

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 146 600

Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

				Int. Cl. ³
(11)	146 600	(44)	18.02.81	3(51) C 07 D 401/12
(21)	AP C 07 D / 215 205	(22)	27.08.79	
(31)	938 711 41 419	(32)	31.08.78 22.05.79	(33) US

-
- (71) siehe (73)
- (72) Okamoto, Shosuke; Kikumoto, Ryoji; Tamao, Yoshikuni; Ohkubo, Kazuo; Tezuka, Tohru; Tonomura, Shinji; Hijikata, Akiko, JP
- (73) Mitsubishi Chemical Industries Limited, Tokio; Shosuke Okamoto, Hyogo, JP
- (74) Patentanwaltsbüro Berlin, 1130 Berlin, Frankfurter Allee 286

-
- (54) Verfahren zur Herstellung von N²-Arylsulfonyl-L-argininamiden und der pharmazeutisch annehmbaren Salze

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N²-Arylsulfonyl-L-argininamiden und der pharmazeutisch annehmbaren Salze davon, die wirksame pharmazeutische Wirkstoffe für die Inhibierung und die Unterdrückung von Thrombosen in Säugern darstellen.

215205 - 1 -

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N^2 -Arylsulfonyl-L-argininamiden und der pharmazeutisch annehmbaren Salze davon, die aufgrund ihrer außergewöhnlichen antithrombotischen Eigenschaften und ihrer geringen Toxizität von besonderem pharmazeutischem Wert sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

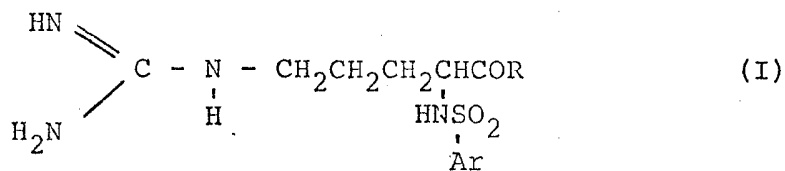
In der Vergangenheit sind viele Versuche unternommen worden, neue und bessere Mittel für die Behandlung von Thrombosen bereitzustellen. Es hat sich gezeigt, daß die N^2 -(p-Tolylsulfonyl)-L-argininester Mittel dieser Art sind, die eine wirksame Auflösung von Blutklümpchen ermöglichen (siehe die US-PS 3 622 615 vom 23. November 1971). Eine Familie von Verbindungen, die sich als besonders wirksame hochspezifische Thrombininhibitoren und für die Behandlung der Thrombosis erwiesen haben, sind der N^2 -Dansyl-L-argininester oder das entsprechende Amid (US-PS 3 978 045). Es besteht jedoch ein ständiges Bedürfnis für hochspezifische Thrombininhibitoren für die Behandlung von Thrombosen, die eine geringere Toxizität besitzen.

215205 - 2 -

Darlegung des Wesens der Erfindung

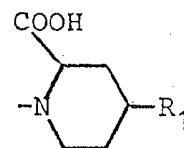
Es wurde nunmehr gefunden, daß N²-Arylsulfonyl-L-argininamide eine antithrombotische Wirkung besitzen und bei der gleichen Wirkung eine geringere Toxizität entfalten als N²-Dansyl-L-argininester oder das entsprechende Amid.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von N²-Arylsulfonyl-L-argininamiden der allgemeinen Formel I



in der

R eine Gruppe der allgemeinen Formel

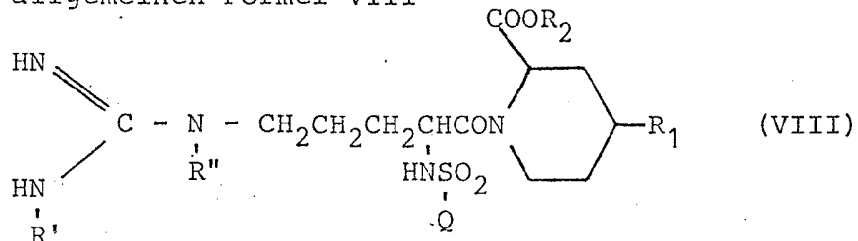


worin R₁ für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen steht,

und

Ar die 1,2,3,4-Tetrahydro-8-chinolylylgruppe, die gegebenenfalls mit mindestens einer Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

bedeuten, und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man von einem N^G-substituierten N²-Chinolinsulfonyl-L-argininamid der allgemeinen Formel VIII



in der R, R₁ und Ar die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R' und R'' Wasserstoffatome oder Schutzgruppen

215205 - 3 -

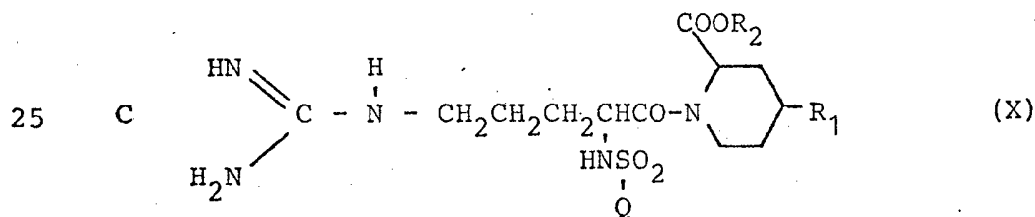
für die Guanidinogruppe darstellen, wobei mindestens eine der Gruppen R' und R'' eine Schutzgruppe für die Guanidinogruppe darstellt, und

5 R₂ ein Wasserstoffatom, eine niedrigmolekulare Alkylgruppe oder eine Aralkylgruppe und

Q eine 8-Chinolyylgruppe, die gegebenenfalls mit mindestens einer Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist und der Gruppe Ar entspricht, bedeuten,

10 den N^G-Substituenten und, wenn R₂ für eine Aralkylgruppe steht, diese Aralkylgruppe durch Hydrogenolyse abspaltet und gleichzeitig die Chinolyylgruppe zu der entsprechenden 1,2,3,4-Tetrahydrochinolyylgruppe hydriert und, wenn R₂ für eine Alkylgruppe steht, die Estergruppe in der 2-Stellung des Piperidinrings hydrolysiert.

20 Gemäß einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens bildet man die Verbindungen der oben definierten allgemeinen Formel I dadurch, daß man den Chinolyylrest eines N²-Chinolinsulfonyl-L-argininamids der allgemeinen Formel X



30 in der R, R₁ und Ar die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und

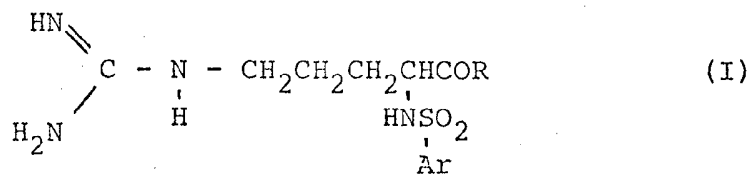
R₂ ein Wasserstoffatom, eine niedrigmolekulare Alkylgruppe oder eine Aralkylgruppe und

35 Q eine 8-Chinolyylgruppe, die gegebenenfalls mit mindestens einer Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist und der Gruppe Ar entspricht, bedeuten,

215205 - 4 -

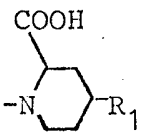
zu der entsprechenden 1,2,3,4-Tetrahydrochinolygruppe
hydriert und gleichzeitig, wenn R_2 für eine Aralkyl-
gruppe steht, diese Aralkylgruppe durch Hydrogenolyse
abspaltet, und, wenn R_2 für eine Alkylgruppe steht,
5 diesen Alkylester hydrolysiert.

Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Her-
stellung einer Gruppe von Verbindungen, die nützliche
Arzneimittelwirkstoffe darstellen und der folgenden
10 allgemeinen Formel I entsprechen



15

wobei in der obigen allgemeinen Formel I

die Gruppe R eine Gruppe der allgemeinen Formel  darstellt,

20

worin R_1 für ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-
gruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen
(vorzugsweise 1 bis 3 Kohlenstoffatomen)

steht, und

25

Ar für die 1,2,3,4-Tetrahydro-8-chinolygruppe steht,
die gegebenenfalls mit mindestens einer (vorzugsweise
einer oder zwei) Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoff-
atomen (vorzugsweise 1 bis 3 Kohlenstoffatomen)
substituiert ist.

30

Bevorzugte erfindungsgemäß herzustellende Verbindungen
sind:

1- N^2 -(1,2,3,4-Tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-
4-methyl-2-piperidincarbonsäure,
1- N^2 -(1,2,3,4-Tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-
4-äthyl-2-piperidincarbonsäure,

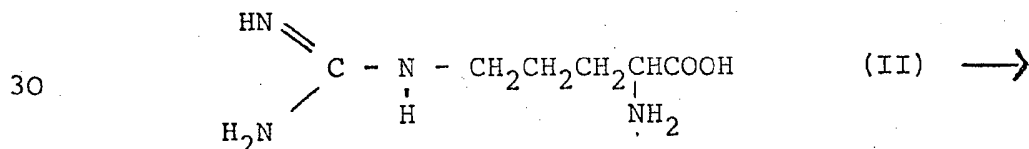
215205 - 5 -

- 1-[N²-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-
L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure,
1-[N²-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-
L-arginyl]-4-äthyl-2-piperidincarbonsäure,
5 1-[N²-(3-Äthyl-1,2,3,4-Tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-
L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure,
1-[N²-(3-Äthyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-
L-arginyl]-4-äthyl-2-piperidincarbonsäure,
(2R,4R)-1-[N²-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-cholin-
10 sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure.

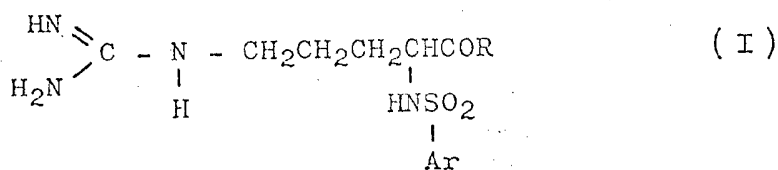
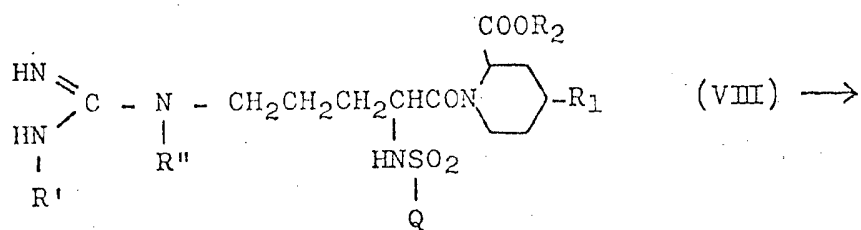
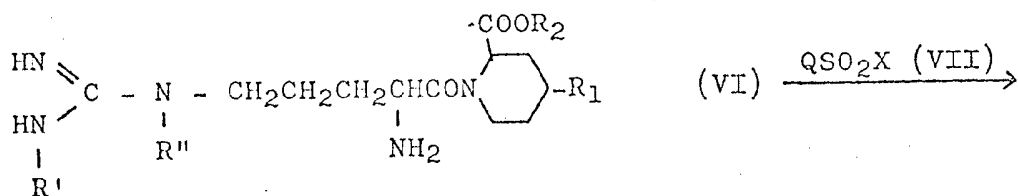
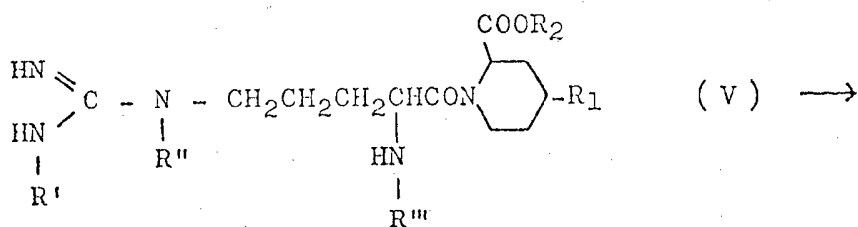
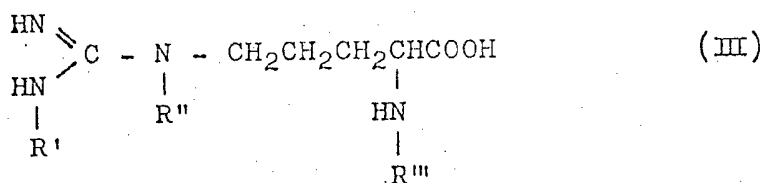
- Von den erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind
jene bevorzugt, in denen R für eine (2R,4R)-4-Alkyl-2-
carboxy-1-piperidino-Gruppe, deren Alkylgruppe
15 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, und Ar für eine
3-Alkyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinoly-Gruppe, deren
Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, stehen.

- Gegenstand der Erfindung ist auch die Herstellung der
20 pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen der
oben definierten allgemeinen Formel I.

- Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren können in Abhängig-
keit von den eingesetzten Ausgangsmaterialien und/oder
25 Zwischenprodukten verschiedene Methoden angewandt
werden. Die erfindungsgemäße Verfahrensweise führt über
den nachstehend schematisch dargestellten Syntheseweg:



215205 - 6 -



215205 - 7 -

In den obigen allgemeinen Formeln besitzen R, Ar und R₁ die oben definierten Bedeutungen; während X für ein Halogenatom steht; R''' eine Schutzgruppe für die α-Aminogruppe, wie eine Benzyloxycarbonylgruppe oder eine tert.-Butoxycarbonylgruppe, darstellt; R' und R'' Wasserstoffatome oder Schutzgruppen für die Guanidino-
gruppe, wie Nitrogruppen, Tosylgruppen, Tritylgruppen, Oxycarbonylgruppen und dergleichen bedeuten, wobei mindestens einer der Gruppen R' und R'' eine Schutzgruppe
10 für die Guanidinogruppe darstellt; R₂ ein Wasserstoffatom, eine niedrigmolekulare Alkylgruppe, die normalerweise 1 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist, wie die Methylgruppe oder die Äthylgruppe, oder eine Aralkylgruppe mit normalerweise 7 bis 15 Kohlenstoffatomen, wie die
15 Benzylgruppe oder die Phenäthylgruppe, bedeutet; und Q die 8-Chinolylgruppe darstellt, die gegebenenfalls mit mindestens einer Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist und der Gruppe Ar entspricht.

20 Man erhält die N²-Arylsulfonyl-L-argininamide der allgemeinen Formel I durch Abspalten des N^G-Substituenten und, wenn R₂ eine Aralkylgruppe darstellt, dieser Aralkylgruppe von einem N^G-substituierten N²-Chinolinsulfonyl-L-argininamid der allgemeinen Formel VIII durch Hydrogenolyse, wobei
25 bei gleichzeitig die Chinolylgruppe zu der entsprechenden 1,2,3,4-Tetrahydrochinolylgruppe hydriert wird, und, wenn R₂ für eine Alkylgruppe steht, Hydrolyse der Estergruppe in der 2-Stellung des Piperidinrings.

30 Die Abspaltung der Nitrogruppe und der Oxycarbonylgruppe beispielsweise der Benzyloxycarbonylgruppe oder der p-Nitrobenzyloxycarbonylgruppe, die die Schutzgruppen für die Guanidinogruppe darstellen, sowie die Abspaltung der Aralkylgruppe als Alkoholrest der Estergruppe wird ohne
35 weiteres durch Hydrogenolyse bewirkt.

215205 - 8 -

Die Hydrogenolyse und die Hydrierung werden gleichzeitig in einem bei der Reaktion inertem Lösungsmittel, beispielsweise in einem Alkohol, wie Methanol, Äthanol und dergleichen, oder einem Äther, wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder dergleichen, und in Gegenwart eines den Wasserstoff aktivierenden Katalysators, wie Raney-Nickel, Kobalt, oder eines Edelmetallkatalysators, wie Palladium, Platin, Ruthenium, Rhodium und vorzugsweise eines Edelmetallkatalysators, in einer Wasserstoffatmosphäre bei einer Temperatur von 0°C bis 200°C und vorzugsweise von 30°C bis 150°C bewirkt. Die Reaktionsdauer variiert mit dem verwendeten Katalysator, dem angewandten Wasserstoffdruck und der Reaktionstemperatur und liegt im allgemeinen im Bereich von 30 Minuten bis 120 Stunden.

Im allgemeinen arbeitet man bei einem Wasserstoffdruck im Bereich von 1 bis 200 kg/cm² und vorzugsweise im Bereich von 1 bis 100 kg/cm². Es ist erforderlich, die Hydrogenolyse und Hydrierung so lange durchzuführen, bis die stöchiometrische Wasserstoffmenge absorbiert ist.

Durch die Zugabe einer organischen Säure, wie Essigsäure oder Propionsäure, oder einer anorganischen Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, kann die Reaktion beschleunigt werden. Man kann die organische Säure, wie Essigsäure, auch als Lösungsmittel verwenden. Man kann die Hydrolyse zu irgendeinem beliebigen Zeitpunkt bewirken, das heißt vor oder nach der Hydrogenolyse und der Hydrierung. Man bewirkt die Hydrolyse der Estergruppe, wenn R₂ für eine Alkylgruppe oder eine Aralkylgruppe steht (nur in dem Fall, wenn man die Hydrolyse vor der Hydrogenolyse und der Hydrierung durchführt) in üblicher Weise unter Verwendung einer Säure, wie einer anorganischen Säure (wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder dergleichen) oder einer Base, wie einer anorganischen Base (Natrium-

215205 - 9 -

hydroxid, Kaliumhydroxid, Bariumhydroxid oder Kaliumcarbonat).

Die alkalische Hydrolyse bewirkt man normalerweise in
5 Wasser oder einem Wasser enthaltenden inerten organischen
Lösungsmittel (beispielsweise einem Alkohol, Tetrahydrofuran oder Dioxan) bei einer Temperatur von 20°C bis
150°C. Die Reaktionsdauer variiert mit den angewandten
Reaktionsbedingungen und liegt normalerweise im Bereich
10 von 5 Minuten bis 20 Stunden.

Die saure Hydrolyse bewirkt man in Wasser oder einem Wasser enthaltenden inerten organischen Lösungsmittel (beispielsweise einem Alkohol, Tetrahydrofuran oder Dioxan)
15 bei einer Temperatur im Bereich von 20°C bis 150°C bei
einer Reaktionsdauer von 30 Minuten bis 50 Stunden.

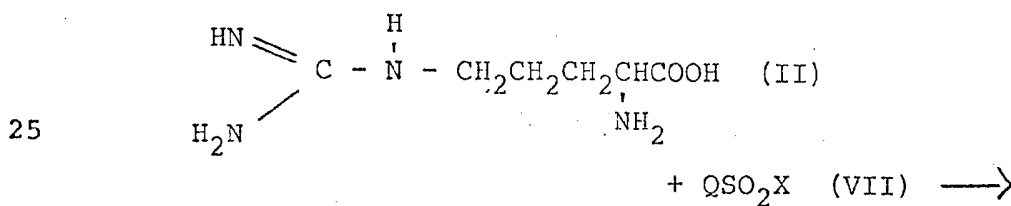
Man kann die 1-(N^G-substituierten N²-Chinolinsulfonyl-L-arginyl)-2-piperidincarbonsäuren oder die entsprechenden
20 1-(N^G-substituierten N²-Chinolinsulfonyl-L-arginyl)-2-piperidincarboxylate der allgemeinen Formel VIII dadurch
herstellen, daß man ein N^G-substituiertes N²-substituiertes L-Arginin der allgemeinen Formel III (wobei im allgemeinen der N^G-Substituent eine Nitrogruppe oder eine
25 Acylgruppe darstellt und der N²-Substituent eine Schutzgruppe für die Aminogruppe, wie eine Benzyloxycarbonylgruppe, eine tert.-Butoxycarbonylgruppe oder dergleichen
darstellt) oder ein reaktives Derivat davon, wie ein Säurehalogenid, ein Säureazid, einen aktivierten Ester
30 oder ein gemischtes Kohlensäureanhydrid mit einem entsprechenden Aminosäurederivat der allgemeinen Formel IV
oder einem reaktiven Derivat davon, wie einem Mono- oder Disilyl-Derivat, kondensiert, wobei man erforderlichenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie eines

215205 - 10 -

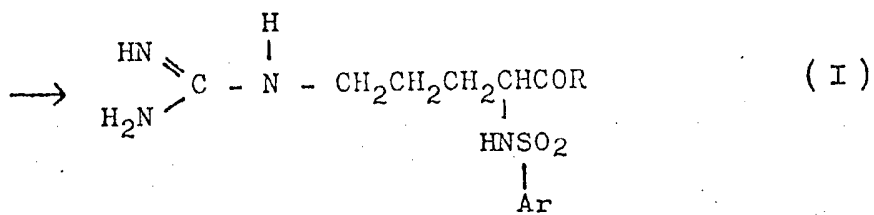
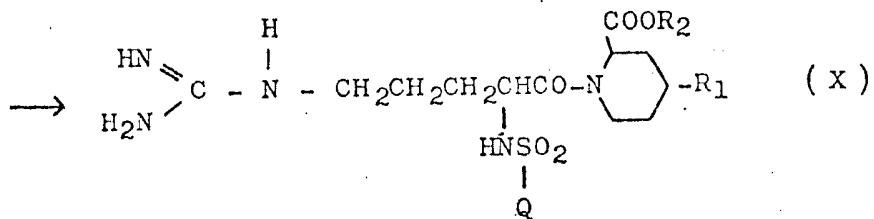
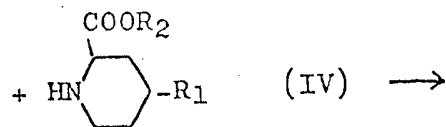
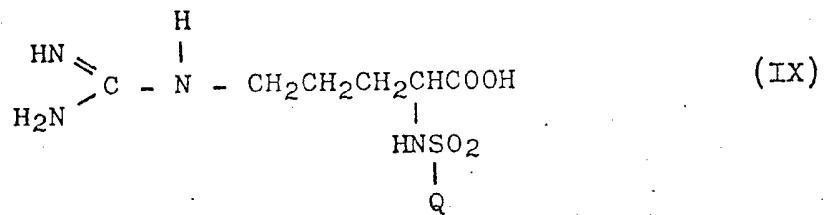
Carbodiimids, arbeitet, und selektiv lediglich den
 N^2 -Substituenten eines N^G -substituierten N^2 -substituier-
 ten L-Argininamids der allgemeinen Formel V durch
 5 katalytische Hydrogenolyse oder durch Acidolyse ab-
 spaltet und dann das in dieser Weise erhaltene N^G -sub-
 stituierte L-Argininamid der allgemeinen Formel VI
 mit einem Chinolinsulfonylhalogenid der allgemeinen
 Formel VII vorzugsweise einem Chinolinsulfonylchlorid
 in Gegenwart einer Base in einem Lösungsmittel konden-
 10 siert.

Alternativ kann man die N^2 -Arylsulfonyl-L-argininamide
 der allgemeinen Formel I dadurch herstellen, daß man
 die Chinolylgruppe des N^2 -Chinolinsulfonyl-L-arginin-
 15 amids der nachstehenden allgemeinen Formel X zu der ent-
 sprechenden 1,2,3,4-Tetrahydrochinolylgruppe hydriert.
 Dieses Verfahren kann man wie folgt schematisch wieder-
 geben:

20



215205 - 11 -



215205 - 12 -

In den obigen allgemeinen Formeln besitzen R , R_1 , R_2 , Q , Ar und X die oben angegebenen Bedeutungen.

5 So bildet man erfindungsgemäß die N^2 -Arylsulfonyl-L-argininamide der allgemeinen Formel I durch Hydrieren der Chinolylgruppe des N^2 -Chinolinsulfonyl-L-argininamids der allgemeinen Formel I, wobei gleichzeitig dann, wenn die Gruppe R_2 eine Aralkylgruppe darstellt, diese Aralkylgruppe durch Hydrogenolyse abgespalten wird,
10 worauf man dann, wenn die Gruppe R_2 eine Alkylgruppe darstellt, den Alkylester hydrolysiert.

Die Bedingungen, unter denen die Hydrierung und die Hydrogenolyse durchgeführt werden, sind im wesentlichen
15 die gleichen, wie sie oben bezüglich der Hydrierung und der Hydrogenolyse der 1-(N^G -substituierten N^2 -Chinolinsulfonyl-L-arginyl)-2-piperidincarbonsäuren oder deren Ester der allgemeinen Formel VIII angegeben sind.

20 Man bereitet das N^2 -Chinolinsulfonyl-L-argininamid der allgemeinen Formel X durch Kondensieren eines N^2 -Chinolinsulfonyl-L-arginins der allgemeinen Formel IX oder eines reaktiven Derivats davon, wie eines Säurehalogenids,
25 eines Säureazids, eines aktivierten Esters (beispielsweise des p-Nitrophenylesters) oder eines gemischten Kohlensäureanhydrids, mit einem entsprechenden Aminosäurederivat der allgemeinen Formel IV oder einem reaktiven Derivat davon, wie einem Mono- oder Disilyl-
30 derivat, wobei man erforderlichenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie eines Carbodiimids (beispielsweise von 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid) arbeitet.

Häufiger ist es bequemer und praktischer, das reaktive
35 Derivat des N^2 -Chinolylsulfonyl-L-arginins der allge-

215205 - 13 -

meinen Formel IX in Form der Lösung zu verwenden, in der man diese Verbindungen gebildet hat. Die Bedingungen, unter denen die Kondensation durchgeführt wird, sind dem Fachmann ohne weiteres geläufig.

5,

Man kann das N²-Chinolinsulfonyl-L-arginin der allgemeinen Formel IX dadurch herstellen, daß man L-Arginin der Formel II mit einer im wesentlichen äquimolaren Menge eines Chinolinsulfonylhalogenids der allgemeinen Formel VII, vorzugsweise des Chlorids, in Gegenwart einer Base in einem Lösungsmittel kondensiert.

Die in der erfindungsgemäßen Weise gebildeten N²-Arylsulfonyl-L-argininamide der allgemeinen Formel I werden in üblicher Weise isoliert und gereinigt. Beispielsweise isoliert man sie durch Abfiltrieren des Katalysators und Verdampfen des Lösungsmittels, worauf man sie durch Verreiben oder Umkristallisieren in einem geeigneten Lösungsmittel, wie einer Diäthyläther/Tetrahydrofuran-Mischung, einer Diäthyläther/Methanol-Mischung oder einer Wasser/Methanol-Mischung, oder durch Chromatographieren über Kieselgel oder Aluminiumoxid.

Wenn man von 2R,4R)-4-Alkyl-2-piperidincarbonsäuren oder deren Estern ausgeht, kann man in der oben beschriebenen Weise (2R,4R)-1-(N²-1,2,3,4-Tetrahydro-8-chinolinsulfonyl-L-arginyl)-4-alkyl-2-piperidincarbonsäuren herstellen.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen N²-Arylsulfonyl-L-argininamide der allgemeinen Formel I bilden mit einer Vielzahl von anorganischen und organischen Säuren Säureadditionssalze. Sie bilden auch mit irgendwelchen anorganischen und organischen Basen Salze.

215205 - 14 -

Man kann die Produkte der oben beschriebenen Reaktionen in freier Form oder in Form von Salzen isolieren. Weiterhin kann man sie in Form von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen bilden, indem man sie in
5 Form der freien Basen mit einer Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Gluconsäure, Benzoesäure, Methansulfonsäure,
10 Äthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure oder dergleichen umsetzt. In ähnlicher Weise kann man sie in pharmazeutisch annehmbare Salze überführen, indem man die Produkte in Form der freien Carbonsäuren mit einer Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid,
15 Ammoniumhydroxid, Triäthylamin, Procain, Dibenzylamin, 1-Ephenamin, N,N'-Dibenzyläthylendiamin, N-Äthylpiperidin oder dergleichen, umsetzt.

In ähnlicher Weise kann man durch Behandeln der Salze
20 mit einer Base oder einer Säure die freien Amide freisetzen.

Wie oben bereits angesprochen wurde, entfalten die erfindungsgemäß erhältlichen N²-Arylsulfonyl-L-argininamide und ihre Salze in Säugern eine starke spezifische
25 inhibierende Wirkung gegen Thrombin und zeichnen sich durch eine im wesentlichen mangelnde Toxizität aus, so daß diese Verbindungen als diagnostische Reagenzien zur Bestimmung des Thrombins im Blut und/oder zur medizinischen Bekämpfung oder Vorbeugung der Thrombose
30 verwendet werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken auch als Inhibitoren der Blutplättchenaggregation.

Die antithrombotische Wirkung der erfindungsgemäß erhältlichen N²-Arylsulfonyl-L-argininamide wurde mit der des N²-(p-Tolylsulfonyl)-L-argininmethylesters, einem bekannten antithrombotischen Mittel, durch Bestimmen
5 der Fibrinogen-Koagulationszeit verglichen. Die Bestimmung der Fibrinogenkoagulationszeit wird wie folgt durchgeführt:

Man vermischt einen aliquoten Anteil von 0,8 ml einer Fibrinogenlösung, die man durch Auflösen von 150 mg
10 Rinder-Fibrinogen (Cohn Fraktion I, erhältlich von der Firma Armour Inc.) in 40 ml einer Boratsalzlösung mit einem pH-Wert von 7,4 erhalten hat, mit 0,1 ml eines Boratsalzpuffers mit einem pH-Wert von 7,4 (Kontrollprobe) oder einer Probenlösung in dem gleichen Puffer,
15 worauf man zu den in einem Eisbad gehaltenen Lösungen 0,1 ml einer Thrombinlösung zusetzt (die 5 Einheiten pro ml aufweist und von der Firma Mochida Pharmaceutical Company Ltd. erhältlich ist).

20 Unmittelbar nach dem Vermischen überführt man die Reaktionsmischung aus dem Eisbad in ein auf 25°C gehaltenes Bad. Dann bestimmt man die Koagulationszeit als den Zeitraum zwischen dem Überführungszeitpunkt in das bei 25°C gehaltene Bad und dem Zeitpunkt, bei dem erst-
25 mals Fibrinfäden auftreten. In den Fällen, in denen keine Wirkstoffproben zugesetzt werden, beträgt die Koagulationszeit 50 bis 55 Sekunden.

Die hierbei erhaltenen experimentellen Ergebnisse sind
30 in der nachstehenden Tabelle I zusammengestellt. Der Ausdruck "Konzentration, die dazu erforderlich ist, die Koagulationszeit um den Faktor 2 zu verlängern" steht für die Konzentration des Wirkstoffs, die dazu erforderlich ist, die normale Koagulationszeit von 50 bis

215205 - 16 -

55 Sekunden auf 100 bis 110 Sekunden zu verlängern.

Die Konzentration des bekannten antithrombotischen Mittels, nämlich N^2 -(p-Tolylsulfonyl)-L-argininmethylester, um die Koagulationszeit um den Faktor 2 zu verlängern, beträgt 1100 μ m. Die Inhibitorwirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle II angegeben, in der die allgemeine Formel I und die Gruppen R und Ar angegeben sind.

10

Wenn man eine Lösung, die ein erfindungsgemäß herstellbares N^2 -Arylsulfonyl-L-argininamid enthält, intravenös an Tiere verabreicht, so wird die hohe antithrombotische Wirkung in dem im Kreislauf fließenden Blut während einer bis drei Stunden beibehalten. Die Zerfalls-Halbwertszeit der erfindungsgemäßen antithrombotischen Verbindungen in dem im Kreislauf fließenden Blut beträgt, wie die Untersuchungen gezeigt haben, etwa 60 Minuten, wobei die physiologischen Bedingungen der Wirtstiere (Ratten, Kaninchen, Hunde und Schimpansen) gut beibehalten werden. Die durch die Infusion von Thrombin in Tieren verursachte experimentelle Fibrinogenverminderung wird in zufriedenstellender Weise durch die gleichzeitige Infusion der erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen unter Kontrolle gehalten.

25

Die durch intravenöse Verabreichung der Verbindungen der allgemeinen Formel I an Mäuse (männlich mit einem Gewicht von 20 g) ermittelten Werte der akuten Toxizität (LD_{50}) erstrecken sich von etwa 100 bis 500 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

30

215205 - 17 -

Repräsentative LD₅₀-Werte der 1-[N²-(1,2,3,4-Tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidin-carbonsäure, der 1-[N²-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidin-carbonsäure, der 1-[N²-(3-Äthyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidin-carbonsäure, der 1-[N²-(1,2,3,4-Tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-äthyl-2-piperidincarbonsäure bzw. der (2R,4R)-1-[N²-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure betragen 191, 264, 322, 132 bzw. 210 mg/kg.

Andererseits betragen die LD₅₀-Werte für N²-Dansyl-N-butyl-L-argininamid bzw. N²-Dansyl-N-Methyl-N-butyl-L-argininamid 10 bzw. 5 mg/kg.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen können allein oder in Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Trägermaterialien, Bindemitteln und/oder Hilfsstoffen an Säuger, einschließlich Menschen, verabreicht werden, wobei die Menge der verabreichten Verbindung von der Löslichkeit und der chemischen Natur der Verbindung, dem gewählten Verabreichungsweg und der üblichen pharmazeutischen Praxis abhängt.

Beispielsweise können die Verbindungen durch parenterale Injektion, das heißt intramuskulär, intravenös oder subkutan, verabreicht werden. Zum Zwecke der parenteralen Verabreichung können die Verbindungen in Form von sterilen Lösungen verwendet werden, die andere gelöste Bestandteile enthalten, beispielsweise eine ausreichende Menge Salz oder Glucose, um eine isotonische Lösung zu bilden. Die Verbindungen können oral in Form von Tabletten, Kapseln oder Granulaten verabreicht werden, die geeignete

215205 - 18 -

Trägermaterialien, wie Stärke, Lactose, weißen Zucker oder dergleichen, enthalten.

Die Verbindungen können sublingual in Form von Tablet-
5 ten oder Pastillen verabreicht werden, in denen der
Wirkstoff mit Zucker oder Maissirup, Aromastoffen und
Farbstoffen vermischt und dann in ausreichendem Maße
entwässert wird, um die Mischung für das Verpressen zu
10 einer festen Form geeignet zu machen. Die Verbindungen
können auch oral in Form von Lösungen verabreicht werden,
die Farbstoffe und Aromastoffe enthalten. Die Dosierung
der Verbindungen der allgemeinen Formel I wird vom Arzt
bestimmt und variiert mit dem Verabreichungsweg und
der ausgewählten Verbindung. Weiterhin variiert die
15 Dosierung in Abhängigkeit von dem zu behandelnden
Patienten.

Wenn die Verbindungen der allgemeinen Formel I auf oralem
Wege verabreicht werden, ist eine größere Menge des
20 Wirkstoffs erforderlich, um die gleiche Wirkung zu er-
zielen, die man mit einer geringeren Menge des parenteral
verabreichten Wirkstoffs erzielt.

Die therapeutisch geeignete Dosierung beträgt im allge-
25 meinen bei parenteraler Verabreichung 10 bis 50 mg/kg und
bei oraler Verabreichung 10 bis 500 mg/kg pro Tag.

Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung
der Erfindung.

Beispiel 1

A) 1- \overline{N}^G -Nitro- N^2 -(tert.-butoxycarbonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester

5 Zu einer gerührten Lösung von 28,3 g N^G -Nitro- N^2 -(tert.-butoxycarbonyl)-L-arginin in 450 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei Aufrechterhaltung einer Temperatur von -20°C 9,0 g Triäthylamin und 12,2 g Chlorameisensäureisobutylester. Nach 10 Minuten versetzt man die
10 Reaktionsmischung mit 15,2 g 4-Methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester und rührt die Mischung während 10 Minuten bei -20°C . Nach Ablauf dieser Zeitdauer erwärmt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur, verdampft das Lösungsmittel, nimmt den Rückstand mit 400 ml Äthylacetat
15 auf und wäscht nacheinander mit 200 ml Wasser, 100 ml einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung, 100ml einer 10%igen Zitronensäurelösung und 200 ml Wasser. Man trocknet die Äthylacetatlösung über wasserfreiem Natriumsulfat.

20 Man dampft die Lösung ein und erhält 31,5 g (Ausbeute = 75%) 1- \overline{N}^G -Nitro- N^2 -(tert.-butoxycarbonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester in Form eines Sirups.

25 IR-Spektrum (KBr): 3300, 1730, 1680 cm^{-1} .

B) 1- \overline{N}^G -Nitro-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester-hydrochlorid

30 Zu einer gerührten Lösung von 30 g 1- \overline{N}^G -Nitro- N^2 -(tert.-butoxycarbonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester in 50 ml Äthylacetat gibt man bei 0°C 80 ml einer trockenen 10%igen Lösung von Chlorwasserstoff in Äthylacetat. Nach 3 Stunden versetzt man die

Lösung mit 200 ml trockenem Äthyläther, um ein viskoses
 öliges Produkt auszufällen. Man filtriert das Produkt
 ab, wäscht es mit trockenem Äthyläther und erhält
 1- $\sqrt{N^G}$ -Nitro-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure-
 5 äthylester-hydrochlorid in Form eines amorphen Fest-
 stoffs.

C) 1- $\sqrt{N^G}$ -Nitro-N²-(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-
 arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester

10 Zu einer gerührten Lösung von 25 g 1-(N^G-Nitro-L-
 arginyl)-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester-
 hydrochlorid in 200 ml Chloroform gibt man bei 5°C
 nacheinander 18,5 g Triäthylamin und 14,7 g 3-Methyl-
 8-chinolinsulfonylchlorid und rührt während 3 Stunden
 15 bei Raumtemperatur. Nach Ablauf dieser Zeitdauer wäscht
 man die Lösung zweimal mit 50 ml Wasser.

Man trocknet die Chloroformlösung über wasserfreiem
 Natriumsulfat, verdampft das Lösungsmittel und chromato-
 20 graphiert den Rückstand über 50 g Kieselgel, das mit
 Chloroform gepackt und gewaschen worden ist und mit
 einer 3%igen Methanol/Chloroform-Mischung eluiert wird.
 Man dampft die mit einer 3%igen Methanol/Chloroform-
 Mischung eluierte Fraktion ein und erhält 32,1 g (Aus-
 25 beute = 91%) 1- $\sqrt{N^G}$ -Nitro-N²-(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-
 L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester
 in Form eines amorphen Feststoffs.

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

30

D) 1- $\sqrt{N^G}$ -Nitro-N²-(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-
 arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure

Man rührt eine Lösung von 30 g 1- $\sqrt{N^G}$ -Nitro-N²-(3-methyl-
 8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidin-

215205 - 21 -

carbonsäureäthylester in 100 ml Äthanol mit 100 ml einer
 1n Natriumhydroxidlösung während 24 Stunden bei Raum-
 temperatur. Nach Ablauf dieser Zeitdauer neutralisiert
 man die Lösung mit einer 1n Chlorwasserstoffsäurelösung
 5 und engt dann auf 70 ml ein.

Man stellt die Lösung mit einer 1n Natriumhydroxidlösung
 auf einen pH-Wert von 11 ein, wäscht dreimal mit 100 ml
 Äthylacetat, säuert mit einer 1n Chlorwasserstoffsäure-
 10 lösung an und extrahiert dreimal mit 100 ml Chloroform.
 Man trocknet die vereinigten Chloroformlösungen über
 wasserfreiem Natriumsulfat, engt ein und erhält 28,0 g
 (Ausbeute = 97%) 1- $\sqrt{N^G}$ -Nitro-N²-(3-methyl-8-chinolin-
 sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure in
 15 Form eines amorphen Feststoffs.

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

Analyse: C₂₃H₃₁N₇O₇S

	C	H	N
ber.:	50,26	5,69	17,84 %
gef.:	50,00	5,50	17,49 %

E) 1- $\sqrt{N^2}$ -(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-
 25 L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure

Zu einer Lösung von 3,00 g 1- $\sqrt{N^G}$ -Nitro-N²-(3-methyl-8-
 chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbon-
 säure in 50 ml Äthanol gibt man 0,5 g Palladiumschwarz und
 schüttelt die Mischung dann während 8 Stunden bei 100°C
 30 unter einem Wasserstoffdruck von 10 kg/cm². Nach Ablauf
 dieser Zeitdauer filtriert man die Äthanollösung zur Ent-
 fernung des Katalysators, dampft ein und erhält 2,50 g
 (Ausbeute = 90%) 1- $\sqrt{N^2}$ -(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-
 chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbon-

215205 - 22 -

säure in Form eines amorphen Feststoffs.

IR-Spektrum (KBr): 3400, 1620, 1460, 1380 cm^{-1} .

5 NMR-Spektrum (100. MHz in CD_3OD): δ -Werte: 6,5 (Triplet, 1H), 7,1 (Doublet 1H), 7,4 (Doublet, 1H)

Analyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$

	C	H	N
10 ber.:	54,31	7,13	16,52 %
gef.:	54,01	6,98	16,61 %

Beispiel 2

15 (2R,4R)-4-Methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester

1.) Fraktionierung der trans- und cis-Form des
4-Methyl-2-piperidincarbonsäureäthylesters

Man fraktioniert die trans- und die cis-Formen des
20 4-Methyl-2-piperidincarbonsäureäthylesters durch
Destillation im Vakuum. Die trans-Form siedet bei 83°C
bis 85°C/7 mmHg, während die cis-Form bei 107°C bis
108°C/5 mmHg siedet.

25 2.) Optische Spaltung der trans-Form

Man hydrolysiert den racemischen 4-Methyl-2-piperidin-
carbonsäureäthylester (trans-Form) durch vierstündiges
Sieden in überschüssiger konzentrierter Chlorwasser-
stoffsäure, wobei man 4-Methyl-2-piperidincarbonsäure-
30 hydrochlorid erhält. Man setzt die freie Säure des
Hydrochlorids der Aminosäure in üblicher Weise chromato-
graphisch frei unter Verwendung eines Ionenaustauscher-
harzes in der H-Form (Daiiaion SK-112 der Firma
Mitsubishi Chemical Industries Limited), so daß man die

racemische 4-Methyl-2-piperidincarbonsäure erhält.

Zu einer Lösung von 143,2 g der racemischen Aminosäure in 2900 ml siedendem 95%igem Äthylalkohol gibt man 150 g L-Weinsäure. Nach dem Abkühlen gewinnt man 145,9 g des ausgefällten Salzes durch Filtration. Die rohen Kristalle werden aus 1000 ml 90%igem Äthylalkohol umkristallisiert, so daß man das L-Weinsäuresalz der (2R,4R)-4-Methyl-2-piperidincarbonsäure erhält.

$F = 183,9$ bis $185,0^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +4,4^{\circ}$ ($c = 10\%$ in Wasser)

10

Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_8$

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

15

Die absolute Konfiguration des Moleküls wird durch Röntgenbeugungsanalyse des Kristalls festgestellt, der einen 1:1-Komplex des Moleküls mit L-Weinsäure darstellt.

Das Produkt wird auf 2000 ml eines mit Wasser gepackten Ionenaustauscherharzes (Diaion SK-112) chromatographiert, das mit Wasser gewaschen und mit einer 3%igen Ammoniumhydroxidlösung eluiert wird. Die mit einer 4%igen Ammoniumhydroxidlösung eluierte Fraktion wird zur Trockene eingedampft und ergibt 63,0 g (2R,4R)-4-Methyl-2-piperidincarbonsäure in Form von pulverförmigen Kristallen. Die Umkristallisation des Produkts aus einer Äthanol/Wasser-Mischung ergibt die entsprechende Aminosäure, nämlich (2R,4R)-4-Methyl-2-piperidincarbonsäure, die bei $275,0$ bis $277,8^{\circ}\text{C}$ schmilzt. $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -18,0^{\circ}$ ($c = 10\%$ in 2n Chlorwasserstoffsäure).

30

Analyse: $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$

	C	H	N
ber.:	58,72	9,15	9,78 %
gef.:	58,80	9,09	9,71 %

35

215205 - 24 -

3.) Herstellung des (2R,4R)-4-Methyl-2-piperidin-carbonsäureäthylesters

Man gibt 128,6 g Thionylchlorid tropfenweise bei einer Temperatur von weniger als 30°C zu einer gerührten Suspension von 51,6 g (2R,4R)-4-Methyl-2-piperidin-carbonsäure in 690 ml absolutem Äthylalkohol und rührt dann während 1 Stunde bei Raumtemperatur und schließlich während 1 Stunde bei der Rückflußtemperatur. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels löst man den Rückstand in 500 ml Benzol, wäscht mit 100 ml einer 5%igen Kaliumcarbonatlösung und 200 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung und trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat. Nach dem Verdampfen des Benzols destilliert man den Rückstand im Vakuum und erhält 57,4 g (2R,4R)-4-Methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester, der bei 83°C bis 85°C/7 mmHg siedet. $[\alpha]_D^{22} = -24,0^\circ$ (c = 5% in Äthanol).

Analyse: $C_9H_{17}NO_2$

	C	H	N
ber.:	63,13	10,00	8,18 %
gef.:	63,20	9,96	8,12 %

A) (2R,4R)-1- \overline{N}^G -Nitro- N^2 -(tert.-butoxycarbonyl)-L-arginyl-4-methyl-2-piperidincarbonäureäthylester

Zu einer gerührten Lösung von 28,3 g N^G -Nitro- N^2 -(tert.-butoxycarbonyl)-L-arginin in 450 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei Aufrechterhalten einer Temperatur von -20°C nacheinander 9,0 g Triäthylamin und 12,2 g Chlorameisensäureisobutylester. Nach 10 Minuten versetzt man die Reaktionsmischung mit 15,2 g (2R,4R)-4-Methyl-2-piperidincarbonäureäthylester und rührt die Mischung während 10 Minuten bei -20°C. Nach Ablauf dieser Zeitdauer erwärmt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur, verdampft das Lösungsmittel, nimmt den Rückstand mit

215205 - 25 -

400 ml Äthylacetat auf und wäscht ihn nacheinander mit 200ml Wasser, 100 ml einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung, 100 ml einer 10%igen Zitronensäurelösung und 200 ml Wasser. Dann trocknet man die Äthylacetatlösung über wasserfreiem Natriumsulfat, dampft die Lösung ein und erhält 31,3 g (Ausbeute = 74,5%) (2R,4R)-1- \overline{N}^G -Nitro- N^2 -(tert.-butoxycarbonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester in Form eines Sirups.

10 IR-Spektrum (KBr): 3300, 1730, 1680 cm^{-1} .

B) (2R,4R)-1- \overline{N}^G -Nitro-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester-hydrochlorid

15 Zu einer gerührten Lösung von 30 g (2R,4R)-1- \overline{N}^G -Nitro- N^2 -(tert.-butoxycarbonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester in 50 ml Äthylacetat gibt man bei 0°C 80 ml einer 10%igen trockenen Lösung von Chlorwasserstoff in Äthylacetat. Nach 3 Stunden versetzt man die Lösung mit 200 ml trockenem Äthyläther, um ein viskoses öliges Produkt auszufällen, das man abfiltriert und mit trockenem Äthyläther wäscht, so daß man (2R,4R)-1- \overline{N}^G -Nitro-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester-hydrochlorid in Form eines amorphen Feststoffes erhält.

20

25

C) (2R,4R)-1- \overline{N}^G -Nitro- N^2 -(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester

Zu einer gerührten Lösung von 25 g (2R,4R)-1-(\overline{N}^G -Nitro-L-arginyl)-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester-hydrochlorid in 200 ml Chloroform gibt man bei 5°C nacheinander 18,5 g Triäthylamin und 14,7 g 3-Methyl-8-chinolinsulfonylchlorid und setzt das Rühren während 3 Stunden bei Raumtemperatur fort. Nach Ablauf dieser Zeitdauer wäscht man die Lösung zweimal mit 50 ml Wasser.

30

35

Man trocknet die Chloroformlösung über wasserfreiem Natriumsulfat, verdampft das Lösungsmittel und chromatographiert den Rückstand über 50 g Kieselgel, das man in Chloroform gepackt und mit Chloroform gewaschen hat, wobei
5 man mit einer 3%igen Methanol/Chloroform-Mischung eluiert. Man dampft die mit der 3%igen Methanol/Chloroform-Mischung eluierte Fraktion ein und erhält 32,5 g (Ausbeute = 92,1%) (2R,4R)-1- $\sqrt{N^G}$ -Nitro- N^2 -(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester in
10 Form eines amorphen Feststoffs.

IR-Spektrum (KBr): 3250, 1725, 1640 cm^{-1} .

15 D) (2R,4R)-1- $\sqrt{N^G}$ -Nitro- N^2 -(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure

Man rührt eine Lösung von 30 g (2R,4R)-1- $\sqrt{N^G}$ -Nitro- N^2 -(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester in 100 ml Äthanol und
100 ml einer 1n Natriumhydroxidlösung während 24 Stunden
20 bei Raumtemperatur. Nach Ablauf dieser Zeitdauer neutralisiert man die Lösung mit einer 1n Chlorwasserstoffsäurelösung und engt auf 70 ml ein.

Man stellt den pH-Wert der Lösung mit einer 1n Natriumhydroxidlösung auf 11 ein, wäscht mit 100 ml Äthylacetat und dann mit 100 ml Chloroform und säuert mit einer 1n Chlorwasserstoffsäurelösung an. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und mit 20 ml Wasser gewaschen und ergibt
25 27 g (Ausbeute = 95%) (2R,4R)-1- $\sqrt{N^G}$ -Nitro- N^2 -(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure. F = 211 bis 213°C
30

IR-Spektrum (KBr): 3280, 1720, 1620 cm^{-1}

Analyse: $C_{23}H_{31}N_7O_7S$

	C	H	N
ber.:	50,26	5,69	17,84 %
5 gef.:	50,05	5,45	17,45 %

E) (2R,4R)-1-[N²-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure

10 Zu einer Lösung von 3,00 g (2R,4R)-1-[N^G-Nitro-N²-(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure in 40 ml Äthanol und 10 ml Essigsäure gibt man 0,3 g 5% Palladium-auf-Kohlenstoff und
 15 schüttelt die Mischung während 4 Stunden bei 80°C unter einem Wasserstoffdruck von 50 kg/cm². Nach Ablauf dieser Zeitdauer filtriert man die Lösung zur Entfernung des Katalysators und dampft ein.

20 Man schüttelt das zurückbleibende viskose Öl mit einer Mischung aus 30 ml Chloroform und 30 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung. Man wäscht die Chloroformschicht mit 30 ml Wasser und dampft ein. Man kristallisiert die erhaltenen rohen Kristalle aus Äthanol um und erhält 2,6 g (Ausbeute = 94%) (2R,4R)-1-[N²-(3-Methyl-
 25 1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure. F = 188 bis 191°C.

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

30 NMR-Spektrum (100 MHz in CD₃OD): δ -Werte:
 6,5 (Triplet, 1H), 7,1 (Doublet, 1H),
 7,4 (Doublet, 1H).

215205

- 28 -

Analyse: $C_{23}H_{36}N_6O_5S$

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

5

Beispiel 3

(2R, 4R)-1- $\sqrt{N^2}$ -(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure

10

Ausgehend von (2R,4R)-1- $\sqrt{N^G}$ -Nitro- N^2 -(3-methyl-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester, den man nach der Verfahrensweise von Beispiel 2 (C) hergestellt hat, bereitet man nach einer Verfahrensweise, die ähnlich der in Beispiel 2 (E) beschriebenen ist, den (2R,4R)-1- $\sqrt{N^2}$ -(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester.

15

20

Man rührt eine Mischung aus 5 g (2R,4R)-1- $\sqrt{N^2}$ -(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester, 50 ml Äthanol und 50 ml einer 1n wäßrigen Natriumhydroxidlösung während 24 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Ablauf dieser Zeitdauer neutralisiert man die Reaktionsmischung mit einer wäßrigen 1n Chlorwasserstoffsäurelösung und destilliert das Äthanol ab. Man extrahiert den Rückstand mit 50ml Chloroform und wäscht mit Wasser. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels filtriert man den gebildeten Niederschlag ab, kristallisiert ihn aus Äthanol um und erhält 4,0 g (Ausbeute = 93%) (2R,4R)-1- $\sqrt{N^2}$ -(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure. F = 188 bis 191°C.

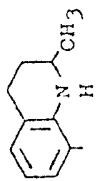
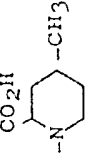
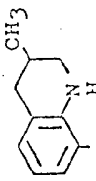
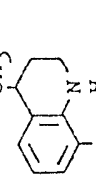
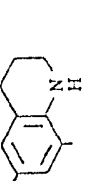
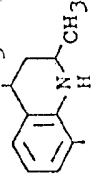
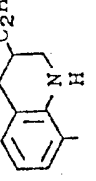
25

30

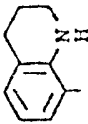
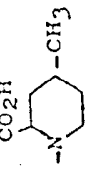
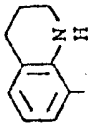
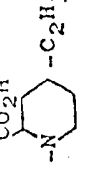
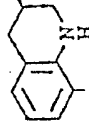
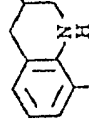
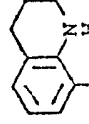
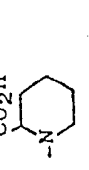
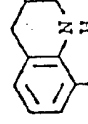
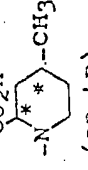
Nach der Verfahrensweise der obigen Beispiele bereitet man verschiedene andere N²-Arylsulfonyl-L-argininamide. Die hierbei erhaltenen Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle I zusammengestellt.

0

Tabelle I

Probe Nr.	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N} - \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \\ \text{H} - \text{N} - \text{SO}_2 - \text{Ar} \end{array}$		Konzentration, d. dazu erforderlich ist, d. Koagulationszeit um d. Faktor 2 zu verlängern (μMol)	physikalische Kenndaten	Elementaranalyse (obere Zahlenwerte: berechnet; untere Zahlenwerte: gefunden)			IR-Spektrum (KBr) $^{-1}$ (cm)	NMR-Spektrum (δ -Werte ppm) (CD_3OD)
	Ar	R			C	H	N		
1			0.45	Pulver	54.31	7.13	16.52	3,380, 1,620	6.5 (t, 1H) 7.1 (d, 1H) 7.4 (d, 1H)
2		"	0.08	"	54.31	7.13	16.52	3,400, 1,620	6.5 (t, 1H) 7.1 (d, 1H) 7.4 (d, 1H)
3		"	0.2	"	54.31	7.13	16.52	3,380, 1,620	6.5 (t, 1H) 7.2 (d, 1H) 7.4 (d, 1H)
4		"	1.8	"	54.50	7.01	16.29	1,380, 1,160	6.9 (s, 1H) 7.3 (s, 1H)
5		"	5.5	"	54.28	7.13	16.40	1,380, 1,285	6.5 (t, 1H) 7.1 (t, 1H) 7.4 (t, 1H)
6		"	0.06	"	55.15	7.33	16.08	3,350, 1,620	6.6 (t, 1H) 7.2 (d, 1H) 7.4 (d, 1H)
					55.20	7.29	16.00	1,380, 1,150	6.6 (t, 1H) 7.2 (d, 1H) 7.4 (d, 1H)
					55.15	7.33	16.08	3,375, 1,620	6.6 (t, 1H) 7.2 (d, 1H) 7.4 (d, 1H)
					55.11	7.40	15.88	1,460, 1,380	6.6 (t, 1H) 7.2 (d, 1H) 7.4 (d, 1H)

Fortsetzung Tabelle I

Probe Nr.	$\text{HN} \begin{array}{l} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C-N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagdown \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$ II-N-SO ₂ -Ar		Konzentration d. dazu erforderlich ist, d. Koagulationszeit u. d. Faktor 2 zu verlängern (µMol/l)	physikalische Kenndaten	Elementaranalyse (obere Zahlenwerte berechnet, untere Zahlenwerte gefunden)			IR-Spektrum (KBr) (cm ⁻¹)	NMR-Spektrum (δ-Werte ppm) (CD ₃ OD)
	Ar	R			C	H	N		
7			0.45	Pulver	53.42	6.93	16.99	3,380, 1,620	6.6 (d, 1H) 7.1 (d, 1H) 7.4 (d, 1H)
8			0.45	"	54.31	7.13	16.52	3,380, 1,620	6.6 (d, 1H) 7.1 (d, 1H) 7.4 (d, 1H)
9		"		"	55.15	7.33	16.08	3,380, 1,620	6.5 (t, 1H) 7.2 (d, 1H) 7.4 (d, 1H)
10		"		"	55.07	7.03	16.38	1,460, 1,380	6.5 (t, 1H) 7.2 (d, 1H) 7.4 (d, 1H)
11				"	55.95	7.51	15.66	3,380, 1,620	6.5 (t, 1H) 7.2 (d, 1H) 7.4 (d, 1H)
12		 (2R,4R)	0.02	F = 188-191°C	55.69	7.28	15.51	1,460, 1,380	6.5 (t, 1H) 7.1 (d, 1H) 7.4 (d, 1H)
					53.42	6.93	16.99	3,380, 1,620	6.6 (d, 1H) 7.1 (d, 1H) 7.4 (d, 1H)
					53.28	6.63	16.69	1,460, 1,380	6.5 (t, 1H) 7.1 (d, 1H) 7.4 (d, 1H)
					54.31	7.13	16.52	3,400, 1,620	6.5 (t, 1H) 7.1 (d, 1H) 7.4 (d, 1H)
					54.05	6.94	16.65	1,460, 1,380	6.5 (t, 1H) 7.1 (d, 1H) 7.4 (d, 1H)

215205

- 32 -

Beispiel 4

Unter Anwendung der nachstehend angegebenen Bestandteile bereitet man Tabletten, die für die orale Verabreichung geeignet sind.

5

Bestandteil	Menge pro Tablette (mg)
1- $\sqrt{N^2}$ -(1,2,3,4-Tetrahydro-8-chinolin-sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure	250
Lactose	140
Maisstärke	35
Talkum	20
Magnesiumstearat	5
Summe	450 mg

10

15

20

Beispiel 5

Durch gutes Vermischen der nachstehend angegebenen Bestandteile und Einfüllen der Mischung in harte Gelatine-kapseln erhält man Kapseln, die für die orale Verabreichung geeignet sind.

25

Bestandteil	Menge pro Kapsel (mg)
1- $\sqrt{N^2}$ -(1,2,3,4-Tetrahydro-8-chinolin-sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure	250
Lactose	250
Summe	500 mg

30

215205 - 33 -

Beispiel 6

Durch Auflösen der nachstehend angegebenen Bestandteile und Sterilisieren der Lösung erhält man eine für die intravenöse Perfusion geeignete sterile Lösung.

5

10

Bestandteile	Menge (g)
1- \sqrt{N}^2 -(1,2,3,4-Tetrahydro-8-chinolin-sulfonyl)-L-arginyl-4-methyl-2-piperidincarbonsäure	25
Puffersystem	in der gewünschten Menge
Glucose	25
Destilliertes Wasser	500

eine der Gruppen R' und R'' eine Schutzgruppe für die Guanidinogruppe darstellt,

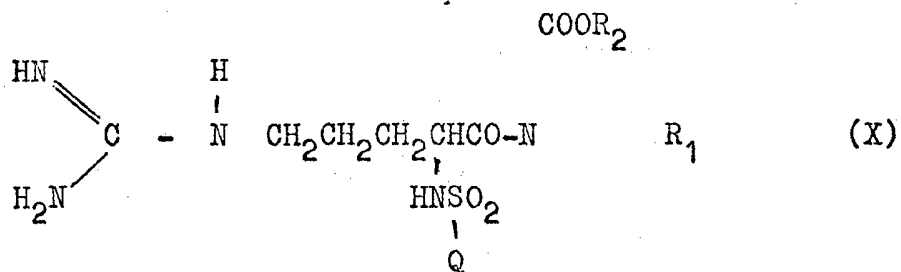
R₂ ein Wasserstoffatom, eine niedrigmolekulare Alkylgruppe oder eine Aralkylgruppe und

Q eine 8-Chinolylgruppe, die gegebenenfalls mit mindestens einer Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist und der Gruppe Ar entspricht, bedeuten,

den N^G-Substituenten und, wenn R₂ für eine Aralkylgruppe steht, diese Aralkylgruppe durch Hydrogenolyse abspaltet und gleichzeitig die Chinolylgruppe zu der entsprechenden 1,2,3,4-Tetrahydrochinolylgruppe hydriert und, wenn R₂ für eine Alkylgruppe steht, die Estergruppe in der 2-Stellung des Piperidinringes hydrolysiert,

oder

- b) den Chinolylrest eines N²-Chinolinsulfonyl-L-argininamids der allgemeinen Formel X



in der

R, R₁ und Ar die in der Variante a) angegebenen Bedeutungen besitzen und

R₂ ein Wasserstoffatom, eine niedrigmolekulare Alkylgruppe oder eine Aralkylgruppe und

Q eine 8-Chinolylgruppe, die gegebenenfalls mit mindestens einer Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist und der Gruppe Ar entspricht, bedeuten,

zu der entsprechenden 1,2,3,4-Tetrahydrochinolylgruppe hydriert und gleichzeitig, wenn R₂ für eine

Alkylgruppe steht, diesen Alkylester hydrolysiert.

2. Verfahren nach den Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in der R₁ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und Ar eine 1,2,3,4-Tetrahydro-8-chinolylylgruppe, die gegebenenfalls mit mindestens einer Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in der R eine (2R,4R)-4-Alkyl-2-carboxy-1-piperidinogruppe, deren Alkylgruppe 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, und Ar eine 1,2,3,4-Tetrahydro-8-chinolylylgruppe, die gegebenenfalls mit mindestens einer Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten.
4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in der die Alkylgruppe in der 4-Stellung des Piperidinrings 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist und Ar für eine 3-Alkyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolylylgruppe steht, deren Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist.