argininy opisany w przykładzie VI, i pozostawia mieszaninę w temperaturze pokojowej na okres 1 godziny. Następnie przemywa się mieszaninę kolejno 50 ml wody, 50 ml 0,5n NaOH i 50 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego, po czym suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość przemywa się eterem etylowym, otrzymując 2,1 g estru benzylowego kwasu 1-[N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 o konsystencji proszku.

(B). Kwas 1-[N²-/3-metylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2.

Do roztworu 1,0 g estru benzylowego kwasu 1-[N²-/3-metylo-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 w 50 ml etanolu i 5 ml kwasu octowego dodaje się 1,0 g czerni palladowej i wytrząsa w ciągu 10 godzin, w temperaturze 100°C pod ciśnieniem 4900 kPa. Następnie odsącza się katalizator i przesącz odparowuje do sucha, otrzymując 0,5 g (50% wydajności teoretycznej) kwasu 1-[N²-/3-metylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperidynokarboksyłowego-2 o konsystencji bezpostaciowego ciała stałego.

IR (KBr) 3400, 1620, 1460, 1380 cm⁻¹.

NMR: 100 MHz w CD₃OD δ: 6,55 (triplet 1H), 7,1 /dublet 1H/, 7,4 /dublet 1H/.

Analiza elementarna. Wzór C₂₂H₃₀O₅N₆S.

	% C	% H	% N
obliczono:	54,31	7,13	16,52
znaleziono:	54,22	6,99	16,25.

Przykład IX. Kwas (2R, 4R)-1-[(N²-3-metylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinosulfonylo/-L-arginylo]-4-metylopiperdydnokarboksyłowego-2.

Związek ten wytwarza się z estru benzyłowego kwasu (2R, 4R)-4-metylopiperdydnokarboksyłowego-2 sposobem opisanym w przykładzie VIII. Produkt topnieje w temperaturze 183—191°C.

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

NMR: 100 MHz w CD₃OD δ:6,5 (triplet 1H), 7,1 (dublet 1H), 7,4 dublet 1H).

Analiza elementarna. Wzór C₂₃H₃₀N₆O₅S.

	% C	% H	% N
obliczono:	54,31	7,13	16,52
znaleziono:	54,10	7,00	16,66.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych amidów N²-arylosulfonylo-L-argininy o ogólnym wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę 1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinową, ewentualnie podstawioną jednym lub większą liczbą rodników alkilowych o 1—3 atomach węgla, a R oznacza grupę o wzorze 2, w którym R₁ oznacza atom wodoru albo rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, lub też farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, **znamienny tym**, że w związku o ogólnym wzorze 9, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, R' i R'' oznaczają atomy wodoru lub grupy zabezpieczające atomy azotu w grupie guanidynowej, przy czym najwyżej jeden z tych podstawników oznacza atom wodoru, R₂ oznacza niższy rodnik alkilowy, a Q oznacza rodnik 8-chinolinowy, ewentualnie podstawionym jednym lub większą liczbą rodników alkilowych o 1—3 atomach węgla i odpowiada wyżej opisanemu podstawnikowi Ar, hydrolizuje się grupę estrową w pozycji 2 pierścienia piperdydnowego i drogą hydrogenolizy odszczepia grupy zabezpieczające guanidynowe atomy azotu i równocześnie przez uwodornianie przeprowadza grupę chinolinową Q w odpowiadającą jej grupę 1,2,3,4-czterowodorochinolinową Ar, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól.

2. Sposób wytwarzania nowych amidów N²-arylosulfonylo-L-argininy o ogólnym wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę 1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinową, ewentualnie podstawioną n jednym lub większą liczbą rodników alkilowych o 1—3 atomach węgla, a R oznacza grupę (2R, 4R)-4-alkilo-2-karboksy-1-piperdydnową o wzorze 2a, w którym R₁ oznacza rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, lub też farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, **znamienny tym**, że w związku o ogólnym wzorze 9a, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, R' i R'' oznaczają atomy wodoru lub grupy zabezpieczające atomy azotu w grupie guanidynowej, przy czym najwyżej jeden z tych podstawników oznacza atom wodoru, R₂ oznacza niższy rodnik alkilowy, a Q oznacza rodnik 8-chinolinowy, ewentualnie podstawionym jednym lub większą liczbą rodników alkilowych o 1—3 atomach

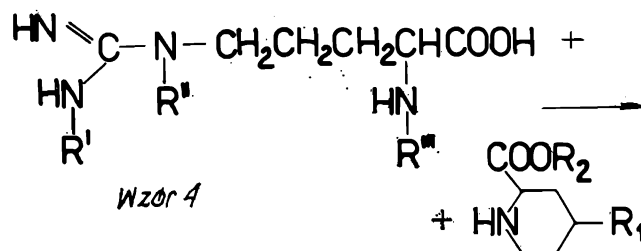
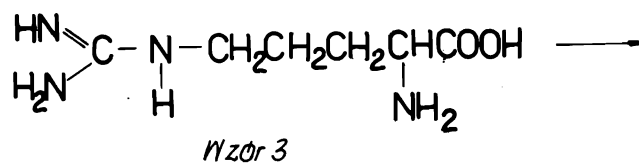
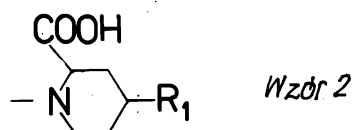
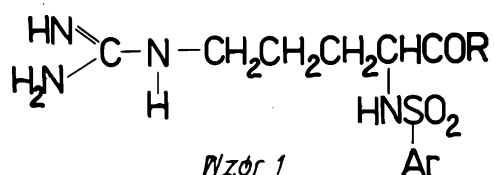
węgla i odpowiada wyżej opisanemu podstawnikowi Ar, hydrolizuje się grupę estrową w pozycji 2 pierścienia piperdydnowego i drogą hydrogenolizy odszczepia grupy zabezpieczające guanidynowe atomy azotu i równocześnie drogą uwodorniania przeprowadza się grupę chinolinową Q w odpowiadającą jej grupę 1,2,3,4-czterowodorochinolinową Ar, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól.

3. Sposób wytwarzania nowych amidów N²-arylosulfonylo-L-argininy o ogólnym wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę 1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinową, ewentualnie podstawioną jednym lub większą liczbą rodników alkilowych o 1—5 atomach węgla, a R oznacza grupę o wzorze 2, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, albo farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, **znamienny tym**, że w związku o ogólnym wzorze 9, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, R₂ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub niższy rodnik aralkilowy, R' i R'' są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub grupy zabezpieczające atomy azotu w grupie guanidynowej, przy czym gdy R₂ oznacza niższy rodnik alkilowy, wówczas oba podstawniki R' i R'' stanowią atomy wodoru, a Q oznacza rodnik 8-chinolinowy, ewentualnie podstawionym jednym lub większą liczbą rodników alkilowych o 1—5 atomach węgla i odpowiada wyżej opisanemu podstawnikowi Ar, drogą uwodorniania przeprowadza się grupę 8-chinolinową Q w odpowiadającą jej grupę 1,2,3,4-czterowodorochinolinową Ar i drogą hydrogenolizy odszczepia się ewentualnie występujące grupy zabezpieczające atomy azotu w grupie guanidynowej i w przypadku, gdy R₂ oznacza niższy rodnik alkilowy lub aralkilowy usuwa się ten rodnik drogą hydrolizy lub hydrogenolizy, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól.

4. Sposób wytwarzania nowych amidów N²-arylosulfonylo-L-argininy o ogólnym wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę 1,2,3,4-czterowodoro-8-chinolinową, ewentualnie podstawioną jednym lub większą liczbą rodników alkilowych o 1—5 atomach węgla, a R oznacza grupę (2R, 4R)-4-alkilo-2-karboksy-1-piperdydnową o wzorze 2a, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, albo farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, **znamienny tym**, że w związku o ogólnym wzorze 9a, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, R₂ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub niższy rodnik aralkilowy, R' i R'' są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub grupy zabezpieczające atomy azotu w grupie guanidynowej, przy czym gdy R₂ oznacza niższy rodnik alkilowy, wówczas oba podstawniki R' i R'' stanowią atomy wodoru, a Q oznacza rodnik 8-chinolinowy, ewentualnie podstawionym jednym lub większą liczbą rodników alkilowych o 1—5 atomach węgla i odpowiada wyżej opisanemu podstawnikowi Ar, drogą uwodorniania przeprowadza się grupę 8-chinolinową Q w odpowiadającą jej grupę 1,2,3,4-czterowodorochinolinową

Ar i drogą hydrogenolizy odszczepia się ewentualnie występujące grupy zabezpieczające atomy azotu w grupie guanidynowej i w przypadku, gdy R₂ oznacza niższy rodnik alkilowy lub aralkilowy

usuwa się ten rodnik drogą hydrolizy lub hydrogenolizy, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól.



Schemat 1 cd. ↓

